

# RALLENTARE LA PROGRESSIONE DEL DANNO RENALE OGGI. LA MALATTIA RENALE CRONICA: UN RILEVANTE PROBLEMA PERSONALE, FAMILIARE E SOCIALE

**Francesco Locatelli, Benedetta Tucci, Lucia Del Vecchio**

Dipartimento di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale, Azienda Ospedaliera della Provincia di Lecco, Ospedale "Alessandro Manzoni", Lecco

## How to slow the progression of kidney damage today. Chronic kidney disease: an important personal, family and social problem

*The number of patients with chronic kidney disease (CKD) is increasing worldwide like an unstoppable tsunami. This causes considerable suffering for patients and families and places a severe economic burden also on society, especially when the patient reaches the stage of being in need of renal replacement therapy. Accordingly, a program of prevention and treatment of CKD at its earlier stages is of great importance, also in view of the fact that the general population is getting older and older and is more frequently affected by comorbidities such as hypertension, diabetes, obesity and cardiovascular disease. All these factors increase the likelihood of the development and worsening of CKD.*

*In the meantime, nephrologists have developed new and better strategies to halt or at least slow the progression of CKD. These are based on the prescription to quit smoking and on dietary interventions guaranteeing an adequate calorie, protein, phosphate and sodium intake together with the correction of metabolic acidosis through either the supplementation of sodium bicarbonate or the choice of basic proteins. The treatment of hypertension and proteinuria (when detectable) by means of RAS inhibitors is another important strategy, where partial correction of anemia and statin use may be of help. Other treatments have not proven to be effective or their introduction into clinical practice is still far away.*

Conflict of interest: None

Financial support: None

### KEY WORDS:

Anemia,  
Diet,  
Hypertension,  
Chronic kidney  
disease,  
Proteinuria,  
RAS inhibition

### PAROLE CHIAVE:

Anemia,  
Dieta,  
Ipertensione,  
Malattia  
renale cronica,  
Proteinuria,  
RAS

### Indirizzo degli Autori:

Prof. Francesco Locatelli  
Dipartimento di Nefrologia, Dialisi  
e Trapianto Renale, Azienda  
Ospedaliera della Provincia di Lecco  
Ospedale "Alessandro Manzoni"  
Via Dell'Eremo 9  
23900 Lecco  
e-mail: f.locatelli@ospedale.lecco.it

## INTRODUZIONE

Il numero di pazienti affetti da malattia renale cronica (*Chronic Kidney Disease*, CKD) con andamento progressivo verso la necessità di una terapia sostitutiva continua a crescere in tutto il mondo come un apparentemente inarrestabile "tsunami" e l'Italia non si sottrae a questa tendenza generale. Negli Stati Uniti si registra tuttora un incremento del 6-7% annuo dei nuovi pazienti richiedenti un trattamento dialitico sostitutivo,

numero che ha largamente superato le più pessimistiche previsioni. In Italia ci attestiamo sul 4-5%. Tutto ciò è causa di una notevole sofferenza per la persona malata e la sua famiglia, ma è anche responsabile di gravi problemi economici, non solo per la persona e per la sua famiglia, ma anche per la società tutta. La dialisi è un trattamento salvavita che dovrebbe essere offerto a tutti i pazienti che ne possano beneficiare, come terapia di mantenimento, in alternativa a un trapianto renale o come sua preparazione, per coloro

che ne hanno l'indicazione. Tuttavia non si può non riconoscere che il programma sostitutivo della funzione renale causa notevoli problemi economico-organizzativi non facilmente sostenibili, soprattutto nell'attuale grave crisi economica, e, in tutti i casi, drena importanti risorse economiche, poi non più disponibili per altri altrettanto importanti programmi sanitari.

Da qui l'importanza di programmi di prevenzione e cura della progressione della malattia renale, in un contesto che ha visto, peraltro, un epidemico aumento nella popolazione generale di fattori quali ipertensione, diabete, obesità e malattie cardiovascolari, fattori che, in associazione con il progressivo invecchiamento della popolazione generale, sono responsabili in larga parte dello sviluppo e dell'aggravamento delle malattie renali.

