

Linee Guida per la terapia conservativa dell'insufficienza renale cronica

Coordinamento Generale Linee Guida SIN: G. Fuiano, C. Zoccali

Revisione 2003 Coordinatore: B. Cianciaruso

Estensori: G. Barsotti, L. Del Vecchio, G. Garibotto, M.G. Gentile, L. Oldrizzi

Revisori: E. Ancarani, F. Aucella, G. Cancarini, A. De Vecchi, G. Fuiano, M. Gallucci, R. Minutolo, G. Panarello, G. Quintaliani

Conservative therapy Guidelines for chronic renal failure

In recent years, many national and international organizations have developed clinical practice guidelines for the most important areas of nephrology. In 1999, the Italian Society of Nephrology (S.I.N.) was one of the first scientific societies to publish (in Giornale Italiano di Nefrologia) the "Guidelines for the Treatment of Chronic Renal Failure."

Since then, new evidence has accumulated on several aspects of the conservative treatment of chronic kidney disease (CKD). These new data have been included in the present version of the guidelines. The first section of the new guidelines underline the importance of the early detection of CKD and early referral to a nephrologist.

The second and third sections are dedicated to the dietetic treatment of chronic renal failure, even when associated with nephrotic syndrome. The fourth section analyzes the anti-hypertensive treatment of renal failure, focusing on the choice of anti-hypertensive drugs to retard the progression of renal failure and reduce cardiovascular mortality. This section highlights the reno-protective role of ACE inhibitors and of AII receptor antagonists in diabetic and nondiabetic nephropathies. The Appendix describes methods for the evaluation of the patient's nutritional status and for protein intake in chronic renal failure. (G Ital Nefrol 2003; 20 (suppl 24): S48-60)

Sezioni:

1. Riconoscimento dell'insufficienza renale cronica. Valutazione del filtrato glomerulare e invio del paziente al nefrologo
2. Diete ipoproteiche nell'insufficienza renale cronica
3. Trattamento dietetico dell'insufficienza renale cronica con sindrome nefrosica
4. Trattamento anti-ipertensivo nella fase conservativa dell'insufficienza renale cronica

Bibliografia

Appendice 1 Metodi per la valutazione dello stato di nutrizione nell'insufficienza renale

Appendice 2 La misura dell'introito proteico

Legenda:

CrCl = Clearance della creatinina

DP = Dialisi peritoneale

ES = Exit-site

FRR = Funzione renale residua

HD = Emodialisi

IRC = Insufficienza renale cronica

Standard e raccomandazioni:

A indica una solida evidenza scientifica (trial controllato randomizzato o meta-analisi di trial)

B si basa su studi clinici ben condotti ma non randomizzati

C si basa solo sul parere di esperti, su opinioni e su studi che riportano esperienze cliniche in maniera descrittiva

Sezione 1. Riconoscimento dell'Insufficienza Renale Cronica (IRC). Valutazione del filtrato glomerulare e invio del paziente al nefrologo

Si ritiene che l'intervento medico nei pazienti con IRC sia ottimale se instaurato precocemente (1, 2). L'intervento medico nei pazienti con IRC è complesso, e comprende oltre al riconoscimento precoce dell'IRC, l'individuazione dei pazienti che presentano una più veloce progressione, l'applicazione di misure per ritardare la progressione, la prevenzione e il trattamento delle complicanze, e infine la preparazione adeguata alla terapia dialitica e la sua istituzione senza ritardi. L'invio precoce del paziente con danno renale e IRC al nefrologo si associa ad un migliore andamento clinico (3, 4) (Livello di evidenza B).

L'identificazione precoce dell'IRC progressiva può essere effettuata con un'iniziale valutazione clinica e di laboratorio seguita da misure ripetute della funzione renale (Livello di evidenza: A). L'impiego della creatininemia come il solo indicatore di insufficienza renale impedisce di diagnosticare un'insufficienza renale in pazienti che presentano valori di creatinina abnormemente bassi (35% dei pazienti adulti, >90% dei pazienti anziani) (Livello di evidenza: A). Inoltre la misura della clearance renale della creatinina (con raccolta urine di 24 ore) è soggetta a notevoli margini di errore. La formula di Cockcroft-Gault permette il calcolo della clearance della creatinina (non corretta per la superficie corporea), dai valori di creatininemia, età, peso e sesso e non necessita di raccolte urinarie.

Clear. creatinina = $(140 - \text{età}) \times (\text{peso in kg}) / (72 \times \text{creatininemia})$

Il valore ottenuto va moltiplicato per 0.85 per le donne.

Il valore ottenuto con la formula di Cockcroft sovrastima il FG di circa il 16%.

1.1. Misurare o calcolare la clearance della creatinina per tutti i pazienti con creatinina sierica >1.4 mg/dL (uomini) o >1.1 (donne) (A).

1.2. Misurare la clearance della creatinina con una raccolta delle urine delle 24 ore e prelievo per la creatininemia, o calcolare la clearance della creatinina mediante la formula di Cockcroft-Gault (A).

1.3. Indirizzare i pazienti con una clearance della creatinina < 80 mL/min (o creatininemia >1.4 mg/dL) ad un nefrologo per valutazione e trattamento dell'insufficienza renale (B).

Sezione 2. Diete ipoproteiche nell'insufficienza renale cronica

2.1 Generalità

Un adeguato introito dietetico di proteine, e conseguen-

temente di fosfati, riveste un ruolo importante nella terapia conservativa dell'insufficienza renale cronica (5), permettendo:

a) un controllo dei livelli di urea (6), fosforo e parator-mone;

b) un controllo dell'equilibrio acido-base (in particolare dello stato di acidosi metabolica);

c) il mantenimento di uno stato nutrizionale soddisfacente;

d) un possibile rallentamento della progressione dell'insufficienza renale verso l'uremia terminale.

L'adeguamento dell'introito proteico ne prevede una riduzione rispetto ai soggetti normali; tale riduzione si ottiene con una dieta che fornisca 0.7 g/kg (peso ideale, PI) di proteine ed almeno 35 Kcal/kgPI/die per i soggetti di età < 60 anni (per età > 60 anni: 30 Kcal/kg PI/die) (7). Ciò implica che il paziente venga sottoposto all'inizio del trattamento, ed in seguito con frequenza almeno semestrale, a valutazione da parte di un dietista al fine di ottimizzare l'apporto delle sostanze nutrienti ed in special modo dell'apporto calorico.

Quest'ultimo è di fondamentale importanza in quanto se esso risulta inferiore a 30-35 Kcal/kg, il paziente in dieta ipoproteica va incontro, nel tempo, a malnutrizione (8).

Un simile apporto calorico deve essere realizzato aumentando, rispetto al soggetto normale, la percentuale di carboidrati e lipidi nella dieta. Tali percentuali non vanno sostanzialmente modificate nel paziente diabetico. Ciò non causa alterazioni del metabolismo lipidico e glucidico, sia nel paziente con normale tolleranza glucidica sia nel diabetico (9).

Le proteine alimentari devono essere per il 75% ad alto valore biologico.

Non esistono prove scientifiche per definire la soglia di Filtrato Glomerulare alla quale i vantaggi della dieta superano i potenziali rischi e alcuni nefrologi raccomandano una ristrutturazione delle abitudini dietetiche già quando la clearance della creatinina è inferiore a circa 60 mL/min/1.73 m².

Composizione della dieta suggerita nei pazienti con insufficienza renale

Proteine 0.7 g/kg/peso ideale (75% ad alto valore biologico)

Glucidi 60% delle calorie (zuccheri complessi, alimenti a basso indice glicemico)

Lipidi 30% delle calorie (rapporto ac.grassi polinsaturi:saturi > 1.2; COL 300-350 mg/die)

Calorie > 35 Kcal/kg peso ideale /die

Potassio Introito libero per VFG > 10 mL/min

2.2 Dieta ipoproteica e progressione dell'insufficienza renale cronica

Il ruolo delle diete ipoproteiche sulla progressione dell'insufficienza renale cronica dell'adulto verso l'uremia

resta ancora controverso. Studi randomizzati prospettici (10, 11) ed uno di metanalisi (12) mostrano che la restrizione alimentare in proteine non è in grado di ridurre in modo statisticamente significativo la velocità di riduzione del filtrato glomerulare.

