

Il trattamento dell'insufficienza renale: il futuro prossimo

Laura Bertolini, Umberto Maggiore, Giorgio Savazzi

Riassunto. Il futuro prossimo del trattamento dell'insufficienza renale nelle sue fasi conservativa, dialitica e trapiantologica prevede migliorie consistenti, sia nella prevenzione delle complicanze responsabili di menomazioni funzionali e morte, sia nella conoscenza di base, soprattutto per quanto riguarda i meccanismi di rigetto del trapianto renale. Partendo dalle percentuali di cause di morte che affliggono il paziente uremico, emerge l'importanza della patologia cardiovascolare con i processi che la sostengono e che la terapia futura dovrà rimuovere con più determinazione rispetto al passato, determinazione sostenuta da antiche e recenti conoscenze: alterato metabolismo calcio-fosforo, anemia, ipertensione, scompenso cardiaco ad alta portata, flogosi cronica, stress ossidativo, aumento degli advanced glycosilation end-products (AGEs) ed iperomocisteinemia. Riguardo ai presidi dialitici, la terapia genica applicata alle cellule mesoteliali peritoneali aprirà nuovi orizzonti metabolici, di performance e di durata delle membrane stesse. In tema di trapianto renale, nuove prospettive si aprono per nuovi farmaci e nuove strategie d'uso, nonché per una miglior prevenzione del rigetto acuto e cronico.

Parole chiave. Anemia, dialisi, dislipidemia, insufficienza renale cronica, patologia cardiovascolare, trapianto renale, uremia.

Summary. *Perspectives on treatment of the renal failure.*

The next decade will face an increase in the number of patients affected by end-stage renal disease. In line with the growing incidence of type 2 diabetes, hypertension and old age in the general population, we can expect a dramatic increase of uremic patients needing a substitutive treatment of renal function. On the basis of the current trends, we expect an exponential growth of cardiovascular complications in both dialysis and transplant populations. Progress in the treatment of end-stage renal disease will aim at the prevention of cardiovascular complications, that remain the leading cause of morbidity and mortality in uremic patients. Preventive interventions for cardiovascular complications should focus on traditional risk factors, such as hypertension, dyslipidemia and obesity, diabetes mellitus, smoking, as well as on the non traditional risk factors inherent in the uremic state, such as anemia, hyperphosphoremia, hyperhomocysteinemia, inflammation and malnutrition. Recent and future innovations in peritoneal dialysis solutions include a larger use of icodextrin, a glucose polymer able to enhance ultrafiltration while inducing less glycation and caloric absorption, and perhaps improving blood pressure control. The gene therapy directed to the mesothelial cells should bring about improvements in nutrition, cardiovascular comorbidity, and dialysis adequacy. Patients submitted to increased hemodialysis time or to the implementation of a nocturne or daily hemodialysis program have shown better blood pressure control, cardiovascular stability, tolerability and perhaps reduced mortality. Modifications of dialysis schedules clearly indicate another road to future improvements in renal replacement therapy. In the field of kidney transplantation, much improvement has already been achieved regarding the prevention of acute rejection, and the new therapeutic strategies are aimed at reducing the incidence of the adverse reactions of immunosuppressive drugs, as well as of the chronic allograft nephropathy. Induction of transplantation tolerance remains the most attractive target, which now seems closer than before because many of the mechanisms involved in the tolerance induction have been better elucidated.

Key words. Anemia, cardiovascular complications, chronic renal failure, dialysis, kidney transplantation, uremia.

Introduzione

Una più efficace prevenzione dell'insufficienza renale terminale e la sua terapia conservativa sono stati affidate in passato e con successo a terapie mediche volte a contrastare i danni renali da alterato microcircolo con stress pressorio perpetrante ed evolvente il danno renale, mentre sul versante del trattamento sostitutivo della funzione renale si è assistito ad un miglioramento tecnologico e ad un ridimensionamento delle macchine per emodialisi e per dialisi peritoneale.

Si sono realizzate consistenti migliorie nella conoscenza dei meccanismi di rigetto renale e, conseguentemente, nell'innovazione farmacologica di molecole antirigetto e nell'ottimizzazione del loro impiego clinico.

Il futuro prossimo prospetta il miglioramento della cura dell'insufficienza renale **contrastando le alterazioni metaboliche** che sono alla base di una elevatissima incidenza **di danno cardiovascolare** nel paziente uremico, sia esso in trattamento conservativo che sostitutivo: il problema riguarda infatti tutto l'arco evolutivo delle nefropatie croniche, dalle fasi precoci di modesta disfunzione renale alle fasi terminali dell'uremia, oltre che i pazienti in dialisi e quelli sottoposti a trapianto renale.

Soprattutto nel paziente dializzato, gravato da un aumento del rischio cardiovascolare, che nella media e giovane età arriva a superare di oltre 20 volte quello della popolazione normale¹, risulta prioritario affrontare sin d'ora la correzione dei dismetabolismi che inducono le affezioni cardiovascolari, mentre in un futuro prossimo sono marginali le possibili migliorie delle macchine di dialisi, che già hanno raggiunto livelli ragguardevoli, soprattutto per quanto riguarda la sicurezza in corso di trattamento dialitico, e che comunque progrediranno sotto la spinta della concorrenza fra le industrie interessate.

Nel campo trapiantologico c'è ancora molto spazio per migliorare la terapia e la prevenzione del rigetto, l'applicazione pratica dei nuovi farmaci e più approfondite conoscenze sui fenomeni di tolleranza.

Ci occuperemo pertanto di quello che può essere fatto e che si dovrà fare già nell'immediato futuro, riguardo alla prevenzione delle affezioni cardiovascolari in uremia, delle possibili migliorie di tecnica dialitica e conoscitive ed applicative in tema di trapianto renale.



Le attuali dimensioni dell'insufficienza renale evolvente in uremia terminale

Si assiste nel mondo industrializzato ad un progressivo aumento di incidenza e prevalenza di pazienti affetti da insufficienza renale che giungono allo stato uremico e che pertanto necessitano di trattamento sostitutivo.

Il diabete mellito e le patologie vascolari sono in Italia² come negli Stati Uniti³ le principali cause di uremia. La prevalenza delle nefropatie allo stadio uremico negli Stati Uniti è drammaticamente aumentata da 196.000 casi nel 1991 a 382.000 nel 2000⁴.

Le cause di tale incremento sono molteplici, ma sinteticamente riconducibili al fatto che, accanto ad un lieve aumento dell'insufficienza renale cronica per patologie renali evolutive, è aumentato il cosiddetto rischio competitivo, ossia è migliorata la sopravvivenza per altre malattie croniche che nel loro *iter* prevedono la possibilità di un concomitante danno renale.

Sono più evidenti i casi di nefropatia diabetica, riconducibili all'aumento vertiginoso di diabete mellito tipo 2 nella popolazione generale; aumentano i casi di nefroangiosclerosi, in relazione all'incremento della popolazione anziana⁵, la sindrome dismetabolica e le patologie vascolari in genere. Si sono contemporaneamente allargati i criteri di accettazione dei pazienti ammessi alla terapia sostitutiva, tanto che il trattamento dialitico non è negato neppure per periodi limitati a pazienti con neoplasie avanzate.

Il diabete mellito di tipo 2 causa prima di uremia terminale



In alcuni paesi, nella fattispecie gli Stati Uniti, il diabete è diventato la causa singola più frequente di progressione verso l'uremia terminale. Un capitolo a parte di prioritaria importanza, visto l'aumento vertiginoso dei dializzati per nefropatia diabetica, rimane la prevenzione del diabete nella popolazione generale.

Pazienti con diabete mellito hanno un più alto rischio di mortalità, soprattutto cardiovascolare, rispetto alla popolazione generale. Nei pazienti con diabete tipo 2 la ridotta funzione renale è il più importante fattore predittivo di mortalità, accresciuta da elevati livelli di emoglobina glicata (HbA1c) e dal tabagismo⁶. Un altro importante fattore predittivo di mortalità in genere e di malattia cardiovascolare in particolare è la microalbuminuria, probabilmente perché riconducibile a danno vascolare da iperafflusso.