Nel tempo, i nefrologi hanno sviluppato nuove e migliori strategie, per cercare di arrestare o almeno ritardare la progressione delle malattie renali verso la necessità di una terapia sostitutiva.

Oggi, il trattamento dei pazienti con CKD richiede un approccio multi-terapeutico, che, peraltro, deve essere individualizzato per il singolo paziente.

### **Abolizione del fumo**

Shankar et al. (1) hanno analizzato gli stili di vita come il fumo e il consumo di alcolici e la loro associazione con la frequenza di CKD in una numerosa popolazione nel Wisconsin negli USA e hanno trovato una significativa relazione non solo con lo stato di fumatore ma anche con il numero di pacchetti di sigarette fumate all'anno.

Smettere di fumare assume sempre più le caratteristiche di un intervento prioritario, non solo per la riduzione del noto rischio cardiovascolare e tumorale, ma anche per rallentare la progressione del danno renale. Da non dimenticare che il fumo comporta anche un forte aumento del rischio di amputazioni per vasculopatia periferica, particolarmente elevato nei pazienti diabetici, sempre più frequenti tra i nefropatici con CKD progressiva.

### **Il corretto apporto nutrizionale**

È necessario garantire un adeguato apporto calorico (almeno 30-35 calorie per Kg di peso ideale), evitando assolutamente il dimagrimento (controllare quotidianamente il peso corporeo), specialmente nelle fasi avanzate della CKD, in particolare quando vi sia una rigorosa restrizione proteica. È importante evitare una situazione catabolica, con il rischio di utilizzo delle proteine disponibili a fini energetici anziché plastici (le proteine sono, tra l'altro, un pessimo combustibile, producendo notevoli scorie azotate, iperpotassiemia e

acidosi metabolica), con il risultato di ridurre pesantemente anche le masse muscolari dei pazienti, che diventano progressivamente cachettici per riduzione non solo della massa grassa, ma anche di quella magra.

D'altra parte, il sovrappeso, particolarmente quando rilevante (obesità), si sta sempre più evidenziando come importantissima causa di CKD progressiva, non solo per il suo notevole rischio di essere responsabile dello sviluppo di diabete 2, con il noto rischio di danno renale, ma anche come causa di per sé di glomerulosclerosi rapidamente progressiva e resistente al trattamento con farmaci che inibiscono il sistema renina-angiotensina (RAS) (2). In mancanza di studi specifici, come per la popolazione generale, si raccomanda una costante e regolata attività fisica.

La dieta a contenuto proteico molto ristretto ha perso molto della sua precedente popolarità, sulla base dell'evidenza proveniente dai grandi trial (3, 4); tuttavia, un apporto di proteine (0.8 g/die/Kg di peso corporeo ideale) e di fosforo controllato (scegliendo tra le proteine a più basso contenuto di fosforo) è fondamentale per evitare l'iperfiltrazione glomerulare, l'accumulo di tossine uremiche e soprattutto l'accumulo di fosfati, con uno stimolo alla produzione di paratormone (iperparatiroidismo secondario) e il conseguente aumentato rischio di calcificazioni vascolari. A questo proposito, un'eventuale carenza di vitamina D nativa va sempre corretta. La stessa qualità delle proteine sembra acquisire una progressiva importanza, come recenti studi tendono a confermare; le proteine che producono basi conferirebbero una nefroprotezione, che non sembrerebbe possibile con le proteine che producono acidi (5).

La correzione dell'acidosi metabolica è di fondamentale importanza per salvaguardare il contenuto calcico dell'osso, ma anche per frenare il catabolismo, specialmente muscolare, ridurre il rischio di iperpotassiemia e favorire la ripresa dell'appetito, riducendo la frequente nausea e, nei casi più severi, il vomito, che, nei tempi passati, quando l'importanza dell'acidosi metabolica era poco nota, portava, attraverso un circolo vizioso, al coma che inappropriatamente veniva definito "coma uremico", attribuendone erroneamente la responsabilità ai livelli plasmatici di urea. Recentemente, sono stati pubblicati studi che sottolineano il potenziale beneficio dell'apporto di bicarbonato di sodio nel rallentare la progressione della CKD; una possibile spiegazione di questo favorevole effetto potrebbe essere la riduzione della produzione del potente peptide vasocostrittore Endotelina I (6). Di rilievo, l'apporto di sodio sotto forma di bicarbonato non avrebbe lo stesso rischio di aumento dei valori pressori. Tuttavia è necessario valutare la possibile ritenzione idro-salina e adeguare di conseguenza la terapia diuretica.

