

## Informazioni: dalle riviste

### Obesità e nefrolitiasi



Recentemente è stato condotto uno studio prospettico su tre gruppi di soggetti d'ambo i sessi, di età da 25 a 75 anni, al fine di determinare se il peso corporeo, l'aumento di peso, l'indice di massa corporea (BMI: "body mass index") e la circonferenza addominale alla cintola sono associati ad aumentata incidenza di calcoli renali (Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. **Obesity, weight gain and the risk of kidney stones.**

**JAMA 2005; 293: 455**). I tre gruppi studiati comprendevano 289900 soggetti seguiti per un periodo di tempo variabile da 15 a 29 anni.

Gli autori confermano che il peso corporeo è indipendentemente associato con l'incidenza di calcoli renali e rilevano che la massa magra è positivamente correlata con la percentuale del grasso corporeo e che pertanto è, almeno in parte, responsabile dell'associazione tra aumentato BMI e aumentato rischio di nefrolitiasi, anche se è soprattutto l'adiposità acquisita all'inizio dell'età adulta che esplica un ruolo centrale nella correlazione tra peso corporeo e incidenza di calcoli renali. Infatti è stato osservato che, sebbene la massa magra aumenti con l'aumentare del peso corporeo, l'aumento di peso è in gran parte dovuto ad aumento del grasso anziché della massa muscolare.

Secondo gli autori il meccanismo per cui l'obesità accentua il rischio di nefrolitiasi non è ancora definitivamente stabilito. Tuttavia l'iperinsulinemia associata all'obesità ha un significativo effetto sulla composizione delle urine. A questo proposito Taylor et al (*loc cit*) ricordano che è stato dimostrato che l'ingestione di carboidrati determina aumento transitorio dell'escrezione urinaria di calcio, probabilmente riducendone il riassorbimento renale. Inoltre gli esperimenti condotti sull'uomo avvalendosi del clampaggio euglicemico iperinsulinemico hanno dimostrato che l'insulina accresce l'escrezione renale frazionata di calcio e ne accentua l'assorbimento intestinale. Gli autori ricordano inoltre che l'aumento post-prandiale della calciuria, mediato dall'insulina, unitamente all'aumento post-prandiale dell'ossaluria, può creare un ambiente urinario favorevole alla formazione di calcoli di calcio.

Anche l'insulinoreistenza, notoriamente associata all'obesità, può modificare la composizione delle urine determinando un difetto nella produzione di ammonio e nell'escrezione di acido. Gli autori ricordano che recenti studi hanno dimostrato che l'insulinoreistenza è associata a diminuito pH urinario e che nel soggetto normale l'escrezione di ammonio aumenta in corso di iperinsulinemia (Abate N, Chandalia M, Cabochan AV jr, et al. **The metabolic syndrome and uric**

**acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestations of insulin resistance. Kidney Int 2004; 65: 386**). Queste osservazioni trovano conferma nei risultati di recenti studi che hanno dimostrato che, in pazienti con nefrolitiasi, l'aumento di peso si associa a diminuzione del pH urinario (Maalouf NM, Sakhae K, Parks JH, et al. **Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. Kidney Int 2004; 65: 1422**). Gli autori osservano che la ridotta capacità del rene di eliminare l'acido può dar luogo a ipocitaturia, che è un importante fattore di rischio di formazione di calcoli di calcio e, inoltre, che l'acido urico urinario rappresenta un fattore di rischio di calcoli di ossalato di calcio ed è associato all'obesità.

Taylor et al (*loc cit*) riferiscono che il BMI ha determinato un aumentato rischio di nefrolitiasi in tutti i tre gruppi studiati, ma soprattutto nelle donne, che, peraltro, presentano rispetto agli uomini un più elevato aumento percentuale di grasso corporeo. Per contro l'aumento della massa magra è apparso correlato ad aumentata incidenza di calcoli renali più negli uomini che nelle donne. Gli autori ricordano, a questo proposito, che è stata emessa l'ipotesi secondo la quale gli estrogeni riducono l'escrezione renale di calcio, riducendo quindi il rischio di litiasi calcica (Heller HJ, Sakhae K, Moe OW, et al. **Etiological role of estrogen status in renal stone formation. J Urol 2002; 168: 1923**).