Altri studi di metanalisi (13, 14) dimostrano, al contrario, che il rischio relativo di uremia è statisticamente inferiore nei pazienti a dieta ipoproteica. L'analisi secondaria dei dati dello studio MDRD indica un effetto benefico della dieta ipoproteica specialmente nei pazienti a più rapido declino della funzione renale e con insufficienza renale moderata (VFG tra 25 e 55 mL/min) (15). Le stesse indicazioni per un effetto positivo sono ricavate dall'analisi secondaria dei dati riguardanti pazienti con IRC più avanzata (VFG tra 13 e 24 mL/min) (16).

La più recente metanalisi, eseguita sui dati clinici riguardanti 1494 pazienti, fornisce indicazioni in favore dell'uso delle diete ipoproteiche. Il loro uso riduce infatti del 38% il rischio di progressione verso la fase dialitica (17).

L'effetto positivo delle diete ipoproteiche sulla progressione dell'insufficienza renale sembra essere di portata limitata (in termini assoluti) (18), tuttavia esse certamente danno un buon controllo dei sintomi dell'uremia e il loro utilizzo è necessario nell'ottica di procrastinare l'inizio della terapia sostitutiva.

2.3 Dieta ipoproteica e osteodistrofia

Le diete ipoproteiche (e ipofosforiche) consentono un miglior controllo dell'iperparatiroidismo secondario e dell'osteodistrofia uremica (19), con effetti indipendenti dai livelli di calcitriolo. (Per maggiori dettagli sulla prevenzione e il trattamento dell'osteodistrofia uremica si rimanda alle specifiche Linee Guida).

2.4 Equilibrio acido-base

Le diete ipoproteiche inducono un miglior controllo dell'acidosi metabolica (tipica del paziente con insufficienza renale cronica), a sua volta causa di malnutrizione proteica a livello muscolare (20). Il valore consigliabile di bicarbonatemia venosa di riferimento è B 24 mEq/L.

2.5 Introito salino

Nel paziente con insufficienza renale (ma non affetto da nefropatie sale-disperdenti clinicamente evidenti) l'introito di NaCl deve essere controllato (<100 mEq/die) (21), per garantire un miglior controllo dei valori pressori.

2.6 Stato nutrizionale

La malnutrizione proteico-calorica rappresenta un rischio frequente in corso di insufficienza renale; tale patologia è ad eziologia multifattoriale. Lo stato nutrizionale è correla-

to con la funzione renale: al ridursi del filtrato glomerulare si osserva un peggioramento degli indici nutrizionali (22). L'uso corretto di diete ipoproteiche non induce malnutrizione in un periodo di 3 anni dal suo inizio (23). Si raccomanda tuttavia estrema attenzione all'introito di proteine e calorie del paziente in quanto, così come accade nel paziente nefropatico non a dieta (24), anche nei pazienti in terapia dietetica si osserva, nel tempo, una spontanea tendenza alla riduzione dell'introito proteico-calorico.

Solo il 15% dei pazienti con insufficienza renale cronica ha un apporto calorico rispondente ai requisiti minimi; ciò suggerisce, ancora una volta, un attento e precoce intervento dietetico (25).

Raccomandazione: monitoraggio dello stato nutrizionale (C)

Valutare, nel follow-up, nel paziente esente da eventi catabolici:

Peso relativo [(peso attuale/peso di riferimento) x 100]

Perdita % di peso [(peso abituale-peso attuale/peso abituale)*100] (VN< 5%)

Body Mass Index (valore accettabile >18.5)

Albuminemia (valore accettabile > 3.5, alla nefelometria)

2.7 Quando iniziare il trattamento con dieta ipoproteica

È ancora indefinito se un intervento dietetico precoce è preferibile a uno tardivo. Gli effetti metabolici, nutrizionali e sull'osteodistrofia indicherebbero che una restrizione precoce è opportuna, anche a costo di un maggiore sforzo organizzativo. La prescrizione di una dieta a un nefropatico non è scevra da rischi e per questo prima di prescriberla è consigliabile effettuare un attento esame globale del paziente, valutando lo stato nutrizionale (8), *habitus* psicologico (26), ambiente familiare e stato socio-economico del paziente, informandolo in modo esauriente sugli scopi della dieta (27). Indicazioni positive garantiscono maggiore compliance alla dieta (28).

2.8 Frequenza dei controlli clinici

Mancano studi comparativi. Le raccomandazioni si rifanno a studi non controllati (29)

Raccomandazione (C)

		Controlli clinici-biochimici
VFG	25-55 mL/min	ogni 4 mesi
VFG	15-25 mL/min	ogni 3 mesi
VFG	< 15 mL/min	ogni 45 giorni

Si raccomanda una continua rivalutazione delle abitudini alimentari e del grado di soddisfazione del paziente al

fine di migliorarne la compliance dietetica (30).

In pazienti affetti da insufficienza renale cronica medio-grave (GFR inferiore a 15 mL/min, sCr superiore a 4 mg/dL) è stata utilizzata una dieta supplementata con aminoacidi essenziali e chetoanaloghi (DS) (31-33). La DS è una dieta normo-iper calorica (>30-35 Kcal/kg/die), fortemente ipoproteica (0.3 g/kg/die) e ipofosforica (0.5 mg/kg/die) (34), pressoché priva di colesterolo, e con un contenuto di potassio medio-alto (0.8-0.9 mEq/kg/die) (31, 32, 35, 36).

Il limite di questa dieta è la compliance. Mancano inoltre dati scientifici sul rapporto tra il rischio di comorbidità connesse alla malnutrizione e i benefici di questa dieta perché il suo uso possa essere formalmente raccomandato su vasta scala. Questa dieta è in grado di ritardare nel tempo la necessità di ricorrere alla terapia sostitutiva e può essere presa in considerazione in casi ben selezionati e mantenendo una attenta supervisione medica (C).

Sezione 3. Trattamento dietetico dell'insufficienza renale cronica con sindrome nefrosica

I soggetti affetti da sindrome nefrosica sono in grado di tollerare metabolicamente riduzioni dell'apporto proteico a 0.8 g di proteine pro kg/die (più 1 g di proteine per grammo di proteine urinarie) (37). Studi sull'uomo hanno dimostrato come l'aumento dell'apporto proteico in soggetti nefrosici incrementi il turnover dell'albumina e l'escrezione urinaria di proteine, probabilmente in conseguenza di una aumentata filtrazione glomerulare (38).

Studi su pazienti affetti da sindrome nefrosica hanno evidenziato la tollerabilità nutrizionale della riduzione dell'apporto proteico e la loro efficacia nel ridurre la proteinuria e l'iperlipidemia (39-41).

La qualità delle proteine somministrate può essere importante in quanto è stato riportato che una dieta basata sulle proteine di soia, riduce il colesterolo totale e LDL, i trigliceridi, fa aumentare il colesterolo HDL e riduce la proteinuria (40-42).

La supplementazione di proteine con la dieta nella sindrome nefrosica è inefficace nel correggere le conseguenze metaboliche della perdita proteica. Inoltre, diete ricche di proteine possono accelerare il decorso di molte glomerulopatie incrementando la proteinuria, per cui una dieta iperproteica è da sconsigliare. L'atteggiamento terapeutico nel paziente con sindrome nefrosica e insufficienza renale è simile a quello del paziente senza insufficienza renale, è però fondamentale tenere sotto controllo lo stato nutrizionale del paziente e il grado di proteinuria, per una eventuale supplementazione di proteine in caso di proteinuria marcata e di un decadimento dello stato di nutrizione del paziente.