Recentemente, una riduzione degli acidi contenuti

nella dieta grazie all'aumento di frutta e verdura sembrerebbe avere un effetto simile all'alcalinizzazione con bicarbonato di sodio nel rallentare la progressione della CKD in pazienti affetti da nefroangiosclerosi (7). Da sottolineare, inoltre, la crescente importanza della riduzione dell'apporto sodico, non solo per facilitare il controllo pressorio e per ridurre il rischio cardiovascolare, ma anche per rafforzare pesantemente l'effetto antiproteinurico degli ACE-inibitori e dei bloccanti dei recettori dell'angiotensina II (ARB), detti anche sartanici, con il conseguente rafforzamento della loro capacità di rallentare la progressione della CKD. Una dieta iposodica, con una riduzione a meno di 100 mEq/die, è capace anche di avere un effetto antiproteinurico, quando associata a un ACE-inibitore, nettamente superiore rispetto all'associazione ACE-inibitore e sartanico, con normale apporto sodico (8, 9).

### **Il controllo dell'ipertensione**

Vi è un generale consenso che il primo obiettivo terapeutico farmacologico della CKD sia il controllo dei valori pressori. L'ipertensione non è solo un'importante caratteristica della CKD ma, a parte il noto grande rischio cardiovascolare ad essa associato, è, dopo la proteinuria, il fattore probabilmente più rilevante nel causare la progressione della CKD.

L'effettiva normalizzazione dei valori pressori, possibilmente con bloccanti del RAS, è pertanto il primo approccio farmacologico della terapia della CKD, oltre all'eventuale terapia della malattia di base, se identificabile e trattabile. Una pietra miliare relativa a questo aspetto è rappresentata dallo studio *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) (3). In questo studio 585 pazienti con filtrato glomerulare (GFR) tra 25 e 55 mL/min/1.73/m<sup>2</sup> e 255 pazienti con GFR tra 13 e 24 mL/min/1.73/m<sup>2</sup> sono stati randomizzati a stretto controllo pressorio, definito come pressione arteriosa media (PAM)  $\leq 92$  mmHg o pressione arteriosa sistolica (PAS)/pressione arteriosa diastolica (PAD)  $\leq 125/75$  in pazienti con età  $\leq 60$  anni, mentre a PAM  $\leq 113$  mmHg o PAS/PAD  $\leq 140/90$  mmHg in pazienti di età superiore a 60 anni o all'abituale controllo pressorio previsto a quell'epoca (MAP  $\leq 107$  mmHg o PAS/PAD  $\leq 140/90$  in soggetti di età  $\leq 60$  anni e MAP  $\leq 113$  mmHg o PAS/PAD  $\leq 160/90$  mmHg nei pazienti di età superiore a 60 anni). A 36 mesi il calo del GFR non era significativamente differente nei 2 gruppi. Tuttavia, la differenza non statisticamente significativa non era verosimilmente dovuta alla mancanza di un effetto benefico del più stretto controllo pressorio, ma al fatto che, nei primi quattro mesi dopo la randomizzazione, i pazienti assegnati al più rigoroso controllo pressorio avevano avuto un più rapido deterioramento della funzione renale, verosimilmente per un mecca-