Nel determinare la comparsa e l'evoluzione della nefropatia diabetica, svolgono un ruolo fondamentale l'ipertensione arteriosa e l'iperglicemia. La patogenesi dell'ipertensione nel diabete pare legata a meccanismi sodio-ritentivi. Si ritiene infatti che nei pazienti diabetici vi sia una diminuita capacità di eliminare il sodio, dovuta a: 1) un difetto nella mobilizzazione tubulare di dopamina, che svolge un ruolo inibitorio nella regolazione della pompa sodio-potassio a livello del tubulo prossimale e dell'ansa ascendente di Henle, col risultato finale di un'aumentata attività della pompa stessa e quindi di una tendenza alla ritenzione di sale;

2) al feedback tubulo-glomerulare, in cui l'iperfiltrazione causa un aumentato riassorbimento di sali a livello del tubulo prossimale, con riduzione degli stessi a livello della macula densa e successivo incremento della velocità di filtrazione glomerulare (GFR); 3) ad effetto antisaluretico sul tubulo distale mediato dall'insulina; mentre nei soggetti normoglicemici l'iperinsulinemia post-prandiale non comporta ritenzione salina (si innesca infatti un meccanismo controregolatore in grado di aumentare il flusso plasmatico renale mediante liberazione di vasodilatatori, come l'ossido nitrico – NO –, che determinano una caduta nel riassorbimento di sodio a livello del tubulo prossimale), questo non si verifica nei soggetti con resistenza insulinica. L'uso terapeutico degli ACE inibitori sembra migliorare la funzione endoteliale NO-dipendente, normalizzando quindi la risposta natriuretica anche in questo gruppo di soggetti^{vii}.

Le principali ipotesi che spiegano come l'iper-glicemia causi nefropatia diabetica sono l'incrementata attività dei fattori di crescita, l'attivazione della protein-chinasi C, l'attivazione di citochine, la formazione di specie reattive dell'ossigeno, l'aumentata formazione di prodotti di glicazione, l'incrementata attività dell'aldoso reduttasi e il diminuito contenuto di glicosaminoglicani nella membrana basale⁸. Questi fattori sono strettamente correlati tra loro: infatti l'ipoglicemia, in quanto promotrice della glicazione non enzimatica di proteine e lipidi, dà origine ai cosiddetti advanced glycosylation end products (AGEs), che si accumulano nelle pareti vascolari e, interagendo con specifici recettori (RAGE), portano alla generazione dei radicali liberi dell'ossigeno (ROS). Inoltre, le cellule stimolate dagli AGEs rilasciano citochine, fattori di crescita e promotori di anomala proliferazione, in grado di stimolare la replicazione anche di cellule muscolari⁷.

In considerazione del sempre crescente numero di casi di diabete, che ha raggiunto negli ultimi anni quasi proporzioni epidemiche, e sulla base delle recenti scoperte eziopatogenetiche sopra citate, si è aperta la strada allo studio di **nuove terapie** volte a frenare o limitare la progressione di tale patologia e l'instaurarsi delle sue frequenti complicanze. Sono in corso sperimentazioni con aminoguanidine, che, come gli ACE inibitori, sarebbero in grado di attenuare a livello renale la formazione e l'accumulo degli AGE⁹, di ridurre il grado di escrezione di albumina, nonché di prevenire l'espressione di fibronectina e di fattori di crescita del collagene e la perossidazione lipidica^{10,11}. Altri studi si sono concentrati sul possibile utilizzo di inibitori dell'aldoso reduttasi, che hanno dimostrato una loro validità nel rallentare il danno endoteliale, bloccando i processi di glicosidazione e di lipossidazione favoriti da tale enzima¹². È stata studiata anche la disfunzione endoteliale secondaria a difetto della sulfonilazione del glicosaminoglicano (GAG) all'interno delle catene di eparansolfato-proteoglicani (HSGP), concausa di insorgenza di albuminuria a livello glomerulare. Poiché la stessa angiotensina II

sembrerebbe in grado di limitare la sintesi dell'eparansolfato, l'uso degli ACE inibitori potrebbe opporsi a questo nuovo effetto dannoso sull'endotelio, oltre a quello già emodinamicamente avverso che l'angiotensina svolge nella nefropatia diabetica. Trattamenti con eparina sembrano invece aumentare la sintesi dell'eparansolfato; sono infine in corso di studio le cosiddette GAG therapies, volte alla protezione dell'endotelio¹³. Altre strategie terapeutiche da perfezionare in un futuro prossimo riguardano inibitori della protein-chinasi C (PKC), inibitori della ciclossigenasi COX 2, antagonisti del recettore dell'ormone di crescita, agonisti PPAR-gamma e bloccanti del recettore della vasopressina^{7,14}.

Per evitare la progressione verso l'uremia terminale da nefropatia diabetica è necessario attuare un progetto di prevenzione: 1) primaria in pazienti normoalbuminurici, basata sul controllo antipertensivo, effettuato non necessariamente con ACE inibitori, e su quello glicemico, in grado da solo di ridurre significativamente il rischio di microalbuminuria (riduzione del 39%) e di proteinuria (riduzione del 56%)¹⁵; 2) secondaria, volta a contrastare la progressione da nefropatia incipiente a conclamata: in questa fase il trattamento con ACE inibitori è associato a una riduzione del rischio di progressione di 1/3 rispetto all'uso di placebo; 3) terziaria, mirata a limitare la progressione della nefropatia conclamata verso l'uremia: l'uso degli ACE inibitori si è dimostrato utile nel ridurre la proteinuria, anche se non sembra avere un'efficacia maggiore rispetto ad altri antipertensivi nel diminuire il declino della GFR.

Il target ottimale di pressione arteriosa da mantenere nei pazienti diabetici è 120/80 mmHg: studi dimostrano che una pressione arteriosa media di 102 mmHg si associa a un declino della GFR di 4 mL/min/anno, un incremento pressorio a 112 mmHg causa un declino di 7 mL/min/anno, ed invece una pressione media di 91 mmHg riduce il declino a 1,8 mL/min/anno¹⁴.

Il rischio di morte da patologia cardiovascolare nel paziente uremico in trattamento conservativo e sostitutivo

Le patologie cardiovascolari assommano oggi una rilevantissima morbilità e mortalità, sia nella fase conservativa che al momento di iniziare il trattamento sostitutivo della funzione renale, sia esso dialisi o trapianto.

In aggiunta ai tradizionali fattori di rischio cardiovascolare, che sono maggiormente presenti nei pazienti uremici che giungono al trattamento dialitico rispetto alla popolazione normale, nei pazienti in dialisi si riscontrano fattori di rischio non tradizionali.

Essi sono: l'alterato metabolismo calcio-fosforo, l'iperattività simpatica legata alla scarica adrenergica dei reni uremico-terminali, l'anemia, la fistola arterovenosa (soprattutto se prossimale, che in taluni casi può contribuire allo scompenso ad alta portata) ed infine, ma non ultimi, la flogosi cronica, lo stress ossidativo, l'aumento degli AGEs e l'iperomocisteinemia¹⁶.

I pazienti in dialisi, oltre ad essere a rischio di cardiopatia ischemica, lo sono anche per cardiomiopatia dilatativa e scompenso cardiaco, in quanto l'ipertensione e l'aterosclerosi determinano sovraccarico da pressione e provocano ipertrofia ventricolare concentrica. Anemia, eccesso di liquidi e presenza di fistola arterovenosa possono causare sovraccarico di volume e indurre dilatazione atriale sinistra¹⁷. Ancora, nei pazienti in dialisi il rischio di morte è maggiore negli uomini rispetto alle donne (>22% per un maggior rischio di incidenti cardiovascolari e neoplastici) e nella razza bianca rispetto alla razza nera (>29%, perché soggetta ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari e ad infezioni)¹⁸. Le cause cardiache di morte sono al terzo posto col 14,4%, dopo infezioni (36%) e sospensione della dialisi (21,2%) e sono, unitamente alle patologie vascolari, in progressivo aumento; se però consideriamo solamente i primi 4 anni di dialisi, la mortalità cardiovascolare diviene prioritaria¹⁹, raggiungendo il 56% nei pazienti diabetici²⁰. La morte cardiovascolare nei trapiantati raggiunge il 35-50% dei casi di decesso; si tratta di un'incidenza almeno doppia rispetto a quella della popolazione generale, ma notevolmente inferiore rispetto a quanto si verifica nei dializzati²¹.