Raccomandazione (B)

- Si sconsiglia "dieta libera"
- Apporto proteico: ridurre a 0.7-0.8 g pro kg/die (plus 1 g per grammo di proteine urinarie); proteine ad alto valore biologico (è consigliato l'uso della soia)
- Apporto calorico: quantità necessaria per raggiungere e/o mantenere il peso ideale
- Apporto carboidrati: 60% di calorie totali; carboidrati complessi 45-50%
- Lipidi totali: 25-28% delle calorie totali; ac. grassi saturi 4-5%, monoinsaturi 10-12%, polinsaturi 8-10%; colesterolo inferiore a 50-100 mg/die
- Fibre: 30-40 g/die
- Sodio: 800-900 mg/die

Sezione 4. Trattamento anti-ipertensivo nella fase conservativa dell'insufficienza renale cronica

4.1 Generalità

Il controllo dell'ipertensione arteriosa rappresenta sicuramente uno dei principali interventi terapeutici nei pazienti con insufficienza renale cronica. Tale trattamento non solo è importante, come nella popolazione generale, per prevenire gli eventi cardiovascolari, ma è in grado di rallentare la progressione delle nefropatie croniche. Tale effetto è in parte dipendente dalla riduzione della proteinuria, che a sua volta è secondaria alla riduzione dei valori pressori (43) ed all'effetto antiproteinurico che alcuni farmaci anti-ipertensivi possiedono indipendentemente dall'effetto pressorio (44, 45). È stato, infatti, dimostrato che la proteinuria, oltre ad essere un marker di severità della nefropatia sottostante (46-58), è in grado di per sé di peggiorare la glomerulosclerosi ed il danno tubulo interstiziale (49, 50) e che la severità della proteinuria correla con la velocità di progressione dell'insufficienza renale (51-55).

4.2 Ruolo della riduzione dei valori pressori nel rallentare la progressione dell'insufficienza renale cronica

Negli ultimi anni, sono stati effettuati diversi studi per valutare se una riduzione dei valori pressori sia in grado di rallentare la progressione dell'insufficienza renale cronica (51, 54, 56). Il Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD) (51) è il più grande trial clinico prospettico randomizzato che ha valutato in 840 pazienti con varie nefropatie il ruolo della riduzione dei valori pressori. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi sulla base del grado d'insufficienza renale (studio A: GFR 25-55 mL/min/1.73m²; studio B: GFR 13-24 mL/min/1.73m²) e quindi randomizzati ad un

livello "usuale" di controllo pressorio (PAS/PAD A 140/90 mmHg al di sotto dei 60 anni e una PAS/PAD A 160/90 mmHg nei soggetti più anziani) o più basso (PAS/PAD A 125/75 mmHg al di sotto dei 60 anni e una PAS/PAD A 145/75 mmHg nei soggetti più anziani). I risultati dello studio A hanno evidenziato un declino della funzione renale meno rapido nel gruppo randomizzato al livello più basso di controllo pressorio; l'entità di tale effetto è influenzato dalla severità della proteinuria (più evidente se la proteinuria è > 3g/24h, assente se la proteinuria è <1g/24h. I risultati dello studio B non hanno evidenziato differenze nella velocità di progressione dell'insufficienza renale nei due gruppi, ad eccezione che nei pazienti con proteinuria > 3g/24h.

4.3 Nefroprotezione e controllo dell'ipertensione

Sulla base dei dati emersi dallo studio MDRD (51, 57), il target pressorio che deve essere ottenuto per massimizzare la nefroprotezione deve tenere conto dei valori di proteinuria e del grado di compromissione della funzione renale già esistente. Tale target inoltre va personalizzato tenendo conto dell'età del paziente. Nei pazienti proteinurici è necessario raggiungere un target pressorio inferiore, mentre nei pazienti con proteinuria < 1g/24h, e quindi a minore rischio di progressione dell'IRC, è indicato raggiungere almeno il target pressorio consigliato dalle linee guida internazionali sull'ipertensione arteriosa (58), con lo scopo di ridurre il rischio di mortalità cardiovascolare. Considerando che il target di PAS consigliato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nei pazienti con più di 60 anni ad elevato rischio cardiovascolare (58) è inferiore al target pressorio che nello studio MDRD si è dimostrato efficace nel ridurre la velocità di progressione dell'IRC in soggetti di pari età con proteinuria (A 140 mmHg e A 145 mmHg, rispettivamente), riteniamo utile raggiungere una PAS A 140 mmHg in tutti i soggetti con più di 60 anni. È utile sottolineare che nei trial sul controllo pressorio nella IRC, anche facendo ricorso alla multiterapia, in una percentuale rilevante della popolazione studiata non si raggiungevano i livelli minimi adeguati di controllo pressorio.

Raccomandazione (B)

Il valore di pressione arteriosa da raggiungere deve essere almeno pari a quello consigliato nella popolazione generale (58-61) nei pazienti a basso rischio di progressione (proteinuria < 1g/24h); mentre deve essere più stretto nei pazienti con proteinuria più elevata. È stato dimostrato che valori pressori di 125/75 mmHg sono ben tollerati dai pazienti con ipertensione essenziale e con ipertensione ed insufficienza renale (60-62).

Target pressori raccomandabili in rapporto al grado di proteinuria ed insufficienza renale

• Pazienti di età inferiore ai 60 anni

Proteinuria <1 g/24h	A 130/85 mmHg
Proteinuria 1 - 3 g/24h	A 125/75 mmHg se GFR tra 55 - 25 mL/min A 130/85 mmHg se GFR < 25 mL/min

Proteinuria > 3 g/24h	A 125/75 mmHg
-----------------------	---------------

• Pazienti di età B 60 anni

Proteinuria <1 g/24h	A 140/90 mmHg
Proteinuria 1 - 3 g/24h	A 140/75 mmHg se GFR tra 55 - 25 mL/min A 140/90 mmHg se GFR < 25 mL/min

Proteinuria >3 g/24h	A 140/75 mmHg
----------------------	---------------

4.4 Scelta dei farmaci anti-ipertensivi

I farmaci anti-ipertensivi non sono tutti ugualmente efficaci nel ridurre la proteinuria (44, 45, 63, 64) e la velocità di progressione dell'insufficienza renale (45, 63). Alcuni di questi, infatti, bloccano probabilmente una parte dei meccanismi patogenetici coinvolti nello sviluppo e nella progressione del danno glomerulare e tubulo-interstiziale. Questo sembra riflettersi in una differente efficacia antiproteinurica delle diverse classi di farmaci; più marcata per gli ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II e calcio antagonisti non-diidropiridinici. Tuttavia, come evidenziato da Weidmann et al, in una metanalisi sull'effetto antiproteinurico dei farmaci anti-ipertensivi nella nefropatia diabetica (65), l'entità di tale effetto è condizionato dai valori di pressione arteriosa. Gli ACE inibitori (e forse gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II) sono la classe di farmaci ad avere la maggiore efficacia antiproteinurica in assenza di variazioni della pressione arteriosa. Però, dopo una riduzione dei valori pressori di circa il 20%, l'effetto antiproteinurico degli ACE inibitori diventa sovrapponibile a quello ottenuto con gli altri farmaci anti-ipertensivi.

ACE inibitori

È stato dimostrato che gli ACE inibitori sono più efficaci rispetto agli altri farmaci anti-ipertensivi nel ridurre la proteinuria e la progressione delle nefropatie croniche diabetiche (evidenza di tipo A per diabete tipo 1) e non (55, 63, 66-73). Tale efficacia è stata confermata da una recente metanalisi su 1860 pazienti con nefropatie non diabetiche arruolati in 11 trial randomizzati (74), ed è

più marcata nei pazienti con proteinuria elevata (75). Questi farmaci sono abbastanza sicuri ed efficaci quando iniziati in pazienti con insufficienza renale anche di grado moderato (fino a valori di GFR B 30 mL/min), mentre non ci sono ad oggi studi che supportino il loro inizio a scopo reno-protettivo in pazienti con funzionalità renale più compromessa. Tuttavia questi farmaci si sono dimostrati relativamente sicuri in pazienti che hanno iniziato un ACE inibitore a valori di GFR B 30 mL/min e hanno poi proseguito tale terapia fino al raggiungimento dell'uremia terminale (55, 65, 68, 69, 71).