smo di ipoperfusione renale legato a un troppo rapido calo pressorio. In seguito i pazienti assegnati a questo gruppo hanno mostrato una progressione significativamente più lenta del danno renale, con un calo del GFR inferiore del 29% rispetto ai pazienti assegnati all'abituale controllo pressorio ( $p=0.006$ ). Questo studio ha il merito clinico di aver ricordato l'opportunità di un *target* pressorio differenziato in base all'età e ha suggerito un cauto approccio nella riduzione pressoria, che deve essere, in tutti i casi, cautamente progressiva, per non causare insufficienza renale acuta da ipoperfusione renale, come è poi avvenuto in grandi studi come l'ONTARGET (10, 11). La riduzione pressoria non deve comunque essere eccessiva, specialmente oggi che abbiamo a che fare con una popolazione sempre più anziana, complicata e notevolmente fragile. È importante misurare sempre i valori pressori, sia in clinico che in ortostatismo, per cogliere un'eventuale ipotensione ortostatica, particolarmente frequente nelle persone anziane, specialmente se a dieta rigorosamente iposodica e in terapia diuretica. In questa popolazione, in assenza di proteinuria significativa, ci si può accontentare di valori pressori non superiori a 149/90 mmHg.

I pazienti che all'inizio dello studio MDRD avevano i più elevati valori di proteinuria e quelli nelle fasi più precoci della CKD si sono giovati maggiormente della riduzione pressoria. Da notare che, nello schema di stretto controllo pressorio, vi era un'elevata percentuale di farmaci della classe degli ACE-inibitori.

### **Il blocco del RAS**

L'ipotesi che l'adattativo e poi spesso maladattativo aumento della pressione intraglomerulare, potenzialmente riducibile con la riduzione dell'apporto proteico, potesse essere sostenuto da un'attivazione della produzione di angiotensina II ha rappresentato il razionale per l'impiego degli ACE-inibitori, e poi dei sartanici, allo scopo di ridurre la pressione intraglomerulare e di conseguenza la proteinuria. La proteinuria danneggia i nefroni, non tanto per la sua filtrazione glomerulare, con danneggiamento della membrana basale glomerulare e dei pedicelli, quanto per il suo riassorbimento tubulare, con stimolo alla produzione di citochine pro-infiammatorie e conseguente sclerosi tubulo-interstiziale.

In effetti, i pazienti con proteinuria significativa sono quelli che più si giovano della terapia con bloccanti del RAS, mentre il benefico effetto di questi farmaci sembra svanire quando la proteinuria è inferiore a 0.5 g/die (12).

La maggior parte degli studi controllati sull'uso degli ACE-inibitori è stata eseguita in pazienti con moderata riduzione della funzione renale. A parte qualche dub-

bio sollevato sulla veridicità dei dati, uno studio cinese ha evidenziato la possibilità di avere effetti benefici con questi farmaci anche nelle fasi più avanzate della CKD, senza particolari problemi di deterioramento acuto della funzione renale e/o iperpotassiemia (13). Resta rilevante l'esperienza dello studio RALE sul trattamento dello scompenso cardiaco con un farmaco antagonista dell'aldosterone, con risultati estremamente positivi e quasi assenti effetti collaterali. Appena tale approccio è stato implementato nella pratica clinica quotidiana, con inevitabile minore attenzione alla selezione dei pazienti e al loro monitoraggio clinico-laboratoristico, si è assistito a un significativo incremento dei ricoveri e delle morti dovuti all'iperpotassiemia. Tutto ciò deve indurre a estrema cautela quando si usano bloccanti del RAS nelle fasi più avanzate della CKD, dove il rischio di iperpotassiemia è sempre importante e può essere aggravato da un'acidosi metabolica non corretta o corretta in modo insufficiente o dall'insorgere di uno stato febbrile, con rischio di disidratazione, specialmente nelle persone anziane, particolarmente d'estate con l'aumento della temperatura, e dalla spesso concomitante presenza di vomito e diarrea per intercorrenti infezioni gastro-enteriche. Non dobbiamo dimenticare che spesso i FANS usati come antipiretici-antidolorifici possono aggravare pesantemente questo rischio (spesso i pazienti, specialmente anziani, fanno uso anche cronico di FANS all'insaputa dello stesso medico curante). Ad aggravare il quadro vi è il rischio dell'uso del cosiddetto "sale di farmacia", consigliato per ridurre l'apporto sodico. Tale sale è al 50% a base di cloruro di potassio. Tutto ciò deve indurre a raccomandare fortemente la sospensione dei bloccanti del RAS quando la potassiemia supera i 5.5 mEq/L o in presenza di febbre, vomito o diarrea.