Gli autori ritengono peraltro necessari ulteriori studi per determinare gli effetti dell'obesità e del sesso sulla composizione delle urine e per valutare l'effetto della riduzione del peso nella prevenzione della nefrolitiasi.

### Statine, arteriosclerosi e proteina C reattiva

Recenti studi clinici controllati hanno dimostrato che un trattamento con statine riduce il rischio cardiovascolare mediante la riduzione della colesterolemia-LDL (Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. **Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486**). Tale effetto benefico è più evidente quando il livello plasmatico della proteina C reattiva (CRP) è elevato e quando le statine riducono il livello della CRP indipendentemente dal livello della colesterolemia-LDL (Albert MA, Danielson E, Rifai N, et al. **Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. JAMA 2001; 286: 64**). Questi risultati hanno indotto a ritenere che le statine, oltre a esplicare un effetto ipolipemizzante, possano avere caratteristiche proprietà antinfiammatorie che hanno rilevanza nella prognosi cardiovascolare. È stato pertanto ipotizzato che al livello di CRP raggiunto con il trattamento con statine possa essere attribuita la stessa importanza conferita al livello della colesterolemia-LDL ottenuto con questi farmaci.

A questo fine Ridker et al (Ridker PM, Cannon CP, Morrow MD, et al, for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myo-



**cardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. N Engl J Med 2005; 352: 20** hanno valutato la correlazione tra i livelli plasmatici di colesterolo-LDL e di CRP dopo trattamento con atorvastatina (80mg pro die) o pravastatina (40 mg pro die) e il rischio di ricorrenze di infarto miocardico e di obitus per cause coronariche in 3745 pazienti con sindromi coronariche acute.

È stato osservato che, in pazienti con sindromi coronariche acute, trattati con statine, il raggiungimento di un livello plasmatico di CRP inferiore a 2 mg/L è associato a significativo prolungamento della sopravvivenza esente da eventi cardiovascolari e che tale effetto è presente a tutti i livelli di colesterolemia-LDL. Gli autori hanno inoltre rilevato che il rapporto tra riduzione di colesterolo-LDL e riduzione di CRP varia ampiamente da paziente a paziente, indipendentemente dall'intensità del regime dietetico ipolipidico adottato; questo rilievo collima con quanto precedentemente riferito dagli autori in soggetti senza ischemia miocardica (Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. **Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. N Engl J Med 2001; 344: 1959**).

Gli autori ritengono che i risultati da loro ottenuti, pur confermando l'importanza di raggiungere con la terapia un livello inferiore a 70 mg di colesterolemia-LDL nelle sindromi coronariche acute, indichino anche che il prolungamento della sopravvivenza libera da eventi cardiovascolari è legato al raggiungimento di un livello plasmatico di CRP inferiore a 2 mg/L.

Gli autori ritengono, inoltre, di aver fornito ulteriore dimostrazione del ruolo esplicito dalla riduzione dell'infiammazione in generale e del livello di CRP in particolare nel modificare l'evoluzione del processo arteriosclerotico.

In accordo con precedenti studi di altri autori (Kinlay S, Shwartz GG, Olsson AG, et al. **High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. Circulation 2003; 108: 1560**), gli autori hanno rilevato che i pazienti trattati con 80 mg pro die di atorvastatina hanno presentato una riduzione della colesterolemia-LDL e della CRP più evidenti che non i pazienti trattati con 40 mg pro die di pravastatina; ciò nondimeno gli autori ritengono che, una volta raggiunti i valori prefissati come bersaglio, non si osserva una significativa differenza nel decorso della malattia in rapporto alla statina adoperata; tuttavia gli autori ritengono che saranno necessari ulteriori studi su questo problema.