La maggior parte dei pazienti trattati presenta un iniziale peggioramento della funzione renale (aumento dei valori di creatinina plasmatica fino al 30% rispetto al dato basale), seguito poi da un rallentamento della velocità di progressione rispetto a quello precedente la terapia (76). Tale peggioramento iniziale è solo funzionale (infatti è reversibile) e deve essere quindi considerato come segno di efficacia degli ACE inibitori a livello renale. Tuttavia quando l'entità del peggioramento della creatinina plasmatica è > del 20%, e tale peggioramento è persistente, va valutata l'eventuale sospensione del farmaco e deve essere esclusa la presenza di stenosi dell'arteria renale. È necessaria inoltre particolare cautela nella somministrazione degli ACE inibitori in caso di età avanzata, scompenso cardiaco congestizio di classe II, III, IV secondo la NYHA, terapia diuretica e/o con anti-infiammatori non steroidei per un aumentato rischio di peggioramento della funzionalità renale secondario ad ACE inibitori.

Anche se l'incidenza d'iperkaliemia severa è relativamente bassa nei pazienti affetti da IRC trattati con ACE inibitore (55, 65, 68, 69, 71), la potassiemia va attentamente monitorata in corso di terapia e per valori di potassiemia > 5.5 mEq/L deve essere studiata e trattata la causa (diabete, acidosi metabolica, ipercatabolismo proteico, antialdosteronici, FANS), se tali misure si rivelassero inadeguate deve essere presa in considerazione la sospensione del farmaco. Particolare attenzione va riservata alla potassiemia in caso di associazione con diuretici risparmiatori di potassio.

Antagonisti del recettore dell'angiotensina II

Diversi dati sperimentali suggeriscono che gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II possono ridurre la proteinuria e la progressione dell'insufficienza renale come gli ACE-inibitori (77, 78). Nei pazienti ipertesi essenziali questi farmaci hanno dimostrato un'efficacia anti-ipertensiva simile agli ACE-inibitori, con minori effetti collaterali (79-81). Gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II sono ben tollerati anche nei pazienti con insufficienza renale cronica (82) e inoltre è stato segnalato che essi in tali pazienti inducono un minore aumento della potassiemia. Sebbene manchino ancora evidenze sulla loro efficacia nelle nefropatie non diabeti-

che, due studi prospettici randomizzati hanno recentemente dimostrato, in un numero considerevole di pazienti diabetici di tipo 2 e nefropatia conclamata, che questi farmaci riducono significativamente il rischio relativo di raggiungere l'uremia terminale, il raddoppio della creatinina rispetto ai valori basali o di morte rispetto ai controlli (83, 84). Tale effetto è parzialmente mediato da una riduzione significativa dei valori di proteinuria, ed è parzialmente indipendente dal controllo dei valori pressori. Sulla base di questi risultati, gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II possono essere considerati oggi come ragionevole alternativa agli ACE inibitori nei pazienti intolleranti a quest'ultima classe di farmaci, ma mancano ancora evidenze per poterli considerare equivalenti agli ACE inibitori nelle nefropatie non diabetiche.

Raccomandazione (C)

Si consiglia in tutti i pazienti con IRC di effettuare un controllo della funzionalità renale e della potassiemia dopo 10-15 giorni dall'inizio della terapia con ACE inibitore.

In caso di persistente peggioramento della funzionalità renale (aumento della creatinina plasmatica > 20%) dopo l'inizio della terapia, e/o d'iperpotassiemia persistente (> 5.5 mEq/L), va valutata la sospensione dell'ACE inibitore.

Le stesse raccomandazioni sono da estendere ai pazienti trattati con antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Calcio-antagonisti

I calcio-antagonisti sono farmaci anti-ipertensivi efficaci e sono stati utilizzati largamente nei pazienti con insufficienza renale cronica. Diverse meta-analisi e analisi *post-hoc* di trial clinici disegnati per testare l'efficacia degli ACE inibitori hanno evidenziato che anche alcuni calcioantagonisti (in particolare non-diidropiridinici) hanno un effetto antiproteinurico e reno-protettivo parzialmente indipendente dal controllo dei valori pressori (44, 63).

Alcuni trial clinici prospettici randomizzati di piccole dimensioni in pazienti con nefropatia diabetica (85-88) hanno dimostrato l'efficacia di alcuni calcio-antagonisti nel ridurre la proteinuria e la progressione dell'IRC (85-89). Nello studio IDNT, condotto in pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia conclamata, il gruppo trattato con amlodipina aveva un rischio relativo di raggiungere l'endpoint combinato di uremia terminale, raddoppio della creatinina plasmatica rispetto al valore basale o morte, sovrapponibile a quello osservato nel gruppo di controllo (84). In un piccolo trial randomizzato in pazienti afro-americani con nefropatia diabetica trattati con isradipina si è osservato un aumento della proteinuria rispetto ai valori basali (89). Alcune segnalazioni hanno evidenziato che anche la nifedipina a breve durata d'azione potrebbe avere un effetto negativo sulla proteinuria e la funzione renale

nei pazienti diabetici (63, 90). I calcio-antagonisti a breve durata d'azione (ad eccezione del verapamil) sono stati associati ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari e dovrebbero quindi essere evitati per quanto possibile (91-93).

Data la loro capacità di dilatare anche l'arteriola glomerulare afferente, potrebbero essere di particolare utilità nei casi di nefropatie vascolari ischemiche, anche se mancano evidenze conclusive in merito. In particolare, i risultati dell'analisi intermedia dei dati dell' "African American Study of Kidney Disease and Hypertension" (AASK), un trial randomizzato in doppio cieco effettuato in 1094 soggetti afro-americani con nefroangiosclerosi e GFR tra 20-65 mL/min, non sono di univoca interpretazione (73). Sebbene non sia stata osservata differenza significativa nella velocità di progressione dell'IRC dopo tre anni di follow-up tra il gruppo trattato con amlodipina e quello trattato con ramipril, nei soggetti proteinurici (> 300 mg/die) il declino medio del GFR nei pazienti con ACE inibitore era minore del 36% rispetto a quello osservato nei pazienti trattati con amlodipina.

In conclusione, anche se nella nefropatia diabetica l'effetto renoprotettivo dei calcio antagonisti potrebbe non essere di entità significativa, e non esistono al momento studi controllati di grandi dimensioni che supportino la loro efficacia in tal senso nei pazienti con nefropatie non diabetiche, questi farmaci sono validi anti-ipertensivi, ben tollerati e sicuri in soggetti nefropatici, spesso anziani. Vanno quindi considerati come seconda linea di trattamento.

Raccomandazioni (A, B, C)

- Gli ACE-inibitori vanno considerati come farmaco di prima scelta nel trattamento dell'ipertensione arteriosa nei pazienti con insufficienza renale cronica (A) e nei pazienti normotesi con proteinuria > 1 g/24h (C).
- Gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II possono essere considerati come alternativa agli ACE inibitori nei pazienti intolleranti a quest'ultima classe di farmaci (B).
- I calcio-antagonisti e i diuretici vanno considerati come seconda linea di trattamento nei pazienti con insufficienza renale cronica (C).

Gli altri farmaci anti-ipertensivi, benché riducano efficacemente la pressione arteriosa anche nei pazienti con insufficienza renale cronica, non hanno un effetto antiproteinurico e renoprotettivo indipendente dai valori pressori (45, 63). D'altra parte è stato dimostrato che sono in genere necessari diversi farmaci per ottenere un adeguato controllo dei valori pressori (60), soprattutto nei pazienti con insufficienza renale cronica (51).