Estremamente utile a questo proposito è l'esperienza del gruppo di Sheffield (14), che ha evidenziato come in pazienti con CKD in terapia con ACE-inibitori e/o sartanici, in caso di un progressivo importante deterioramento della funzione renale, valga la pena di fare un tentativo di sospensione di questi farmaci, che sono potenzialmente una lama a doppio taglio, nel dubbio che possano essere responsabili di un'ipoperfusione renale dovuta a un'alterata emodinamica intrarenale, per stenosi delle arterie renali o eccessivo aumento delle resistenze arteriose intrarenali, o più frequentemente proprio a un'alterata emodinamica intraglomerulare, con eccessiva vasodilatazione dell'arteria efferente in relazione con la pressione dell'arteria afferente e con la conseguente compromissione della frazione di filtrazione.

La sospensione del blocco del RAS ha consentito in molti pazienti (ma non in tutti) il recupero parziale della funzione renale o l'arresto del progressivo peggioramento funzionale.

### **Gli antagonisti dell'aldosterone**

Come già riportato, sulla base dei numerosi studi sperimentali disponibili sull'argomento e dei dati clinici preliminari, il blocco dell'aldosterone, in combinazione con ACE-inibitori e/o sartanici, appare come un'altra strategia promettente nel ridurre la proteinuria e nel rallentare la progressione delle nefropatie croniche (15). Tale efficacia dovrebbe essere testata tassativamente a parità di valori pressori ottenuti nel corso del *follow-up*, per eliminare l'effetto confondente dato dalla riduzione dei valori pressori sulla proteinuria, indipendentemente dal farmaco utilizzato. Farmaco candidato per tale studio potrebbe essere l'eplerenone, data la sua maggiore tollerabilità rispetto allo spironolattone.

Rimane ancora da chiarire quale sia il limite di ridotta funzionalità renale fino a cui si può utilizzare con sicurezza tale strategia terapeutica (valutata come rischio di iperpotassiemia e peggioramento funzionale); sarebbe conveniente limitare lo studio a pazienti con GFR  $\geq 50$  mL/min e proteinuria  $\geq 1$  g/die.

Lo studio di Sato et al. (16) ha messo in luce l'efficacia dello spironolattone nei pazienti con nefropatia diabetica ed "escape" dell'aldosterone. Più recentemente, Bianchi et al. (17) hanno mostrato un possibile effetto nefroprotettivo e antiproteinurico del blocco dell'aldosterone in nefropatie non diabetiche. A oggi, non esistono evidenze per suggerire che tale strategia terapeutica sia efficace solo in questo sottogruppo di pazienti. Questo rappresenta sicuramente un argomento di ricerca d'interesse. La strategia del blocco dell'aldosterone trova razionale sia nei soggetti con nefropatia diabetica che in quelli senza.

### **Il doppio blocco del RAS**

Il *target* terapeutico nei pazienti proteinurici non deve essere solo il controllo pressorio, ma anche la riduzione della proteinuria al di sotto di 1 g/die e possibilmente al di sotto di 0.5 g/die. Molti studi sperimentali in animali hanno evidenziato che la combinazione ACE-inibitori e ARB riduce la proteinuria e previene e forse fa regredire la sclerosi glomerulare, vascolare e tubulo-interstiziale, in modo più efficace rispetto all'uso dei singoli farmaci a dosaggio doppio. Questi dati sono stati confermati nell'uomo anche a parità di controllo pressorio, traducendosi in un successivo minor calo del GFR. In apparente contrasto con quanto detto sopra, il già ricordato studio ONTARGET (10), in ben 25 620 pazienti, ha evidenziato una maggiore incidenza dell'*end-point* composito primario comprensivo di morte o necessità di dialisi o trapianto o raddoppio della creatinemia. È importante sottolineare che la popolazione di questo studio è stata selezionata per