Anche lo stato nutrizionale è un fattore predittivo di mortalità, sebbene malnutrizione e cachessia siano una rara causa di morte (5%). I pazienti dializzati con patologie cardiovascolari sono più frequentemente malnutriti rispetto ai pazienti senza tale tipo di patologia. In alcuni studi l'ipoalbuminemia è associata a sviluppo *de novo* o a ricorrenza di malattia ischemica miocardica in pazienti in emodialisi. Altri studi suggeriscono invece che, in soggetti con normale funzione renale, una malattia cardiaca cronica possa condurre a malnutrizione e che citochine pro-infiammatorie possano essere coinvolte in questo processo, stimolando il catabolismo proteico e determinando anoressia. D'altra parte, la malnutrizione sarebbe in grado di aggravare la malattia cardiaca, inducendo deterioramento sia strutturale che funzionale del miocardio: rappresenterebbe quindi un fattore di rischio indipendente di mortalità in pazienti cardiopatici, contribuendo direttamente all'evento fatale o aggravando una cardiopatia preesistente, oppure incrementando la suscettibilità alle infezioni²². L'infiammazione, identificata anche nell'aumento della proteina C reattiva (PCR) e delle citochine, aggraverebbe sia le malattie

cardiovascolari che la malnutrizione. Oltre al potenziale effetto negativo che esercita sulla disfunzione endoteliale, sulla coagulazione e sulla nutrizione, l'aumento dei marker infiammatori riflette un danno tessutale e per questo potrebbe essere indice del grado di severità di preesistenti danni cellulari o d'organo. I marker di infiammazione (PCR stessa, leucocitosi neutrofila) sono fattori fortemente predittivi di mortalità per svariate cause, ivi comprese le malattie cardiovascolari nei pazienti con insufficienza renale: da qui l'idea che tali marker potrebbero essere usati come predittori dell'evoluzione di malattia²³. In particolare, l'interleukina 6 (IL-6) sarebbe il marker più attendibile di predittività di malattia cardiovascolare e di mortalità nei pazienti con insufficienza renale cronica²⁴⁻²⁶.

La prevenzione della patologia cardiovascolare in uremia: quali prospettive?

Le complicanze cardiovascolari (infarto del miocardio, ictus, vasculopatia periferica) rappresentano la maggior causa di morbilità e mortalità nella popolazione generale e nei pazienti con insufficienza renale cronica.

Conducono a tali patologie meccanismi lenti e progressivi che includono la formazione di placche aterosclerotiche, l'irrigidimento arterioso, la disfunzione endoteliale, l'infiammazione e l'ipertrofia ventricolare sinistra. La rigidità aortica, stimata come velocità dell'onda sfigmica, è risultata quale marker di aterosclerosi e ottimo predittore indipendente di mortalità cardiovascolare nell'ipertensione essenziale, in soggetti anziani, in pazienti diabetici e con insufficienza renale, tanto da far supporre un suo possibile utilizzo a fini preventivi²⁷.

Come già sottolineato, l'IL-6 può svolgere il ruolo di mediatore e marker del processo infiammatorio cronico, aggiungendo nei pazienti con insufficienza renale un potere predittivo di morte cardiovascolare significativamente più alto rispetto ai fattori di rischio tradizionali e non tradizionali; in particolare, il suo potere predittivo sarebbe 2 volte maggiore di quello della PCR²⁴. Anche nei pazienti emodializzati, i livelli di PCR ed IL-6 sono marcatori di flogosi cronica e pertanto possibili predittori indipendenti di mortalità. Accanto alla temibile evenienza che la loro elevazione sia da ricollegarsi a malattia miocardica e vascolare, va però anche tenuta in considerazione la possibilità di un loro ruolo quale epifenomeno di complicanze flogistiche banali, altrettanto frequenti in tale contesto clinico.

L'anemia ed il suo ruolo nel danno cardiovascolare

L'anemia è una complicanza dell'insufficienza renale e può contribuire in modo sfavorevole all'andamento clinico del paziente.

Nella popolazione generale è molto comune un decremento della funzione renale da lieve a moderato, che può accompagnarsi ad elevata prevalenza di anemia e a parziale incremento del rischio cardiovascolare²⁸. Col progressivo decrescere della funzione renale, l'anemia tende ad assumere proporzioni sempre più rilevanti. Diventa quindi importante la precoce identificazione di bassi livelli di emoglobina e la loro correzione, al fine di migliorare la sopravvivenza del paziente^{29,30}. È stato inoltre dimostrato che, oltre al decrescere della funzione renale, anche l'incremento della severità della malattia cardiaca e l'invecchiamento possono contribuire alla prevalenza dell'anemia, che è a sua volta un fattore di rischio predittivo indipendente di mortalità e di ospedalizzazione in molti pazienti anziani e cardiopatici³¹⁻³⁵. Cardiopatia, insufficienza renale e anemia quindi concorrono spesso insieme ad aggravare quadri clinici caratteristici soprattutto dell'età avanzata, ma non solo. A questo proposito è stata descritta la **"cardio-renal-anemia syndrome"**, in cui le tre condizioni costituirebbero un circolo vizioso, ognuna in grado di causare o di essere causata dall'altra. Secondo recenti studi, l'uso di **eritropoietina** e la concomitante **terapia marziale** permetterebbero una migliore sopravvivenza di questi pazienti, pur richiedendo per il futuro ulteriori riflessioni circa dosi e tempi di somministrazione ottimali³⁶.

Fumo di sigaretta e insufficienza renale

È noto che il fumo di sigaretta si associa a progressione della insufficienza renale in pazienti diabetici e ipertesi e che si correla significativamente a proteinuria in pazienti con pressione sistolica normale-alta. È stato, tuttavia, dimostrato che anche in una popolazione sana, ossia in pazienti non ipertesi e non diabetici, il fumo può essere causa di danno renale e determinare un peggioramento della funzione glomerulare³⁷.

Ipertensione arteriosa e funzione renale

Soggetti con ipertensione arteriosa hanno un più rapido declino della funzione renale rispetto a soggetti normotesi, a causa del danno nefrovascolare che si manifesta istologicamente con ipertrofia e fibrosi della tonaca media a

livello delle arteriole preglomerulari, ipertrofia mesangiale e atrofia tubulo-interstiziale. Nella fase precoce il tasso di filtrazione glomerulare GFR viene preservato, nonostante una ipoperfusione renale, dall'aumento della frazione di filtrazione, ma nelle fasi successive, col persistere o peggiorare dei valori pressori, si assiste a un parallelo decremento del GFR e a un progressivo aumento della permeabilità della membrana basale all'albumina. La presenza di albumina nelle urine identifica quindi pazienti con ipertensione arteriosa che sono ad aumentato rischio sia di malattia renale cronica sia di patologia cardiovascolare. Infatti la microalbuminuria, in quanto espressione di danno endoteliale, assume valenza di marker di malattia vascolare generalizzata e di indice di aumentato rischio di mortalità cardiovascolare non solo in pazienti cardiopatici, ma anche in soggetti privi di tradizionali fattori di rischio cardiovascolare³⁸. Al fine di prevenire le complicanze ipertensive risulta quindi necessario innanzitutto un buon controllo pressorio. Le linee guida redatte dal Joint National Committee (JNC) 7 raccomandano in pazienti con pre-ipertensione (pressione sistolica compresa tra 120 e 139 mmHg) e senza altre complicanze, una modificazione dello stile di vita basato su dieta iposodica, riduzione del peso corporeo (nel caso che l'Indice di massa corporea sia maggiore di 25) e regolare esercizio fisico aerobico. Per i soggetti con ipertensione al primo stadio (pressione sistolica tra 120 e 139 mmHg e diastolica tra 90 e 99 mmHg) senza altre complicanze, sarebbe indicata come prima opzione farmacologica la scelta del diuretico. Nell'ipertensione al secondo stadio (valori sistolici >160 mmHg e diastolici >100 mmHg) è consigliata l'associazione del diuretico con un'altra categoria di farmaci, dagli ACE inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina II nei soggetti diabetici, ai beta bloccanti in quelli con storia di cardiopatia ischemica^{39,40}.