Per questo motivo, quando i farmaci di prima o seconda linea (ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angioten-

sina II, calcio antagonisti) non sono sufficienti per raggiungere i target pressori consigliati oppure controindicati o non tollerati, i farmaci anti-ipertensivi delle altre classi vanno aggiunti progressivamente, a seconda del giudizio del curante, per ottenere un adeguato controllo dei valori pressori.

β-bloccanti

I β-bloccanti sono farmaci anti-ipertensivi sicuri ed efficaci. Lo studio AASK (73) è stato disegnato per confrontare l'efficacia della terapia con ramipril, metoprololo e amlodipina sulla progressione dell'IRC in pazienti afro-americani con nefroangiosclerosi. Il braccio di trattamento con il calcio-antagonista è stato interrotto nel settembre 2000, dopo il riscontro ad un'analisi intermedia di un declino più rapido della funzione renale e di un numero maggiore di endpoint clinici (rapido peggioramento dell'IRC, uremia terminale, morte) in questo gruppo rispetto agli altri due bracci di trattamento (ancora in corso). Sebbene questi dati preliminari lascino supporre un possibile beneficio della terapia con β-bloccante a scopo nefroprotettivo (o comunque un effetto di "non-peggioramento"), non esistono ad oggi evidenze in tale senso. Inoltre non bisogna dimenticare che dei risultati conseguiti in una popolazione selezionata (quale quella afro-americana) non sono sempre trasferibili ad una popolazione diversa, a minor rischio d'ipertensione arteriosa severa e di sviluppo di uremia terminale. I β-bloccanti dovrebbero essere evitati in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva e vasculopatia periferica. Nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio sono controindicati al dosaggio standard, ma è stata dimostrata in questi pazienti una riduzione significativa della morbilità e della mortalità con il carvedilolo a basso dosaggio, che ha anche attività di blocco α-adrenergico.

Diuretici

I pazienti con insufficienza renale cronica presentano spesso un'ipertensione arteriosa volume dipendente. Per tale motivo è utile spesso associare la terapia diuretica. I diuretici tiazidici non sono efficaci con valori di filtrato glomerulare inferiore a 30 mL/min, mentre i diuretici risparmiatori di potassio vanno usati con estrema cautela per il rischio d'iperpotassiemia. Da preferire i diuretici dell'ansa. Dopo gli ACE inibitori, i diuretici dell'ansa sono i farmaci più frequentemente adoperati nei trials pubblicati sul controllo della pressione arteriosa nella IRC.

Bloccanti α-adrenergici

Sono farmaci efficaci. Il loro principale effetto collaterale è l'ipotensione ortostatica, che può rappresentare un problema nei soggetti anziani. Utili in caso di dislipidemia o intolleranza ai carboidrati.

Simpaticolitici ad attività centrale

La clonidina, per via orale o transdermica, è il principale rappresentante della classe. È spesso poco tollerata a causa

degli effetti collaterali (sonnolenza, "bocca secca"). Da evitare la sospensione improvvisa, per il rischio di bruschi aumenti dei valori pressori.

Associazione di ACE inibitori con calcio antagonisti

Dati preliminari suggeriscono che la combinazione del trattamento con ACE-inibitore e calcio-antagonista possa avere un effetto additivo sulla riduzione della proteinuria e del declino della funzione renale nei pazienti diabetici (85, 94), ma mancano ulteriori conferme da studi di maggiori dimensioni, che includano anche pazienti con nefropatie non diabetiche.

Associazione di ACE inibitori con antagonisti del recettore dell'angiotensina

Considerando che gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II bloccano il sistema renina-angiotensina ad un livello diverso rispetto agli ACE inibitori, la loro associazione potrebbe contrastare tale sistema in modo più completo. Alcuni piccoli studi pilota sembrano suggerire un effetto proteinurico maggiore dell'associazione rispetto ai singoli farmaci (95, 96). Il "Candesartan And Lisinopiril Microalbuminuria (CALM) Study (97), un trial randomizzato effettuato su 199 pazienti con diabete di tipo 2 e microalbuminuria, ha evidenziato una significativa riduzione del rapporto albumina urinaria/creatinina con la terapia combinata rispetto alla monoterapia. Tuttavia tale effetto era accompagnato da una significativa riduzione dei valori di pressione arteriosa diastolica nel gruppo trattato con l'associazione rispetto alla terapia con i singoli farmaci, rendendo difficile l'interpretazione di questi risultati. Rimane ancora da chiarire se l'utilizzo dei singoli farmaci a dosaggio massimale potrebbe avere un effetto proteinurico sovrapponibile a quello ottenibile dall'associazione. Attualmente non esistono quindi evidenze conclusive per un utilizzo estensivo di questa combinazione, che va riservata, per il momento, ai casi con proteinuria resistente alla terapia con solo ACE inibitore. Dato l'effetto sinergico dei due farmaci, va riservata particolare attenzione al monitoraggio della potassiemia.

Raccomandazioni (C)

- Sembra ragionevole associare i calcio antagonisti e/o i diuretici agli ACE inibitori quando la monoterapia non è sufficiente ad ottenere un adeguato controllo dei valori pressori.
- L'associazione tra ACE inibitori ed antagonisti del recettore dell'angiotensina II potrebbe essere indicata nei casi di proteinuria resistente alla terapia con solo ACE inibitore.
- I farmaci anti-ipertensivi delle altre classi vanno aggiunti progressivamente, per ottenere un adeguato controllo dei valori pressori, quando i farmaci di prima e/o seconda linea non sono sufficienti.

4.5 Riduzione della mortalità cardiovascolare

La mortalità cardio-vascolare rende conto di più del 50% della mortalità dei pazienti in trattamento emodialitico sostitutivo, con un'incidenza di morte secondaria a patologia cardiaca 5-10 volte superiore rispetto alla popolazione generale. È stato evidenziato che le alterazioni cardiache che aumentano il rischio di morte (cardiopatía ischemica, insufficienza cardiaca ed ipertrofia ventricolare sinistra), sono già presenti, in un'elevata percentuale di pazienti, all'inizio del trattamento emodialitico sostitutivo e sono favorite dalla presenza d'ipertensione durante la fase conservativa dell'insufficienza renale cronica (98, 99). La presenza di valori superiori alla norma di creatininemia e di proteinuria vengono considerati importanti predittori di eventi cardiovascolari maggiori (100, 101) e, nella stratificazione del rischio cardiovascolare proposta dalle Linee Guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, i pazienti con IRC vengono considerati ad altissimo rischio (nell'ordine del 30% o più nell'arco di 10 anni) (58). Il controllo stretto dei valori pressori durante il trattamento conservativo dell'insufficienza renale è quindi particolarmente importante, non solo per rallentare la progressione della nefropatia di base, ma anche per ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari in questi soggetti. Lo studio Hypertension Optimal Treatment (HOT) (60), un trial prospettico randomizzato che ha arruolato più di 18000 pazienti (nella maggior parte dei casi con ipertensione arteriosa non complicata), ha dimostrato una minore incidenza di eventi cardiovascolari ad un target pressorio di 138/82 mmHg (anche se non bisogna dimenticare che la pressione arteriosa è una variabile continua associata al rischio cardiovascolare e che quindi la definizione di un valore pressorio ottimale è arbitraria). Allo stesso modo, i risultati del "UK Prospective Diabetes Study", in soggetti con diabete di tipo 2, ha dimostrato che un controllo più stretto dei valori pressori (in media pressione arteriosa raggiunta di 144/82 mmHg) riduceva sostanzialmente il rischio di eventi cardiovascolari maggiori rispetto ad un controllo meno aggressivo (in media pressione arteriosa raggiunta di 154/87 mmHg) (102). Sulla base dell'esperienza acquisita da questi studi, le Linee Guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (58) suggeriscono un trattamento aggressivo dell'ipertensione arteriosa nei pazienti con IRC (A 130/85 mmHg se con meno di 60 anni, A 140/90 mmHg nei soggetti più anziani).