le sue lesioni aterosclerotiche vascolari o per diabete e solo il 13% presentava proteinuria, di cui solo il 4% aveva una franca proteinuria. Pertanto il risultato non è sorprendente, soprattutto se si considera che la causa della più elevata incidenza di eventi avversi nel gruppo randomizzato al doppio blocco era, nella maggior parte dei casi, la necessità di dialisi per un brusco peggioramento della funzione renale, dovuto a un eccessivo calo pressorio e alle alterazioni emodinamiche sopra discusse. Da segnalare che nei pazienti proteinurici si è avuta una maggiore riduzione della proteinuria, che si associava a una migliore prognosi renale nel *follow-up*. Una metanalisi di studi con pazienti prettamente nefrologici, affetti da nefropatie proteinuriche, ha evidenziato invece un chiaro beneficio in termini di riduzione della proteinuria (18). Pertanto, il doppio blocco deve essere riservato a pazienti selezionati, significativamente proteinurici, privi di lesioni aterosclerotiche specialmente a livello renale e con un cauto incremento progressivo dei farmaci, monitorando i valori pressori, la potassiemia e la creatinemia, specialmente all'inizio della terapia.

### **Il blocco diretto della renina**

Molte speranze si erano riposte sul fatto che un inibitore diretto della renina potesse ulteriormente contribuire non solo al controllo della proteinuria in aggiunta a un sartanico, come dimostrato nel breve termine nella nefropatia diabetica (19), ma anche a rallentare la progressione della nefropatia diabetica e a ridurre la mortalità e gli eventi cardiovascolari. Purtroppo, lo studio ALTITUDE (20), disegnato per questo scopo, è stato interrotto prematuramente per eccesso di effetti collaterali, compresi l'*ictus* (non statisticamente significativo), la morte improvvisa e l'iperpotassiemia severa, nel gruppo di pazienti diabetici di tipo 2, randomizzati ad Aliskiren o *placebo* in aggiunta ad ACE-inibitore o sartanico, oltre che per la mancanza di un apparente beneficio.

### **Il controllo della dislipidemia**

La dislipidemia è una caratteristica frequente della CKD. Sulla base di studi sperimentali e osservazionali ed esaminando le biopsie renali, è stato suggerito che la dislipidemia potesse avere un ruolo patogenetico nella progressione della CKD, probabilmente mediato dall'infiammazione. I risultati di molte analisi *post hoc* sull'effetto delle statine in grandi studi, non disegnati per questo scopo, supportano questa ipotesi (21).

Le statine non solo riducono i lipidi, con i rischi cardiovascolari associati, ma hanno anche effetti cosiddetti pleiotropici sull'endotelio e riducono l'infiammazione; il loro effetto positivo nel ridurre la mortalità cardio-

vascolare, anche nei pazienti con riduzione della funzione renale, è stato confermato dal recente grande *trial* SHARP (22). Tuttavia le speranze che le statine, verosimilmente attraverso il loro effetto antiproteinurico, potessero rallentare la progressione dell'insufficienza renale, come dimostrato nelle cavie e in piccoli *trial* anche nell'uomo, sono andate deluse. Deve anche essere tenuto in considerazione il segnalato rischio aumentato di diabete associato all'uso di statine.

### **La correzione dell'anemia**

La parziale correzione dell'anemia non solo migliora la qualità della vita dei pazienti con CKD, ma riduce il loro elevato rischio cardiovascolare; inoltre, correggendo gran parte della sintomatologia una volta attribuita alla situazione uremica, consente di ritardare la necessità di dialisi, anche se non ha dimostrato, almeno con il presente utilizzo, di poter rallentare la progressione della CKD verso la necessità di una terapia sostitutiva, come dati sperimentali e anche dati iniziali sull'uomo avevano fatto sperare.

### **Altre possibilità terapeutiche**

Molte speranze erano state riposte nel farmaco Sulfodexide, dopo i risultati favorevoli di studi pilota. Purtroppo, gli studi disegnati per testare questi risultati hanno dato esito negativo (23).