L'ipertensione arteriosa non controllata prima dell'inizio del trattamento emodialitico diviene il più importante fattore di rischio di morte cardiovascolare una volta iniziato il trattamento dialitico cronico⁴¹.

Tuttavia è altrettanto vero che, se da un lato elevati livelli pressori rappresentano nei soggetti dializzati la principale causa di ipertrofia ventricolare sinistra, dall'altro il riscontro di valori di pressione arteriosa tendenzialmente bassi potrebbe sottostare a una disfunzione cardiaca già esistente od essere riconducibile a sfavorevoli modificazioni strutturali vasali già instauratesi, divenendo in questo caso la pressione arteriosa differenziale più predittiva di danno e mortalità cardiovascolare.

Approssimativamente, 50 milioni di Americani sono ipertesi. Il 50% di questi non ne è neppure a conoscenza o è sotto-trattato, e solo il 25% ha valori pressori adeguatamente controllati. L'ipertensione arteriosa, per la sua alta incidenza e prevalenza, rimane negli Stati Uniti la seconda causa di insufficienza renale terminale.

Comunque sia, anche in questi pazienti, analogamente a quelli in terapia conservativa, l'ipertensione arteriosa è molto comune (72% dei pazienti in emodialisi) ed è associata ad una mortalità annuale pari al 23%. Sebbene la maggioranza di questi soggetti sia trattata farmacologicamente, meno di 1/3 riceve un adeguato controllo pressorio. Ciò potrebbe essere dovuto in parte al rifiuto di assumere farmaci antipertensivi prima del trattamento emodialitico, al numero di somministrazioni o al tipo e alla dose di farmaco usata, ed in parte alla frequente difficoltà a mantenere un peso secco ottimale durante le procedure di sostituzione della funzione renale. Per quest'ultimo aspetto si è tuttavia calcolato che l'aumento del peso interdialitico rende conto di un incremento di soli 3 mmHg per ogni kg guadagnato, pari al 3% delle variazioni della pressione arteriosa. I pazienti che non hanno raggiunto il peso ideale potrebbero aver bisogno di un maggior numero di farmaci antipertensivi, anche se risulterebbe più efficace un decremento ponderale durante la seduta dialitica. Sebbene, quindi, il controllo volemico sia importante, diventa difficile quantificare il ruolo svolto dall'eccesso di volume nello scarso controllo pressorio. Non mancando, comunque, la possibilità di un approccio farmacologico alle complicanze legate all'ipertensione (beta bloccanti, calcio antagonisti non diidropiridinici⁴²), si rende assolutamente necessaria la sensibilizzazione del medico circa la necessità di un adeguato controllo dei valori medi di pressione arteriosa anche nel paziente emodializzato.

Dismetabolismo calcio-fosforo



I pazienti con insufficienza renale hanno una prevalenza di calcificazioni coronariche da 2 a 5 volte superiore a quella della popolazione generale e le calcificazioni vascolari sono a loro volta un marker prognostico altamente sfavorevole di mortalità cardiovascolare⁴³.

Nei pazienti uremici sono stati descritti due differenti tipi di calcificazioni patologiche sulla base della loro eziologia: le calcificazioni metastatiche e quelle distrofiche. Le prime sono associate a disordini del metabolismo calcio-fosforo e si verificano a livello del cuore e dei vasi sanguigni, così come in altri tessuti molli. Le calcificazioni distrofiche invece sono state osservate in assenza di modificazioni del bilancio calcio-fosforo, per esempio in tessuti necrotici o nelle placche aterosclerotiche. La distribuzione delle calcificazioni vascolari interessa sia la media, dove sono presenti le cellule muscolari, che l'intima, dove si forma la placca aterosclerotica⁴⁴. Nei pazienti uremici entrambi i tipi di calcificazioni sono stati associati ad un basso grado di sopravvivenza. Inoltre, pazienti con calcificazioni della media sembrano avere un miglior grado di sopravvivenza rispetto

a quelli con calcificazioni intimali⁴⁵. La calcificazione arteriosa induce una rigidità della parete vasale, a sua volta associata ad un aumento della pressione differenziale, ad ipertrofia ventricolare sinistra e quindi ad incremento del rischio di mortalità cardiovascolare (malattia ischemica cronica, infarto del miocardio, scompenso cardiaco, insufficienza valvolare, aritmie cardiache)⁴⁴. Dati recenti indicano che alcune proteine della matrice ossea quali l'osteopontina e l'osteocalcina siano espresse nelle lesioni aterosclerotiche calcifiche e che gli ormoni della regolazione del calcio (vitamina D, paratormone e calcitonina) siano in grado di regolare attivamente la calcificazione vascolare. Nasce da qui l'ipotesi di utilizzare inibitori della calcificazione quali fetuina A, beta-glucosidasi, MGP (matrix Gla protein) nella prevenzione delle patologie cardiovascolari⁴³.

Nei pazienti con insufficienza renale cronica, elevati livelli di fosforo comportano l'elevazione del prodotto calcio-fosforo oltre il target di riferimento indicato della K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) e sono un importante fattore aggravante per lo sviluppo di calcificazioni, con aumento del rischio di tutte le cause di morte nei pazienti in emodialisi o in dialisi peritoneale⁴⁶.

Negli ultimi anni si è realizzato un consistente progresso nella terapia dei disordini dell'equilibrio calcio-fosforo e dell'iperparatiroidismo secondario, grazie all'introduzione nella pratica clinica del **sevelamer**, una resina chelante il fosforo a livello intestinale che non contiene né calcio né alluminio, e del **cinacalcet**, un calcimimetico che, diversamente dal calcitriolo, non farebbe aumentare l'assorbimento del fosforo a livello intestinale. Un ulteriore controllo della fosforemia si potrà ottenere anche con trattamenti emodialitici più prolungati, a cui faremo cenno in seguito.

Dislipidemia e funzione renale

Patologie cardiovascolari, cerebrovascolari e vasculopatie periferiche sono la causa prioritaria di morbilità e mortalità in pazienti con insufficienza renale. L'alta prevalenza di decessi cardio- e cerebrovascolari potrebbe essere spiegata con molteplici fattori presenti in un paziente con progressivo deterioramento renale, inclusi l'ipertensione, l'iperlipemia, l'iperomocisteinemia, il diabete mellito e l'iperparatiroidismo⁴⁷.

Le anomalie del metabolismo delle lipoproteine, spesso associate all'insufficienza renale, potrebbero contribuire non solo ad accelerare lo sviluppo di aterosclerosi ma anche la progressione dell'insufficienza renale stessa.

L'effetto nefrotossico indotto dai lipidi sembrerebbe essere mediato da stress ossidativi e resistenza insulinica⁴⁸, oltre che da danni glomerulari e tubulointerstiziali⁴⁹⁻⁵¹.

Infatti, interazioni recettoriali o non recettoriali delle lipoproteine con le cellule mesangiali sembrerebbero indurre e accelerare processi proliferativi e sclerotici a livello glomerulare, analoghi a quelli che si sviluppano nelle pareti vascolari. Le conseguenti modificazioni della permeabilità glomerulare determinerebbero un aumento della filtrazione delle lipoproteine stesse, che sarebbero quindi internalizzate dalle cellule tubulari comportando lesioni tubulo-interstiziali.^{lii}

In particolare, quelle che tra le lipoproteine si sono dimostrate maggiormente correlate ad un rapido declino della funzione renale sono risultate il colesterolo totale, le LDL e le apoB, mentre minori effetti si avrebbero per i trigliceridi, per le HDL e per l'apolipoproteina A⁴⁹.

Le statine risulterebbero in grado di rallentare la progressione della patologia renale, sia riducendo i livelli circolanti di lipidi, sia influenzando importanti meccanismi intracellulari coinvolti nelle risposte infiammatorie e fibrogenetiche, componenti importanti della progressione del danno renale⁵³. Vi sono inoltre evidenze di un effetto sinergico nefroprotettivo tra le statine e gli inibitori del sistema renina-angiotensina⁵⁴.