Raccomandazione (B)

Al fine di ridurre il rischio cardiovascolare, si suggerisce un trattamento aggressivo dell'ipertensione arteriosa nei pazienti con IRC (A 130/85 mmHg nei pazienti con meno di 60 anni, A 140/90 mmHg nei soggetti più anziani).

4.6 Cessazione del fumo

Il fumo di sigaretta è stato posto in relazione con la comparsa di microalbuminuria o proteinuria conclamata in pazienti diabetici. Nelle nefropatie non diabetiche, il fumo sembra avere addirittura un effetto dose dipendente sullo sviluppo di uremia terminale (103). Considerando anche l'elevato rischio cardiovascolare dei pazienti con insufficienza renale cronica, il fumo di sigaretta deve essere sconsigliato con fermezza.

Raccomandazione (C)

L'astensione dal fumo di sigaretta dovrebbe essere consigliata con fermezza a tutti i pazienti con IRC.

Trattamento dell'anemia

Per quanto riguarda la prevenzione e il trattamento della anemia in corso di insufficienza renale cronica si rimanda alle Linee Guida specifiche.

Bibliografia

1. NIH Consensus Statement: Morbidity and Mortality of Dialysis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 62-70.
2. Maschio G, Oldrizzi L, Ruggi C. Is there a "point of no return" in progressive renal disease? *J Am Soc Nephrol* 1991; 2 (4): 832-40.
3. Nissenson AR, Collins AJ, Hurley J, Petersen H, Pereira BJ, Steinberg EP. Opportunities for improving the care of patients with chronic renal insufficiency: current practice patterns. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (8): 1713-20.
4. Pereira BJ, Burkart JM, Parker TF 3rd. Strategies for influencing outcomes in pre-ESRD and ESRD patients. *J Am Kidney Dis* 1998; 32 (6 suppl 4): S2-4.
5. Mackenzie WE, Brenner BM. Current strategies for retarding progression of renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 161-70.
6. Mitch WE, Maroni BJ. Nutritional considerations in the treatment of patients with chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1998; 24: 285-8.
7. Oldrizzi L, Ruggi C, Maschio G. Diet and chronic renal failure. *Contrib Nephrol, Basel, Karger* 1993; 102: 34-47.
8. Guarnieri GF, et al. The assessment of nutritional state. In: Nutritional treatment of chronic renal failure, Boston, Kluwer Academic Publ 1989: 138-142.
9. Truswell AS. Food carbohydrate and plasma lipids - An update. *Am J Clin Nutr* 1994; 59 (suppl 3): S710-8.
10. Locatelli F, et al. Prospective randomised, multicentre trial of effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency. *Lancet* 1991; 337: 1299-304.
11. 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. *N Engl J Med* 1994; 330: 877-84.
12. Kasiske BL, Lakatua JD, MA JZ, Louis TA. A meta analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 954-61.
13. Fouque D, Laville M, Boissel JP, Chifflet R, Labeeuw M, Zech PY. Controlled low protein diets in chronic renal insufficiency: meta-analysis. *Br Med J* 1992; 304: 216-20.
14. Pedrini MT, et al. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 827-632.
15. Levey AS, et al. Effects of dietary protein restriction on the progression of moderate renal disease in the modification of diet in renal disease study. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2616-26.
16. Levey AS, Adler S, Caggiula AW, et al. Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 652-63.
17. Fouque D, Wang P, Laville M, Boissel JP. Low protein diets for chronic renal failure in non diabetic adults (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2: CD001892.
18. Maldonado MM, Sattin RW. Rate of progression of renal disease on low protein diet. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 1048-949.
19. Maschio G, Tessitore N, D'Angelo A, et al. Early dietary phosphorus restriction and calcium supplementation in the prevention of renal osteodystrophy. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 1546-50.
20. Mitch WE. Metabolic acidosis stimulates protein metabolism in uremia. *Min Electrolyte Metab* 1996; 22: 62-5.
21. Cianciaruso B, Bellizzi V, Minutolo R, et al. Salt intake and renal outcome in patients with progressive renal disease. *Min Electrolyte Metab* 1998; 31: 296-301.
22. Kopple J, Greene T, Chumlea WC, et al. Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: results from the MDRD study. *Kidney Int* 2000; 57: 1688-703.
23. Kopple JD and the MDRD study group. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the MDRD study. *Kidney Int* 1997; 52: 778-91.
24. Ikizler A. Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1386-91.
25. Steiber AL. Clinical indicators associated with poor oral intake of patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr* 1999; 9: 84-8.
26. Persichetti S, et al. Considerazioni di psiconefrologia sulla dieta nell'insufficienza renale cronica. *Minerva Medica* 1988; 79: 1075-8.
27. Katz RC. Knowledge of disease and dietary compliance in patients with ESRD. *Psychol Rep* 1998; 82: 331-6.
28. Milas NC, Nowalk MP, Akpele L, et al. Factors associated with adherence to the dietary protein intervention in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *J Am Diet Assoc* 1995; 95 (11): 1295-300.
29. Alvestrand A, Ahlberg M, Bergstrom J. Retardation of progression of renal insufficiency in patients treated with low-protein diets. *Kidney Int* 1983; 16: 268-72.
30. Coyne T, Olson M, Bradham K, Garcon M, Gregory P, Scherch L. Dietary satisfaction correlated with adherence in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *J Am Diet Assoc* 1995; 95 (11): 1301-6.
31. Walser M. Keto-analogues of essential amino acids in the treatment of chronic renal failure. *Kidney Int* 1978; 3 (suppl 8): S180-4.
32. Barsotti G, Guiducci A, Ciardella F, Giovannetti S. Effects on renal function of a low nitrogen diet supplemented with essential aminoacids and ketoanalogues and of hemodialysis and free protein supply in patients with chronic renal failure. *Nephron* 1981; 27: 113-7.
33. Levey AS, Adler S, Caggiula AW, et al. Effect of protein restriction on the progression of advanced renal disease in the Modification of Diet in Renal disease Study. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 652-63.

