

SphygmoCor e malattia renale

La perdita graduale della funzionalità renale porta a nefropatia cronica (*chronic kidney disease* - CKD) o a insufficienza renale cronica (IRC). La CKD può evolvere in insufficienza renale permanente - insufficienza renale terminale (*end stage renal disease* - ESRD), condizioni in cui le uniche opzioni terapeutiche sono la dialisi e il trapianto. I pazienti nefropatici presentano un rischio elevato di *icuts* e di infarto del miocardio con *outcome* fatale. Il sistema SphygmoCor® consente di raccogliere in modo non invasivo indicatori della progressione delle patologie macrovascolari alla base del rischio di malattia cardiovascolare dei pazienti e costituisce pertanto uno strumento di supporto per l'individuazione precoce di pazienti ad alto rischio e per la gestione della patologia.

Prevalenza e sopravvivenza

Secondo le stime, 7,4 milioni di adulti statunitensi presentano evidenze fisiologiche di CKD e nel 2001 oltre 300.000 persone sono state sottoposte a terapia per insufficienza renale terminale. Ogni anno, sono diagnosticati quasi 100.000 nuovi casi di ESRD secondari, nella maggior parte dei casi, a diabete e ipertensione. Dopo tre mesi di dialisi, la probabilità di sopravvivenza scende drasticamente dal 77% a 1 anno ad appena il 9% a 10 anni¹. Nei pazienti affetti da CKD, il rischio di decesso per patologie cardiovascolari è da 3 a 30 volte superiore rispetto alla popolazione generale, una differenza che tende ad aumentare ulteriormente tra i giovani. Inoltre, il rischio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali è maggiore del rischio di progressione della patologia renale², pertanto il numero di pazienti affetti da CKD che muoiono per complicanze cardiovascolari supera quello dei soggetti che progrediscono a ESRD³.

Poiché la patologia cardiovascolare resta la prima causa di morte nei pazienti affetti da ESRD e CKD⁴, la sua prevenzione e il suo trattamento sono raccomandati come obiettivi chiave della terapia in questi pazienti ad alto rischio. Del 10% della popolazione affetta da CKD, l'80% morirà prematuramente per patologia cardiovascolare prima ancora di sviluppare ESRD

Irrigidimento arterioso

L'incremento del rischio cardiovascolare nei pazienti con CKD ed ESRD è ascrivibile in parte alla maggiore prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare – quali ipertensione, ipercolesterolemia, diabete e attività fisica limitata – rispetto alla popolazione generale⁵.

Tuttavia la valutazione dei fattori di rischio tradizionali per le patologie cardiovascolari non spiega in misura adeguata l'incremento significativo dei tassi di mortalità dei pazienti affetti da ESRD. Al momento, i predittori più affidabili della mortalità cardiovascolare nei pazienti emodializzati sono quelli relativi alla struttura e funzionalità delle grandi arterie^{6, 7}. La velocità dell'onda di polso aortica (PWV)⁶ e, in misura maggiore, l'indice di aumento (AIx)⁷ sono risultati predittori indipendenti della morbilità e della mortalità dei pazienti affetti da insufficienza renale terminale emodializzati, a prescindere da altri fattori con effetto noto sull'*outcome*. In questi pazienti, a ogni incremento di AIx (%) pari a 10, il rischio di mortalità per cause cardiovascolari o di altra natura aumenta di circa il 50%, mentre a ogni incremento di PWV di 1 m/s corrisponde un aumento del 39% della mortalità complessiva corretta⁷. Tra le altre caratteristiche peculiari, questo gruppo di pazienti presentava intervalli di AIx di 26 ± 15 e di PWV di $11,7 \pm 3,0$ m/s; inoltre, è importante notare l'indipendenza delle associazioni descritte da altri fattori di rischio noti, inclusa la pressione arteriosa brachiale⁷.

L'irrigidimento di grado elevato delle arterie incrementa la pressione sistolica centrale e, di conseguenza, aumenta il lavoro cardiaco elevando la richiesta di sangue da parte del miocardio.

Inoltre, poiché l'irrigidimento arterioso modifica il carico pressorio esercitato dal sistema arterioso sul cuore, può contribuire allo sviluppo e alla progressione di ipertensione, ipertrofia e disfunzione del ventricolo sinistro nonché alla riduzione della perfusione miocardica, tutti disturbi ad alta prevalenza nei pazienti affetti da CKD ed ESRF. Grazie ai moduli Aortic BP Profile Analysis e Pulse Wave Velocity, il sistema SphygmoCor[®] permette di valutare questi importanti parametri.