Il futuro prossimo delle tecniche e dei presidi dialitici

Le macchine per emodialisi, che hanno già raggiunto livelli tecnologici ragguardevoli, soprattutto per quanto riguarda la sicurezza in corso di trattamento dialitico, hanno già offerto in un passato recente la possibilità di programmare, nel corso della seduta dialitica, funzioni importanti per il benessere clinico del paziente, quale ad esempio il calo ponderale intradialitico, ossia la sottrazione, durante dialisi, di liquidi accumulati nei giorni intercorsi fra una dialisi e l'altra: un calo programmato sulle esigenze del paziente lungo il tempo della seduta dialitica evita, infatti, sottrazioni di liquidi che possono collassarlo.

Sta ormai per attuarsi su alcune macchine di ultima generazione anche la programmabilità della concentrazione potassica nel liquido di dialisi, col risultato di modulare favorevolmente e senza sbalzi la potassiemia del paziente. Tale presidio riduce pertanto il rischio di aritmie quali si verificano solitamente a fine emodialisi e che sono riconducibili a repentine variazioni della potassiemia, soprattutto nei pazienti anziani e nei cardiopatici.

Per i presidi emodialitici sono prevedibili in futuro ulteriori migliorie, sotto la spinta della concorrenza fra le industrie produttrici interessate.

Circa la **dialisi peritoneale**, attualmente essa copre dal 10 al 15% di tutte le dialisi complessive, ma è destinata ad un futuro recupero percentuale importante, essendo metodica efficace ad un costo più contenuto rispetto all'emodialisi. Per essa, le soluzioni di dialisi non si limiteranno, come ora, ad ottenere l'equilibrio di liquidi ed elettroliti (inclusi il bilancio acido-base e l'eliminazione delle scorie uremiche), ma contribuiranno alla corretta nutrizione del paziente,

al miglioramento dell'adeguatezza dialitica, a limitare la comorbidità cardiovascolare e a preservare la funzione di membrana peritoneale, ossia la funzione di scambio. Nelle soluzioni per dialisi oggi in uso, soprattutto il glucosio è causa di danno per la membrana peritoneale stessa: l'introduzione di un polimero del glucosio, **Picodextrin**, permetterà il mantenimento di un gradiente colloidosmotico più prolungato nel tempo con più efficiente ultrafiltrazione, minor glicazione rispetto al glucosio, minor assorbimento calorico e forse anche un effetto favorevole sulla pressione arteriosa. **La terapia genica**, che trova già applicazione nei microrganismi procarioti ed eucarioti, potrà essere trasferita alle cellule mesoteliali del peritoneo, in modo da convertire composti organici come urea, acido urico, creatinina e similari, ed inorganici come solfati e fosfati, nella sintesi di aminoacidi, peptidi e proteine, attingendo energia dal metabolismo glicidico. La stessa terapia genica applicata al mesotelio peritoneale e l'ottenimento di un mesotelio favorevolmente modificato potrebbero migliorare performance ed integrità di membrana sui lunghi periodi del trattamento cronico. Tutto questo non sarà comunque fattibile in tempi brevi.

Dopo anni di tentativi per ottenere dializzatori sempre più efficienti, in modo da permettere tempi di trattamento dialitico più brevi, studi recenti hanno evidenziato invece che sedute dialitiche prolungate a sei-otto ore, o ripetute quotidianamente, migliorano il benessere, riducono le complicanze ed allungano la durata di vita del paziente; una **dialisi più protratta** permetterebbe inoltre un migliore controllo di equilibrio calcio-fosforo ed ipertensione arteriosa.

Il futuro dovrà quindi affrontare anche questa realtà, che richiederà l'esecuzione di dialisi notturne lunghe o diurne quotidiane brevi, in modo da permettere al paziente una vita diurna comunque normale, ma pretenderà una maggior programmabilità delle macchine di dialisi per quanto riguarda la sottrazione di liquidi ed il controllo elettrolitico.

Migliorie future nel trattamento dei pazienti trapiantati

L'uso, nel trapianto di rene, dei nuovi farmaci immunosoppressori quali micofenolato, sirolimo, tacrolimo, ciclosporina in microemulsione, basiliximab (un bloccante del recettore dell'interleukina-2) ha consentito la riduzione progressiva dell'incidenza di rigetto acuto da quasi il 50%, all'inizio degli anni '90, sino all'attuale 15-20%⁵⁵. Questo risultato non si è accompagnato, però, ad una proporzionale riduzione dell'incidenza di nefropatia cronica del trapianto⁵⁶. La nefropatia cronica è il risultato sia di fattori legati all'allorreattività immunitaria che di fattori non immunitari quali, ad esempio, la tossicità dovuta agli inibitori della calcineurina, cioè ciclosporina e tacrolimo^{57,58}.

Negli ultimi anni sono stati condotti studi che, prevalentemente attraverso l'uso dei cosiddetti inibitori mTOR, cioè il sirolimo o l'everolimo, hanno cercato di eliminare o ridurre fortemente la dose dell'inibitore della calcineurina. Pur avendo fornito risultati promettenti, gli inibitori mTOR devono, però, ancora essere valutati riguardo agli esiti nel lungo termine⁵⁹. In questi protocolli terapeutici, gli inibitori mTOR sembrano preservare la funzione renale e dar luogo ad una minore incidenza di complicanze quali ipertensione arteriosa, infezioni da cytomegalovirus, sarcoma di Kaposi e, forse, neoplasie solide di varia natura⁶⁰. Tuttavia, anche questi farmaci non sono privi di effetti collaterali; essi, infatti, possono frequentemente causare iperlipemia, depressione midollare, edemi e proteinuria⁶¹ o, più raramente, tossicità polmonare⁶².

Molti di questi nuovi farmaci hanno anche consentito l'adozione di protocolli che prevedono, dopo pochi giorni dal trapianto, la sospensione dei glucocorticoidi, da sempre responsabili di molti degli effetti collaterali della terapia immunosoppressiva⁶³⁻⁶⁵.

Il problema degli effetti collaterali rimane tuttavia lungi dall'essere risolto. Infatti i nuovi farmaci, in quanto dotati di più forte attività immunosoppressiva, hanno anche determinato l'emergenza di infezioni un tempo assai rare, quali la nefropatia da virus poliooma BK, che attualmente può causare la perdita del trapianto nel 3-5% dei casi⁶⁶. Complessivamente, **la minimizzazione della terapia immunosoppressiva**, cioè la riduzione delle dosi o la sospensione precoce di alcuni dei farmaci, appare in grado di fornire i risultati di più immediata applicazione nella pratica clinica^{67,68}.

Rimane viva anche l'aspettativa che nuovi i farmaci emergenti, quali ad esempio **gli inibitori della Janus Kinasi 3**, possano mostrarsi efficaci e al tempo stesso meglio tollerati di quelli attualmente in uso⁶⁹.

Molto entusiasmo avevano inizialmente suscitato i protocolli basati sull'induzione di una grave e protratta linfopenia al momento del trapianto, tale da eliminare tutti i precursori delle cellule T alloreattive. Questi protocolli hanno impiegato **l'alemtuzumab** (Campath-1H) o il siero antilinfocitario ad alte dosi^{70,71}. Uno svantaggio di queste strategie è rappresentato dal fatto che le terapie linfodepletive determinano, per meccanismi omeostatici, la proliferazione di cellule T memoria con cross-reattività verso il trapianto, e questo può spiegare alcuni dei risultati deludenti osservati^{72,73}. Le cellule T memoria sono infatti la barriera principale all'induzione di uno stato di tolleranza e rappresentano, pertanto, un target importante per le terapie future⁷⁴.

Vi sono molte altre strategie terapeutiche adottate recentemente con l'obiettivo di favorire la tolleranza. Il razionale è fondato sullo stimolo dei meccanismi fisiologici deputati, da un lato, al mantenimento della tolleranza verso il "self" e, dall'altro, alla modulazione delle risposte immunitarie ormai innescate. Come è noto, infatti, il riconoscimento dell'antigene da parte dei precursori alloreattivi avviene tramite lo specifico recettore sulle cellule T. Questa reazione, tuttavia, in assenza dell'intervento delle molecole di superficie di "costimolazione", dà luogo a anergia o, appunto, tolleranza. Di recente è stato impiegato un antagonista di una molecola di costimolazione, **il belatacept**, che si è dimostrato un farmaco efficace per la prevenzione del rigetto acuto⁷⁵. Vi saranno in futuro vari studi clinici su quest'ultimo farmaco che è un analogo artificiale di quelle molecole che fisiologicamente inibiscono, invece che stimolare, l'attivazione delle cellule T.