34. Combe C, Aparicio M. Phosphorus and protein restriction and parathyroid function in chronic renal failure. *Kidney Int* 1994; 46: 1381-6.
35. Gretz N, Korb E, Strauch M. Low protein diet supplemented by ketoacids in chronic renal failure. A Prospective, controlled study. *Kidney Int* 1983; 24 (suppl 16): S263-7.
36. Barsotti G, Morelli E, Giannoni A, Guiducci A, Lupetti S, Giovannetti S. Restricted phosphorus and nitrogen intake to slow the progression of chronic renal failure: a controlled trial. *Kidney Int* 1983; 24 (suppl 16): S278-84.
37. Maroni BJ, Staffeld C, Young VR, Manatunga A, Tom K. Mechanisms permitting nephrotic patients to achieve nitrogen equilibrium with a protein-restricted diet. *J Clin Invest* 1997; 99: 2479-87.
38. Kaysen GA, Gambertoglio J, Jimenez I, Jones H, Hutchinson FN. Effects of dietary protein intake on albumin homeostasis in nephrotic patients. *Kidney Int* 1986; 29: 572-7.
39. D'Amico G, Gentile MG, Manna G, et al. Effect of vegetarian soy diet on hyperlipidemia in nephrotic syndrome. *Lancet* 1992; 1: 1131-4.
40. Gentile MG, Fellin G, Cofano F, et al. Treatment of proteinuric patients with a vegetarian soy diet and fish oil. *Clin Nephrol* 1993; 40 (6): 315-20.
41. Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1202-11.
42. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 1995; 333: 276-82.
43. Ruilope LM, Campo C, Rodicio JL. Blood pressure control, proteinuria and renal outcome in chronic renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998; 7: 145-8.
44. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, deZeeuw D, deJong PE. Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1963-74.
45. Bohlen L, de Courten M, Weidmann P. Comparative study of the effect of ACE-inhibitors and other antihypertensive agents on proteinuria in diabetic patients. *Am J Hypertens* 1994; 7 (9 Pt 2): S84-92.
46. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48: 1600-4.
47. D'Amico G, Colasanti G, Barbiano di Belgiojoso G, et al. Long-term follow-up of IgA mesangial nephropathy: clinicohistological study in 374 patients. *Semin Nephrol* 1987; 4: 355-8.
48. Ibels LS, Györy AZ, Caterson RJ, et al. Primary IgA nephropathy: Natural history and factors of importance in the progression of renal impairment. *Kidney Int* 1997; 52 (suppl 61): S67-70.
49. Gansevoort RT, Navis GJ, Wapstra FH, deJong PE, de Zeeuw D. Proteinuria and progression of renal disease: therapeutic implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997; 6: 133-40.
50. Remuzzi G, Ruggenti P, Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 1997; 51: 2-15.
51. Kilar S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effect of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994; 330: 877-94.
52. Williams PS, Fass G, Bone JM. Renal pathology and proteinuria determine progression in untreated mild/moderate chronic renal failure. *Q J Med* 1988; 67: 343-54.
53. Locatelli F, Alberti D, Graziani G, et al. Factors affecting chronic renal failure progression: results from a multi-centre trial. *Miner Electrolyte Metab* 1992; 18: 295-302.
54. Locatelli F, Marcelli D, Comelli M, et al. Proteinuria and blood pressure as causal components of progression to end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 461-7.
55. Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the Angiotensin-Converting-Enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 334: 939-45.
56. Toto RD, Mitchell HC, Smith RD, Lee HC, McIntire D, Pettinger WA. 'Strict' blood pressure control and progression of renal disease in hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Int* 1995; 48: 851-9.
57. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-62.
58. Chalmers J, Mac Mahon S, Mancia G, et al. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. Guidelines sub-committee of the World Health Organization. *J Hypertens* 1999; 17: 151-85.
59. The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and the National High Blood Pressure Education program Coordinating Committee. The sixth report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-45.
60. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
61. Kaplan N. J-curve not burned off by HOT study. *Lancet* 1998; 351: 1748-9.
62. Lazarus JM, Bourgoignie JJ, Buckalew VM, et al. Achievement and safety of a low blood pressure goal in chronic renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Hypertension* 1997; 29: 641-50.
63. Maki DD, MA JZ, Louis TA, Kasiske BL. Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1073-80.
64. Weir MR. Differing effects of antihypertensive agents on urinary albumin excretion. *Am J Nephrol* 1996; 16: 237-45.
65. Weidmann P, Schneider M, Bohlen L. Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy: an updated metanalysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (suppl 9): S39-45.
66. Lewis EJ, Hunsicker LG, Raymond PB, Rohde RD, for the Collaborative Study Group. The effect of Angiotensin-Converting-Enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62.
67. Hannedouche T, Landais P, Goldfarb B, et al. Randomised controlled trial of enalapril and β -blockers in non diabetic chronic renal failure. *BMJ* 1994; 309: 833-7.
68. Locatelli F, Carbarns IRI, Maschio G, et al. Long-term progression of chronic renal insufficiency in the AIPRI Extension Study. *Kidney Int* 1997; 52 (suppl 63): S63-6.
69. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). A randomized placebo controlled trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor ramipril on the decline of the glomerular filtration rate and end stage renal failure in proteinuric, non-diabetic chronic renal disease. *Lancet* 1997; 349: 1857-63.
70. Giatras I, Lau J, Levey AS, for the Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. Effect of Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors on the progression of non-diabetic renal disease: a meta-analysis of randomised trials. *Ann Intern Med* 1997; 127: 337-45.
71. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. *Lancet* 1998; 352: 1252-6.
72. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999; 354: 359-64.
73. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis:

- a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2719-28.
74. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73-87.
 75. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 2001; 60: 1131-40.
 76. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine. *Arch Intern Med* 2000; 160: 685-93.
 77. Yo Y, Moriguchi A, Higaki J, et al. Renal effects of an angiotensin II antagonist in stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Nephron* 1997; 76: 466-71.
 78. Gansevoort RT, de Zeeuw D, Shahinfar S, Redfield A, de Jong PE. Effects of the angiotensin II antagonist losartan in hypertensive patients with renal disease. *J Hypertens* 1994; 12 (suppl 2): S37-42.
 79. Mimran A, Ruilope L, Kerwin L, et al. A randomised, double-blind comparison of the angiotensin II receptor antagonist, irbesartan, with the full dose range of enalapril for the treatment of mild-to-moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 1998; 12 (3): 203-8.
 80. Stumpe KO, Haworth D, Høglund C, et al. Effects and tolerability of irbesartan versus enalapril in patients with severe hypertension. Irbesartan Multicenter Investigators. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1613-5.
 81. Zanchetti A, Omboni S, Di Biagio C. Candesartan cilexetil and enalapril are of equivalent efficacy in patients with mild to moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 1997; 11 (suppl 2): S57-9.
 82. Toto R, Shultz P, Jaij L, et al. Efficacy and tolerability of losartan in hypertensive patients with renal impairment. *Hypertension* 1998; 31: 684-91.
 83. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
 84. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
 85. Bakris GL, Barnhill BW, Sadler R. Treatment of arterial hypertension in diabetic man: importance of therapeutic selection. *Kidney Int* 1992; 41: 898-906.
 86. Bakris GL, Mangrum A, Copley JB, Vicknair N, Sadler R. Effect of calcium channel or β -blockade on the progression of diabetic nephropathy in African Americans. *Hypertension* 1997; 29: 744-50.
 87. Piñol C, Cobos A, Cases A, et al. Nitrendipine and enalapril in the treatment of diabetic hypertensive patients with microalbuminuria. *Kidney Int Suppl* 1996; 55: S85-7.
 88. Mosconi L, Ruggenti P, Perna A, Mecca G, Remuzzi G. Nitrendipine and enalapril improve albuminuria and glomerular filtration rate in non-insulin dependent diabetes. *Kidney Int* 1996; 46 (suppl 55): S91-3.
 89. Guash A, Parham M, Zayas CF, Campbell O, Nzerue C, Macon E. Contrasting effects of calcium channel blockade versus converting enzyme inhibition on proteinuria in African Americans with non-insulin-dependent diabetes mellitus and nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 793-8.
 90. Bohlen L, de Courten M, Weidmann P. Comparative study of the effect of ACE-inhibitors and other antihypertensive agents on proteinuria in diabetic patients. *Am J Hypertens* 1994; 7: S84-92.
 91. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274: 620-5.
 92. Pahor M, Guralnick JM, Corti M, Foley DJ, Carbonin P, Havlik RJ. Long-term survival and use of antihypertensive medications in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 1191-7.
 93. Alderman MH, Cohen H, Roqué R, Madhavan S. Effect of long-acting and short-acting calcium antagonists on cardiovascular outcomes in hypertensive patients. *Lancet* 1997; 349: 594-8.
 94. Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V, McMahon FG. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998; 54: 1283-9.
 95. Russo D, Pisani A, Balletta MM, et al. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 851-6.
 96. Hebert LA, Falkenhain ME, Nahman NS Jr, Cosio FG, O'Dorisio TM. Combination ACE inhibitor and angiotensin II receptor antagonist therapy in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 1999; 19: 1-6.
 97. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321: 1440-4.
 98. Parfrey PS, Harnett JD, Foley RN. Heart failure and ischaemic heart disease in chronic uraemia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995; 4: 105-10.
 99. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47: 186-92.
 100. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, et al. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative group. *Hypertension* 1989; 13 (5 suppl): 180-93.
 101. Samuelsson O, Wilhelmsen L, Elmfeldt D, et al. Predictors of cardiovascular morbidity in treated hypertension: Results from the Primary Preventive Trial in Goteborg, Sweden. *J Hypertens* 1985; 3: 167-76.
 102. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713-20.
 103. Orth SR, Stockman A, Conradt C, et al. Smoking as a risk factor for endstage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Int* 1998; 54: 926-31.
 104. Morgan S, Weinsier R. *Nutritional Assessment in Fundamentals of Clinical Nutrition*, Second Edition, 1998.
 105. Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC. *Modern Nutrition in health and disease*, 9th ed. 1999. Lippincott, Williams & Wilkins.
 106. Deurenberg P, Scouten FJM. Loss of total body water and extracellular water assessed by multifrequency impedance. *Eur J Clin Nutr* 1992; 46: 247.
 107. Druml W. Malnutrition is bad, but how can one detect malnutrition? *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2225-7.
 108. Woodrow G, Oldroyd B, Turney JH, Davies PS, Day JM, Smith MA. Measurement of total body water by bioelectrical impedance in chronic renal failure. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50: 676-81.
 109. Pollock CA, Ibels LS, Allen BJ. Nutritional markers and survival in maintenance dialysis patients. *Nephron* 1996; 74: 625-41.
 110. Ikizler TP, Hakim RM. Nutrition in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 50: 343-57.
 111. Morgan L, Weinsier RL. *Fundamentals of clinical nutrition*. Chap 9, Mosby 1998.
 112. Detsky AS, Mc Laughlin JR, Baker JP, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enter Nutr* 1987; 11: 8-13.
 113. Baker JP, Detsky AS, Wesson DE, et al. Nutritional assessment. A comparison of clinical judgment and objective measurements. *N Engl J Med* 1982; 306: 969-72.
 114. Enia G, Sicuso C, Alati G, Zoccali C. Subjective global assessment of nutrition in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1432-7.