Stesso risultato si è recentissimamente avuto con il Bardoxolone (24).

Di interesse da un punto di vista fisiopatologico sono gli studi clinici sull'uso dei bloccanti dell'Endotelina I, potente peptide vasoconstrictore con attività pro-infiammatoria, mitogena e favorente la fibrosi. Anche qui i risultati con l'uso dell'Avosentan sono stati deludenti (25), per un'eccessiva ritenzione idro-salina, seppur ridotta con Atrasentan, bloccante selettivo dei recettori dell'Endotelina A (26). Da notare che l'uso del bicarbonato di sodio comporta una riduzione dell'attività dell'Endotelina I (6).

Un analogo della vitamina D, il paricalcitol, è stato valutato per i suoi effetti antiproteinurici, soprattutto in considerazione della sua attività di inibizione della renina in un *trial* controllato con *placebo*, effettuato su 281 pazienti con diabete tipo 2 e albuminuria (lo studio VITAL) (27). Dopo un *follow-up* di 24 settimane, il paricalcitol al dosaggio più alto (2 µg/die) era associato a una riduzione significativa dell'albuminuria (tra il 20% e il 30%). Il farmaco al dosaggio inferiore (1 µg/die) non comportava una riduzione statisticamente significativa dell'albuminuria. Curiosamente, l'effetto antiproteinurico si è evidenziato maggiormente in pazienti con alto apporto sodico per non *compliance*, proprio quei pazienti resistenti alla terapia

**TABELLA I** - STRUMENTI PER IL RALLENTAMENTO DELLA MALATTIA RENALE CRONICA (RIASSUNTO)

1	Controllo della pressione arteriosa
2	Riduzione della proteinuria
3	RAS inibitori
4	Dieta adeguata
5	Statine
6	Correzione parziale dell'anemia
7	Sospensione del fumo

con bloccanti del RAS. Un *trial* è in corso per testare formalmente questa ipotesi.

Di recente è stata pubblicata una metanalisi su circa 800 pazienti che ha confermato l'effetto antiproteinurico del farmaco (28).

Infine, la stimolazione delle cellule staminali intrarenali è un affascinante settore di ricerca con l'intento di arrivare all'auto-riparazione delle lesioni renali.

## CONCLUSIONI

Allo stato attuale delle conoscenze, i più importanti provvedimenti terapeutici per cercare di rallentare la progressione delle malattie renali sono l'abolizione del fumo e una dieta iposodica, adeguata nei suoi contenuti calorici, proteici e fosforici e adattata ai livelli di funzione renale, privilegiando proteine che producano basi e comunque correggendo sempre l'acidosi metabolica. Il doppio *target*: controllo pressorio e della proteinuria, con uno schema che includa i bloccanti del RAS nei pazienti proteinurici senza gravi lesioni aterosclerotiche, il controllo della dislipidemia e una parziale correzione dell'anemia completano il corretto approccio terapeutico (Tab. I).

## RIASSUNTO

*Il numero di pazienti affetti da malattia renale cronica progressiva continua a crescere in tutto il mondo come un inarrestabile "tsunami". Tutto ciò è causa di notevole sofferenza per la persona malata e per la sua famiglia e di gravi problemi economici anche per la società tutta, particolarmente quando vi è necessità di terapia sostitutiva della funzione renale.*

*Da qui, l'importanza di programmi di prevenzione e cura della progressione della malattia renale, in un contesto che ha visto, peraltro, un epidemico aumento nella popolazione generale, in progressivo invecchiamento, di fattori quali ipertensione, diabete, obesità e malattie cardiovascolari, responsabili dello sviluppo e dell'aggravamento delle malattie renali.*

*Nel frattempo i nefrologi hanno sviluppato nuove e migliori strategie, per cercare di arrestare o, almeno, di ritardare la progressione, basate su: proscrizione del fumo, adeguato apporto di calorie, proteine, fosfati e sodio, correzione dell'acidosi metabolica con un'oculata scelta delle proteine e apporto di bicarbonato di sodio, trattamento dell'ipertensione e dell'eventuale proteinuria agendo sul sistema renina-angiotensina, correzione della dislipidemia e parziale correzione dell'anemia. Altri possibili interventi sono falliti o sono ancora lontani da un'applicazione clinica.*