Un'altra strategia tollerogena si ispira alla nozione che ogni risposta immunitaria si associa all'attivazione, oltre che delle cellule effettrici della risposta immune, anche delle cellule T regolatorie, che sono quelle in grado di sopprimere la risposta immunitaria effettrice. Queste cellule si caratterizzano

per la produzione di citochine immunomodulanti quali IL-10 e TGF β e sono identificate dall'espressione di FOXP3⁷⁶. Ma i farmaci immunosoppressori standard, quali ad esempio basiliximab, inibitori della calcineurina e micofenolato, inibiscono sia l'attivazione delle cellule T effettrici che l'attivazione delle cellule T regolatorie.

Pertanto, la sospensione temporanea di questi farmaci dopo il trapianto potrebbe lasciare pressoché immutata l'attivazione delle cellule T regolatorie senza scatenare una vigorosa risposta effettrice. Tale strategia si è rivelata in qualche caso benefica nel ridurre il rischio di rigetto acuto⁷⁷.

L'obiettivo più ambizioso nella ricerca sul trapianto renale rimane, però, quello dell'induzione della tolleranza, cioè di uno stato di inattivazione del sistema immunitario specifico per il trapianto, che consentirebbe la sospensione completa dei farmaci immunosoppressori, insieme ad una sopravvivenza virtualmente illimitata dell'organo.

Le strategie terapeutiche tollerogeniche più promettenti sono comunque quelle che coinvolgono le cellule dendritiche. Le cellule dendritiche sono le cellule "professionali" deputate a presentare l'antigene alle cellule T.

Dall'organo trapiantato le cellule dendritiche migrano negli organi linfoidi secondari, quali i linfonodi, dove incontrano le cellule T naïve. Questo evento rappresenta la tappa iniziale che porta allo scatenarsi della risposta immune contro il trapianto. Esse inducono infatti l'attivazione e proliferazione dei cloni delle cellule T effettrici responsabili del rigetto acuto, sia della componente citotossica CD8+, che della componente CD4+ helper.

Le cellule dendritiche determinano inoltre la soppressione delle cellule T regolatrici attraverso la liberazione delle citochine proinfiammatorie quali l'IL-6⁷⁸. Le cellule CD4+ helper attivate dalle cellule dendritiche aiutano poi le cellule B ad acquisire la capacità di produrre anticorpi, e i monociti a provocare danno da ipersensibilità ritardata. Parte delle cellule T attivate divengono le cellule T memoria di cui abbiamo accennato precedentemente⁷⁴. Le cellule T memoria presentano una bassa soglia di attivazione e possono pertanto essere attivate fuori dagli organi linfoidi da cellule "non professionali" presentanti l'antigene (quali cellule endoteliali, tubulari renali, cellule B e monociti). Le cellule dendritiche scatenano però la risposta immune solo quando sono diventate mature, cioè quando acquisiscono la capacità di esprimere fortemente sulla loro superficie le molecole del complesso maggiore di istocompatibilità e le molecole costimolatorie. La presentazione dell'antigene da parte delle cellule dendritiche immature alla cellula T provoca invece anergia e rappresenta un meccanismo fisiologico di mantenimento della tolleranza verso il self⁷⁸. Ciò che determina la maturazione della cellula dendritica, e pertanto lo "switch" da uno stato di tolleranza ad uno di reattività, è l'innescò della risposta immunitaria innata aspecifica⁷⁸. È proprio l'atto chirurgico del trapianto, e il danno da ischemia-riperfusion che ne consegue, ad attivare l'immunità innata. Le vie più importanti al riguardo coinvolgono la liberazione delle "heat shock proteins", proteine ad attività riparatrice su altre proteine, che a loro volta attivano i "toll like receptor" sulla superficie delle cellule dendritiche⁷⁹. Su questi presupposti è fondata la strategia terapeutica in cui la somministrazione al ricevente di materiale apoptotico proveniente dalle cellule del donatore, se avviene in assenza di stimolo flogistico, favorisce, attraverso l'intervento delle cellule dendritiche immature, l'induzione della tolleranza⁸⁰. Per quanto l'esperienza al riguardo sia maturata sino ad oggi solo attraverso esperimenti sull'animale, strategie terapeutiche quali **la fotoferesi**, già dimostrate efficaci sull'uomo nel campo del trapianto, e pertanto di facile applicazione clinica, potrebbero basarsi su meccanismi di questo tipo⁸¹.

Cresce sempre più la consapevolezza dell'importanza dell'immunità innata nello scatenare l'immunità adattiva specifica delle cellule T e delle cellule B. Come l'attivazione dei "toll like receptors" sulle cellule dendritiche finisce per "istruire" la risposta delle cellule T, così il complemento prodotto localmente dalle cellule tubulari, istruisce le cellule B a maturare e produrre anticorpi^{82,83}.



Si può pertanto prevedere che emergeranno in futuro varie strategie terapeutiche volte a bloccare i meccanismi dell'immunità innata al momento del primo contatto del sistema immunitario col rene trapiantato.

La tolleranza non è un fenomeno del tutto o nulla, ma dipende dall'equilibrio che si instaura di volta in volta tra cellule T memoria/effetttrici da un lato e cellule T regolatrici dall'altro. Vi sono, peraltro, pazienti con maggiore o minore reattività verso il trapianto. Negli ultimi anni sono emersi sistemi per il monitoraggio immunologico volti a quantificare il grado di alloreattività dei pazienti portatori di trapianto renale, tra cui il più popolare è attualmente l'IFN-ELISPOT⁸⁴. **La quantificazione della risposta immune riveste un interesse pratico enorme** perché può consentire di individualizzare la terapia immunosoppressiva. Infatti, l'identificazione di pazienti con un elevato grado di alloreattività consentirebbe di intensificare tempestivamente in essi il trattamento immunosoppressivo, impedendo così lo sviluppo di rigetto acuto o del danno immunologico subclinico. Dall'altro lato, l'identificazione di pazienti con basso grado di alloreattività consentirebbe di ridurre al minimo la terapia immunosoppressiva, risparmiando così molti degli effetti collaterali che i farmaci immunosoppressori inevitabilmente causano⁸⁴. Il rigetto acuto già instaurato a sua volta potrebbe essere in futuro studiato con vari sistemi non invasivi, grazie ai quali si potrebbe evitare il ricorso alla biopsia renale. Tali sistemi non invasivi si baseranno sulla ricerca nelle urine di marcatori di attivazione delle cellule T effettrici o delle cellule T regolatrici, oppure sulla ricerca di pattern di escrezione proteica urinaria specifici ed evidenziati tramite la spettrometria di massa. La possibilità di studiare pattern complessi di espressione genomica sul preparato istologico potrebbe fornire importanti indizi sulle diverse caratteristiche degli infiltrati infiammatori in corso di rigetto acuto, promuovendo così l'attuazione di terapie più individualizzate ed efficaci⁸⁵.

Gli strumenti per il monitoraggio immunologico e la diagnosi non invasiva di rigetto acuto sono in gran parte volti a chiarire i meccanismi effettori dell'immunità cellulo-mediata. Sta crescendo, tuttavia, anche la consapevolezza del ruolo svolto dall'immunità anticorpale sia nel rigetto acuto che nel rigetto cronico⁸⁶. Questa consapevolezza deriva dalla attuale possibilità di identificare i rigetti a prevalente componente anticorpale attraverso l'uso dell'immunofluorescenza sul campione biotico e del dosaggio sierologico degli alloanticorpi nei pazienti a rischio immunologico.

Il rigetto acuto anticorpo-mediato, un tempo causa quasi irrimediabile di perdita del trapianto, viene oggi ben controllato grazie all'integrazione delle tradizionali terapie anti-rigetto (boli endovenosi di cortisone e anticorpi antilinfocitari) con l'uso di plasmaferesi, immunoglobuline ad alte dosi e rituximab⁸⁷. Questi schemi terapeutici derivano dai protocolli di desensibilizzazione utilizzati per poter sottoporre a trapianto renale i soggetti in dialisi "iperimmuni", portatori cioè di alloanticorpi rivolti contro pressoché tutti gli antigeni di istocompatibilità.