Appendice 1

I metodi per la valutazione dello stato di nutrizione nell'Insufficienza Renale Cronica

La prevenzione della malnutrizione e/o la sua identificazione precoce richiede il sistematico utilizzo di tecniche e/o metodologie di valutazione dello stato di nutrizione (104, 105) mediante l'uso integrato di:

- 1 - misure antropometriche
- 2 - analisi della composizione corporea
- 3 - valutazione parametri biochimici
- 4 - indagini dietetiche

Misure antropometriche

Peso corporeo, indice di massa corporea, valutazione seriata nel tempo dell'andamento del peso corporeo.

Peso Corporeo

Il peso corporeo attuale è l'indice nutrizionale più comunemente utilizzato. Il peso corporeo va rilevato in condizioni costanti, a digiuno, preferibilmente a soggetto scalzo, nudo o con un minimo di vestiario, con una bilancia a stadera. Le modificazioni del peso sono considerate un importante indice dello stato di nutrizione. La riduzione non programmata del 10% del peso corporeo nei sei mesi precedenti è considerata un indice prognostico negativo.

Altezza

La determinazione dell'altezza è fondamentale per l'identificazione del peso ideale del soggetto e dell'indice di massa corporea. Si rileva a soggetto eretto, scalzo e con il dorso perfettamente allineato all'altimetro.

Indice di Massa Corporea (IMC)

L'indice di massa corporea indica la correlazione tra peso e statura e rappresenta un metodo semplice per stabilire il grado di sovra/sotto peso; viene calcolato attraverso un modello matematico molto semplice:

$$IMC = \frac{P \text{ (kg)}}{h^2 \text{ in metri}}$$

P = peso
h = altezza

Indice di massa corporea:

Peso ottimale	18.5 - 25
1° grado di carenza energetica cronica	17.5 - 18.5
2° grado di carenza energetica cronica	16 - 17.5
3° grado di carenza energetica cronica	< 16
Obesità di 1° grado	25 - 30
Obesità di 2° grado	30 - 40
Obesità di 3° grado	> 40

Pliche cutanee

Le pliche cutanee rilevate con apposito strumento (plicometro) permettono di stimare l'entità del grasso sottocutaneo.

La plica più utilizzata è la plica tricipitale, rilevata sulla faccia posteriore del braccio, nel punto di mezzo lungo la linea che congiunge l'apice acromiale con l'olecrano, tenendo l'arto rilassato.

La circonferenza muscolare del braccio

La circonferenza muscolare del braccio si calcola misurando la circonferenza del braccio con metro a nastro nel punto medio a uguale distanza tra acromiale e olecrano con il braccio rilassato.

L'area muscolare del braccio

La stima dell'area muscolare del braccio è eseguita misurando la circonferenza del braccio e la plica tricipitale

$$\text{Area muscolare del braccio (cm}^2\text{)} = \frac{\text{Circonferenza del braccio} - (3.14 \times \text{plica tricipitale})^2}{4 \times 0.314}$$

Le misure antropometriche sopra citate permettono di valutare le riserve lipidiche e la massa muscolare scheletrica.

Composizione corporea

Lo studio della composizione corporea si propone di valutare i singoli componenti corporei.

Tra le tecniche più semplici e di facile applicabilità clinica vi è la Bioelectrical Impedence Analysis (BIA). Tale tecnica, partendo dall'assunzione che la Fat Free Mass (FFM) abbia una densità costante e che i suoi maggiori costituenti (proteine, acqua e contenuto minerale osseo) abbiano una ripartizione fissa, permette di stimare la FFM (106). Tale assunto non è purtroppo sempre vero nei soggetti con IRC (107). Secondo alcuni autori la BIA è meno attendibile nei soggetti con insufficienza renale cronica, in conseguenza dell'alterata distribuzione dell'H₂O tra il compartimento intra ed extracellulare (108).

Indicatori biochimici dello stato di nutrizione

I principali indicatori dello stato di nutrizione proteica sono le proteine viscerali: albumina, prealbumina, transferrina, IGF-1, C3 complemento.

L'albumina sierica

In assenza di sindrome nefrosica o di insufficienza epatica la sua riduzione è senz'altro indicativa di un alterato stato di nutrizione. Numerosi studi hanno indicato l'associazione tra ipoalbuminemia e prognosi. La probabilità di morte aumenta già da valori inferiori ai 4 g/dL nei soggetti in trattamento dialitico (109).

Due osservazioni importanti:

1) l'ipoalbuminemia non è utilizzabile come indicatore nutrizionale nella Sindrome Nefrosica;

2) è un indicatore molto tardivo in tutte le forme di malnutrizione proteico energetica di tipo marasmatico e di tipo misto (110, 111), dove invece compaiono più precocemente le alterazioni del peso corporeo, delle pliche sottocutanee, dell'area muscolare del braccio, della FFM e della massa grassa.

Valutazione soggettiva dello stato nutrizionale (SGNA, Subjective Global Nutritional Assessment)

Infine va segnalata questa tecnica di valutazione clinica soggettiva dello stato nutrizionale dei pazienti che sta trovando un sempre più largo uso nella pratica clinica. Tale tecnica tiene conto di rilievi anamnestici (variazioni del peso abituale, pre-

senza di sintomi gastrointestinali, variazioni dell'introito dietetico, capacità di svolgere le normali funzioni quotidiane, tipo di malattia di base) e dell'esame obiettivo del malato (perdita del tessuto grasso e delle masse muscolari) secondo un protocollo ben definito (112). Tale tecnica è stata validata nel paziente malnutrito senza insufficienza renale (113) e, più recentemente, nei pazienti in dialisi (114).

Appendice 2

Misura dell'introito proteico

Assumendo che l'introito giornaliero sia costante e che il paziente sia metabolicamente stabile, l'escrezione urinaria di azoto è approssimativamente simile al suo introito dietetico (41).

$$U_N = U_{N \text{ urea}} + U_{N \text{ non ureico}}$$

L'escrezione di N non ureico è pari a circa 31 mg/Kg/die.

Poiché ogni grammo di azoto deriva da 6.25 g di proteine, ne consegue che

$$\text{Introito proteico stimato} = 6.25 * [(UN \text{ ureico}) + (31 \text{ mg/kg} * \text{peso corporeo})]$$

Tale formula è valida per un valore di proteinuria non superiore a 5 g/die, se la proteinuria è superiore a tale valore, ogni grammo eccedente i 5 g va aggiunto alla formula.