Queste ricerche hanno trovato conferma in uno studio condotto su 502 pazienti con coronariopatia documentata angiograficamente, assegnati con criterio random a terapia "moderata" con 40 mg pro die di pravastatina oppure "intensiva" con 80 mg pro die di atorvastatina; i pazienti sono stati controllati con ecografia intravascolare, che è una tecnica che consente una valutazione precisa e continua della progressione delle lesioni arteriosclerotiche; nel corso dello studio sono stati controllati i livelli di colesterolemia-LDL e di CRP

(Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al for **Reversal of Atherosclerosis and Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. N Engl J Med 2005; 352: 29**).

È stato dimostrato che un'intensa terapia ipolipidizzante con statine migliora il decorso clinico di malattie coronariche, riducendo la progressione dell'arteriosclerosi (Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. **Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 1071**. Sacks FM. **High-intensity statin treatment for coronary heart disease. JAMA 2004; 291: 1132**) e ricordano che il maggior effetto conseguibile con le dosi più alte di statine è stato attribuito alla più spiccata riduzione dei livelli delle lipoproteine arteriosclerotiche, in particolare del colesterolo-LDL (Topal EJ. **Intensive statin therapy: a sea change in cardiovascular prevention. N Engl J Med 2004; 350: 1532**).

Gli autori hanno analizzato la correlazione tra colesterolemia-LDL, livello di CRP e velocità di progressione del processo arteriosclerotico valutata mediante ecografia intravascolare. È stato osservato che il trattamento con 80 mg pro die di atorvastatina ha consentito un rallentamento della progressione dell'arteriosclerosi più accentuato rispetto a quello ottenuto con il trattamento "moderato" con 40 mg pro die di pravastatina. Nissen et al (*loc cit*) ritengono che la riduzione delle lipoproteine aterogene non è apparsa strettamente correlata alla diminuzione del livello di CRP; ciò dimostra che la riduzione della CRP prodotta dalle statine è in larga parte indipendente dalla diminuzione della colesterolemia-LDL e, inoltre, che la riduzione della CRP non appare come secondaria alla riduzione della colesterolemia-LDL, ma probabilmente riconosce un differente e indipendente meccanismo. A questo riguardo gli autori ricordano che le statine esplicano un ampio spettro di effetti biologici, oltre a quello ipolipidizzante, come la riduzione del livello di CRP (il cosiddetto "effetto pleiotropico") (Liao JK. **Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins. J Clin Invest 2002; 110: 285**. Albert MA, Danielson E, Rifai N et al. **Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. JAMA 2001; 286: 64**).

Sia Ridker et al (*loc cit*) che Nissen et al (*loc cit*) ritengono che le statine esplicano nella terapia dell'arteriosclerosi un duplice effetto benefico, riduzione delle lipoproteine aterogene e riduzione del processo infiammatorio, e che l'approfondimento delle conoscenze in questo campo possa contribuire a prospettare nuove possibilità terapeutiche.

Nel commentare i risultati di questi due studi Ehrenstein et al (Ehrenstein MR, Jury EC, Mauri C. **Statins for atherosclerosis. As good as it gets? N Engl J Med 2005; 352: 73**) osservano che essi confermano che riducendo la componente infiammatoria delle malattie cardiovascolari mediante le statine si ottiene un miglioramento del decorso indipendentemente dalla riduzione della colesterolemia-LDL e si domandano se l'immunomodulazione ottenibile con le statine possa essere attribuita alla capacità dei questi farmaci di ridurre il livello di colesterolo nelle membrane cellulari. Valutando l'effetto delle statine sia sul colesterolo presente nel siero che su quello presente nelle membrane cellulari, sarà possibile conoscere a pieno la complessa attività delle statine ed aprire la via all'introduzione di altri farmaci antinfiammatori diretti verso le anomalie immunologiche dell'ateroma.