Per costoro, cui la possibilità di trapianto era un tempo preclusa, si aprono oggi apprezzabili prospettive di successo⁸⁸. Rimangono tuttavia da sviluppare strategie terapeutiche che siano effettivamente specifiche contro l'immunità anticorpo mediata. Queste devono necessariamente essere rivolte contro le plasmacellule e non semplicemente contro le cellule B, come accade

per le immunoglobuline ad alte dosi e il rituximab. Molto rimane inoltre da sviluppare riguardo al reale ruolo della componente anticorpale nel rigetto cronico e, più in generale, sul trattamento farmacologico del rigetto cronico, che risulta a tutt'oggi un problema di molto ardua soluzione sia per la diagnosi che per la terapia.



Conclusioni e prospettive

1. Il futuro prossimo del trattamento dell'insufficienza renale deve pertanto ritornare – forse con più convinzione e determinazione rispetto al passato, sulla base delle esperienze ed acquisizioni in tema di patologia dismetabolica e di danno endoteliale – a strategie terapeutiche precoci e di lungo termine, volte alla prevenzione e al contrasto della progressione delle patologie cardiovascolari in uremia, mediante provvedimenti correttivi per fattori tradizionali quali ipertensione, diabete, dislipidemia, e per fattori più strettamente connessi allo stato uremico quali iperfosforemia ed iperomocisteinemia.
2. Ne consegue che la prevenzione delle patologie cardiovascolari nel paziente con insufficienza renale sono in parte sovrapponibili a strategie terapeutiche note e consolidate per la popolazione generale, rese però più complesse dalle anomalie metaboliche proprie dell'uremia.
3. Se prevenire è meglio che curare, la vera strategia per affrontare le complicanze in genere, e cardiovascolari in particolare, del crescente numero di pazienti uremici, rimane la prevenzione delle complicanze dismetaboliche e cardiovascolari nella popolazione globale.

Bibliografia

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S112-S119.
2. Conte F, Cappelli G, Casino F, Postorino M, Quintaliani G, Salomone M, et al. Commissione Nazionale Registro Italiano Dialisi e Trapianto. Italian Registry of Dialysis and Transplantation: 1996-2001 experience. *G Ital Nefrol* 2004; 21: 561-7.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Incidence of end-stage renal disease among persons with diabetes—United States, 1990-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54: 1097-100.
4. Gilbertson DT, Liu J, Xue JL, Louis TA, Solid CA, Ebben JP, Collins AJ. Projecting the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2015. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3736-41.
5. Locatelli F, Del Vecchio L, Pozzoni P, Manzoni C. Nephrology: main advances in the last 40 years. *J Nephrol* 2006; 19: 6-11.
6. Bo S, Ciccone G, Rosato R, Gancia R, Grassi G, Merletti F, Pagano GF. Renal damage in patients with type 2 diabetes: a strong predictor of mortality. *Diabetes UK. Diabetic Medicine* 2004; 22: 258-65.
7. Locatelli F, Canaud B, Eckardt K-U, Stenvinke P, Wanner C, Zoccali C. The importance of diabetic nephropathy in current nephrological practice. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1716-25.
8. Caramori ML, Mauer M. Pathophysiology of renal complications. New York: McGraw-Hill 2002: 697-721.
9. Forbes JM, Cooper ME, Thallas V, et al. Reduction of the accumulation of advanced glycation end products by ACE inhibition in experimental diabetic nephropathy. *Diabetes* 2002; 51: 3274-82.
10. Twigg SM, Cao Z, SV MC, et al. Renal connective tissue growth factor induction in experimental diabetes is prevented by aminoguanidine. *Endocrinology* 2002; 143: 4907-15.
11. Gogasyavuz D, Kucukkaya B, Ersoz HO, et al. Effects of aminoguanidine on lipid and protein oxidation in diabetic rat kidneys. *Int J Exp Diabetes Res* 2002; 3: 145-51.
12. Dunlop M. Aldose reductase and the role of the polyol pathway in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58 [Suppl 77]:S3-S12.
13. Gambaro G, Skrha J, Ceriello A. Glycosaminoglycan therapy for long-term diabetic complications? *Diabetologia* 1998; 41: 975-9.
14. Parving HH, Hovind P, Rossing K, Andersen S. Evolving strategies for renoprotection: diabetic nephropathy. *Nephrol Hypertens* 2001; 10: 515-22.
15. Caramori ML, Mauer M. Diabetes and nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypert* 2003; 12: 273-82.
16. Foley RN, Wang C, Collins AJ. Cardiovascular risk factor profiles and kidney function stage in the US general population: the NHANES III study. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1270-7.
17. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, et al. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995; 47: 884-90.
18. Bloembergen WE, Port FK, Mauger EA, Wolfe RA. Causes of death in dialysis patients: racial and gender differences. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 1231-42.
19. Mailloux LU, Bellucci AG, Wilkes BM, Napolitano B, Mossey RT, Lesser M, Bluestone PA. Mortality in dialysis patients: analysis of the causes of death. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 326-35.

20. Marcelli D, Spotti D, Conte F, Tagliaferro A, Limido A, Lonati F, et al. Survival of diabetic patients on peritoneal dialysis or hemodialysis. *Perit Dial Int* 1996;16 Suppl 1:S283-7.
21. Dimeny EM. Cardiovascular disease after renal transplantation. *Kidney Int* 2002; 61: S78-S84.
22. Qureshi R, Alvestrand A, Divino-Filho J, Gutierrez A, Heimbürger O, Lindholm B, Bergström J. Inflammation, malnutrition and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: S28-S36.
23. Caravaca F, Martin MV, Barroso S, Ruiz B, Hernandez-Gallego R. Do inflammatory markers add predictive information of death beyond that provided by age and comorbidity in chronic renal failure patients? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1575-81.
24. Tripepi G, Mallamaci F, Zoccali C. Inflammation markers, adhesion molecules, and all-cause and cardiovascular mortality in patients with ESRD: searching for the best risk marker by multivariate modeling. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 Suppl 1: S83-8.
25. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, Barany P, Wang K, Pecoits-Filho R, et al. Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin A as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 139-48.
26. Rao M, Guo D, Perianayagam MC, Tighiouart H, Jaber BL, Pereira BJ, Balakrishnan VS. Plasma interleukin-6 predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 324-33.
27. Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Cardiovascular disease in the dialysis population: prognostic significance of arterial disorders. *Curr Opin Nephrol Hypert* 2006; 15: 105-10.
28. Astor BC, Coresh J, Heiss G, Pettitt D, Sarnak MJ. Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 2006; 151: 492-500.
29. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, Hood S, Lorber DL, Tang KL, et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1501-10.
30. Leeder SR, Mitchell P, Liew G, Rochtchina E, Smith W, Wang JJ. Low hemoglobin, chronic kidney disease, and risk for coronary heart disease-related death: the blue mountains eye study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 279-84.
31. Lindenfeld J. Prevalence of anemia and effects on mortality in patients with heart failure. *Am Heart J* 2005; 149: 391-401.
32. Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Tonelli M, Klarenbach S, Hemmelgarn BR. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. *Blood* 2006; 107: 3841-6.
33. Ble A, Fink JC, Woodman RC, Klausner MA, Windham BG, Guralnik JM, Ferrucci L. Renal function, erythropoietin, and anemia of older persons: the InCHIANTI study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2222-7.
34. Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, Warren M, Pham A, McCamish MA, Burton PB. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation* 2004; 110: 149-54.
35. Go AS, Yang J, Ackerson LM, Lepper K, Robbins S, Barry M, Massie BM, Shlipak MG. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure. The anemia in chronic heart failure: outcomes and resource utilization (ANCHOR) Study. *Circulation* 2006; 113: 2713-23.
36. Petersen H, Jensen KE, Haghfelt TH. The cardio-renal anemia syndrome: what is it? With a focus on congestive heart failure. *Ugeskr Laeger* 2006 ; 168: 1864-7.
37. Briganti EM, Branley P, Chadban SJ, et al. Smoking was associated with renal impairment and proteinuria in healthy population. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 704-12.
38. Rosario RF, Wesson DE. Primary hypertension and nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypert* 2006; 15: 130-4.
39. Toto RD. Treatment of hypertension in chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2005; 25: 435-9.
40. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Guidelines advised physicians on the care of patients with high blood pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
41. Lucas MF, Quereda C, Teruel JL, Orte L, Marcen R, Ortuno J. Effect of hypertension before beginning dialysis on survival of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 814-21.
42. Agarwal R, Nissenson AR, Batlle D, Coyne DW, Trout JR, Warnock DG. Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am J Med* 2003;115: 291-7.
43. Jono S, Shioi A, Ikari Y, Nishizawa Y. Vascular calcification in chronic kidney disease. *J Bone Miner Metab* 2006; 24: 176-81.
44. El Nahas D. Vascular calcifications in uremia: old concepts and new insights. *Seminars in Dialysis* 2006; 9 : 60-8.
45. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1731-40.
46. Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW, Dekker FW, Bos WJ, Krediet RT. Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD) Study Group. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for bone metabolism and disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 925-32.
47. Kes P. Lipid abnormalities in chronic renal failure, nephrotic syndrome and dialysis. *Acta Med Croatica* 2001; 55: 177-86.
48. Trevisan R, Dodesini AR, Lepore G. Lipids and renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(4 suppl 2): S145-7.
49. Samuelsson O, Mulec H, Knight-Gibson C, Att PO, et al. Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression of human chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1908-15.
50. Attman PO, Alaupovic P, Samuelsson O. Lipoprotein abnormalities as a risk factor for progressive non-diabetic renal disease. *Kidney Int (suppl)* 1999; 71: S14-7.
51. Crook ED, Thallapureddy A, Migdal S, Flack JM, Greene EL, Salahudeen A, et al. Lipid abnormalities and renal disease: is dyslipidemia a predictor of progression of renal disease? *Am J Med Sci* 2003; 325: 340-8.
52. Attman PO, Samuelsson O, Alaupovic P. Progression of renal failure: role of apolipoprotein B-containing lipoproteins. *Kidney Int (suppl)* 1997; 63: S98-101.
53. Oda H, Keane WF. Recent advances in statins and the kidney. *Kidney Int (suppl)* 1999; 71: S2-5.
54. Cases A, Coll E. Dyslipidemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. *Kidney Int (suppl)* 2005; 99: S87-93.

55. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 2004; 4: 378-83.
56. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Kaplan B. Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? *Am J Transplant* 2004; 4: 1289-95.
57. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349: 2326-33.
58. Chapman JR, O'Connell PJ, Nankivell BJ. Chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3015-26.
59. Meier-Kriesche HU, Hricik DE. Are we ready to give up on calcineurin inhibitors? *Am J Transplant* 2006; 6: 445-6.
60. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, Friend P, Hutchison B, Morales JM, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 581-9.
61. Straathof-Galema L, Wetzels JF, Dijkman HB, Steenbergen EJ, Hilbrands LB. Sirolimus-associated heavy proteinuria in a renal transplant recipient: evidence for a tubular mechanism. *Am J Transplant* 2006; 6: 429-33.
62. Pham PT, Pham PC, Danovitch GM, Ross DJ, Gritsch HA, Kendrick EA, et al. Sirolimus-associated pulmonary toxicity. *Transplantation* 2004; 77: 1215-20.
63. Kumar MS, Heifets M, Moritz MJ, Saeed MI, Khan SM, Fyfe B, et al. Safety and efficacy of steroid withdrawal two days after kidney transplantation: analysis of results at three years. *Transplantation* 2006; 81: 832-9.
64. Meulen CG, van Riemsdijk I, Hene RJ, Christiaans MH, Borm GF, van Gelder T, et al. Steroid-withdrawal at 3 days after renal transplantation with anti-IL-2 receptor alpha therapy: a prospective, randomized, multicenter study. *Am J Transplant* 2004; 4: 803-10.
65. Rostaing L, Cantarovich D, Mourad G, Budde K, Rigotti P, Mariat C, et al.; CARMEN Study Group. Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and daclizumab induction in renal transplantation. *Transplantation* 2005; 79: 807-14.
66. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2002; 347: 488-96.
67. Vincenti F. Immunosuppression minimization: current and future trends in transplant immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1940-8.
68. Van Renterghem Y, van Hooff JP, Squifflet JP, Salmela K, Rigotti P, Jindal RM, et al.; European Tacrolimus/MMF Renal Transplantation Study Group. Minimization of immunosuppressive therapy after renal transplantation: results of a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2005; 5: 87-95.
69. Changelian PS, Flanagan ME, Ball DJ, Kent CR, Magnuson KS, Martin WH, et al. Prevention of organ allograft rejection by a specific Janus kinase 3 inhibitor. *Science* 2003; 302: 875-8.
70. Starzl TE, Murase N, Abu-Elmagd K, et al. Tolerogenic immunosuppression for organ transplantation. *Lancet* 2003; 361: 1502-10.
71. Morris PJ, Russell NK. Alemtuzumab (Campath-1H): a systematic review in organ transplantation. *Transplantation* 2006 May 27; 81: 1361-7.
72. Taylor DK, Neujahr D, Turka LA. Heterologous immunity and homeostatic proliferation as barriers to tolerance. *Curr Opin Immunol* 2004 ;16: 558-64.
73. Flechner SM, Friend PJ, Brockmann J, Ismail HR, Zilvetti M, Goldfarb D, et al. Alemtuzumab induction and sirolimus plus mycophenolate mofetil maintenance for CNJ and steroid-free kidney transplant immunosuppression. *Am J Transplant* 2005; 5: 3009-14.
74. Valujskikh A. The challenge of inhibiting alloreactive T-cell memory. *Am J Transplant* 2006; 6: 647-51.
75. Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, Wekerle T, Nashan B, Blanche G, et al.; Belatacept Study Group. Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med* 2005; 353: 770-81.
76. Jiang H, Chess L. Regulation of immune responses by T cells. *N Engl J Med* 2006; 354: 1166-76.
77. Dresske B, Haendschke F, Lenz P, Ungefroren H, Jenisch S, Exner B, et al. WOFIE stimulates regulatory T cells: A 2-year follow-up of renal transplant recipients. *Transplantation* 2006; 81: 1549-57.
78. Morelli AE, Thomson AW. Dendritic cells: regulators of alloimmunity and opportunities for tolerance induction. *Immunol Rev* 2003; 196: 125-46.
79. Obhrai J, Goldstein DR. The role of toll-like receptors in solid organ transplantation. *Transplantation* 2006; 81: 497-502.
80. Wang Z, Larregina AT, Shufesky WJ, Perone MJ, Montecalvo A, et al. Use of the inhibitory effect of apoptotic cells on dendritic cells for graft survival via T-cell deletion and regulatory T cells. *Am J Transplant* 2006; 6: 1297-311.
81. Lamioni A, Parisi F, Isacchi G, Giorda E, Di Cesare S, Landolfo A, et al. The immunological effects of extracorporeal photopheresis unraveled: induction of tolerogenic dendritic cells in vitro and regulatory T cells in vivo. *Transplantation* 2005; 79: 846-50.
82. Carroll MC. The complement system in regulation of adaptive immunity. *Nat Immunol* 2004; 5: 981-6.
83. Pratt JR, Basheer SA, Sacks SH. Local synthesis of complement component C3 regulates acute renal transplant rejection. *Nat Med* 2002; 8: 582-7.
84. Hernandez-Fuentes MP, Warrens AN, Lechler RI. Immunologic monitoring. *Immunol Rev* 2003; 196: 247-64.
85. Mannon RB, Kirk AD. Beyond histology: novel tools to diagnosis allograft dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 358-66.
86. Moll S, Pascual M. Humoral rejection of organ allografts. *Am J Transplant* 2005; 5: 2611-8.
87. Takemoto SK, Zeevi A, Feng S, Colvin RB, Jordan S, Kobashigawa J, et al. National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4: 1033-41.
88. Stegall MD, Gloor J, Winters JL, Moore SB, Degoev S. A comparison of plasmapheresis versus high-dose IVIG desensitization in renal allograft recipients with high levels of donor specific alloantibody. *Am J Transplant* 2006; 6: 346-51.

Indirizzo per la corrispondenza:
Prof. Giorgio Savazzi
Universita'
Dipartimento di Clinica Medica
Nefrologia e Scienze della Prevenzione
Cattedra di Metodologia Clinica
Viale Antonio Gramsci, 14
43100 Parma
E-mail: giorgio.savazzi@unipr.it