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

## CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

## BIBLIOGRAFIA

- Shankar A, Klein R, Klein BE. The association among smoking, heavy drinking, and chronic kidney disease. *Am J Epidemiol* 2006; 164 (3): 263-71.
- Eknoyan G. Obesity and chronic kidney disease. *Nefrologia* 2011; 31 (4): 397-403.
- Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330 (13): 877-84.
- Locatelli F, Alberti D, Graziani G, Bucciante G, Redaelli B, Giangrande A. Prospective, randomised, multicentre trial of effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency. Northern Italian Cooperative Study Group. *Lancet* 1991; 337 (8753): 1299-304.
- Wesson DE, Nathan T, Rose T, et al. Dietary protein induces endothelin-mediated kidney injury through enhanced intrinsic acid production. *Kidney Int* 2007; 71: 210-7.
- Wesson DE, Simoni J. Acid retention during renal failure induces endothelin and aldosterone production which lead to progressive decline of the GFR, a situation ameliorated by

- alkali diet. *Kidney Int* 2010; 78: 1128-35.
7. Goraya N, Simoni J, Jo C, Wesson DE. Dietary acid reduction with fruits and vegetables or bicarbonate attenuates kidney injury in patients with a moderately reduced glomerular filtration rate due to hypertensive nephropathy. *Kidney Int* 2012; 81 (1): 86-93.
  8. Slagman MC, Waanders F, Hemmelder MH, et al. Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in lowering proteinuria and blood pressure: randomised controlled trial. *BMJ* 2011; 343: d4366.
  9. Vegter S, Perna A, Postma MJ, Navis G, Remuzzi G, Ruggenti P. Sodium intake, ACE inhibition, and progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23 (1): 165-73.
  10. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372 (9638): 547-53.
  11. Locatelli F, Del Vecchio L, Cavalli A. Inhibition of the renin-angiotensin system in chronic kidney disease: a critical look to single and dual blockade. *Nephron Clin Pract* 2009; 113 (4): c286-93.
  12. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139 (4): 244-52.
  13. Hou FF, Xie D, Zhang X, et al. Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses (ROAD) Study: a randomized controlled study of benazepril and losartan in chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (6): 1889-98.
  14. Ahmed AK, Kamath NS, El Kossi M, El Nahas AM. The impact of stopping inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (12): 3977-82.
  15. Del Vecchio L, Procaccio M, Viganò S, Cusi D. Mechanisms of disease: The role of aldosterone in kidney damage and clinical benefits of its blockade. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3 (1): 42-9.
  16. Sato A, Hayashi K, Naruse M, Saruta T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003; 41 (1): 64-8.
  17. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 70 (12): 2116-23.
  18. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148 (1): 30-48.
  19. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358 (23): 2433-46.
  20. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2012. [Epub ahead of print].
  21. Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, Cole T, Curhan GC. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (6): 1605-13.
  22. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377 (9784): 2181-92.
  23. Lewis EJ, Lewis JB, Greene T, et al. Sulodexide for kidney protection in type 2 diabetes patients with microalbuminuria: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2011; 58 (5): 729-36.
  24. Pergola PE, Raskin P, Toto RD, et al. Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 365 (4): 327-36.
  25. Mann JF, Green D, Jamerson K, et al. Avasentan for overt diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 (3): 527-35.
  26. Andress DL, Coll B, Pritchett Y, Brennan J, Molitch M, Kohan DE. Clinical efficacy of the selective endothelin A receptor antagonist, atrasentan, in patients with diabetes and chronic kidney disease (CKD). *Life Sci* 2012; 91 (13-14): 739-42.
  27. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376 (9752): 1543-51.
  28. Cheng J, Zhang W, Zhang X, Li X, Chen J. Efficacy and safety of paricalcitol therapy for chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7 (3): 391-400.