La calcificazione vascolare è considerata uno dei principali fattori responsabili della rigidità arteriosa nei pazienti affetti da insufficienza renale terminale e gli studi clinici hanno dimostrato la stretta correlazione tra calcificazione delle grandi arterie⁸ e delle coronarie⁹ e aumentato irrigidimento delle arterie nei pazienti dializzati. Inoltre, l'incremento di PWV aortico è direttamente proporzionale al grado di calcificazione delle coronarie⁹. Un quadro generale considerato significativo, poiché le calcificazioni arteriose potrebbero costituire un fattore prevenibile associato all'arteriosclerosi nei pazienti affetti da insufficienza renale terminale¹⁰.

Di recente, nei bambini dializzati è stata inoltre dimostrata la presenza di anomalie strutturali significative delle pareti arteriose e, di conseguenza, di una maggiore rigidità nelle grandi arterie (confermata dall'aumento di AIx e di PWV¹¹), evidenze indicative della potenziale importanza di questi marcatori nella nefrologia pediatrica ai fini della valutazione e del monitoraggio del rischio cardiovascolare.

Nonostante l'elevata incidenza dei decessi dovuti a cause cardiovascolari nei pazienti affetti da nefropatia cronica³, gli studi sulla rigidità arteriosa in questo gruppo di soggetti sono minori di quelli condotti nei pazienti affetti da insufficienza renale terminale. Tuttavia, in passato è stata dimostrata l'associazione tra incremento della rigidità aortica (PWV) e della rigidità arteriosa sistemica (indice di aumento aortico – AIx) e altre affezioni ad alta prevalenza nei pazienti nefropatici cronici, ipertesi^{12, 13}, diabetici^{14, 15, 16, 17}, aterosclerotici¹⁸ e ipercolesterolemici¹⁹. Studi recenti hanno rivelato l'associazione tra rigidità arteriosa e pazienti nefropatici cronici pre-dialisi affetti da lieve compromissione della funzionalità renale²⁰ e l'aumento parallelo della rigidità arteriosa e del declino della funzionalità renale, evidenziato dal calo della velocità di filtrazione glomerulare nei pazienti affetti da CKD^{21, 22}.

Un numero crescente di pubblicazioni rivela gli effetti di farmaci cardiovascolari^{23, 24, 25, 26}, sedute di emodialisi^{27, 28, 29}, ipersodiemia e iperidratazione croniche³⁰, trapianto di rene^{31, 32} ed esercizio fisico³³ sulla rigidità arteriosa nei pazienti ipertesi e nefropatici. Di recente, l'effetto di una seduta di dialisi sulla funzionalità endoteliale è stato studiato anche nei pazienti nefropatici, mediante lo SphygmoCor^{®34}. Il sistema ha dimostrato la propria utilità nell'evidenziare gli effetti di terapie e interventi in questi pazienti, non solo attraverso la pressione arteriosa centrale e la rigidità arteriosa aortica e sistemica, ma anche mediante le variazioni della funzionalità endoteliale.

Pertanto la rigidità arteriosa potrebbe svolgere un ruolo di rilievo nella prognosi e nella gestione terapeutica future dei pazienti nefropatici in tutti gli stadi. Il sistema SphygmoCor[®] consente di valutare la rigidità arteriosa e il conseguente impatto clinico sul cuore.

Bibliografia

- 1 Kidney and Urological Disease Statistics for the United States. National Kidney and Urological Diseases Information Clearinghouse, February 2004, NIH Publication No. 04-3895.
- 2 De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, *et al.* Global approach to cardiovascular risk in chronic kidney disease: reality and opportunities for intervention. *Kidney Int* 2006;69:538-545.

- 3 Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, *et al.* Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. A Statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154-2169.
- 4 U.S. Renal Data System, USRDS 2004 Annual Data Report: Atlas of End-stage renal disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2004.
- 5 American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2004 Update. Dallas, Tex.: American Heart Association, 2003.
- 6 Blacher J, Guerin AP, Pannier B, *et al.* Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999;99:2434-2439.
- 7 London GM, Blacher J, Pannier B, *et al.* Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001;38:434-38.
- 8 Guerin AP, London GM, Marchais SJ, *et al.* Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1014-1021.
- 9 Haydar AA, Covic A, Colhoun H, Rubens M, Goldsmith DJA Coronary artery calcification and aortic pulse wave velocity in chronic kidney disease patients. *Kidney Int* 2004;65:1790-1794.
- 10 Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJA. Arterial stiffness in renal patients: An update. *American Journal of Kidney Diseases* 2005;45:965-977
- 11 Covic A, Mardare N, Gusbeth-Tatomir P, *et al.* Increased arterial stiffness in children on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; October 12.
- 12 Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, *et al.* Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study. *Hypertension* 1999;34:201-206.
- 13 Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, *et al.* Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-1241.
- 14 Brooks B, Molyneaux L, Yue DK. Augmentation of central arterial pressure in Type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1722-1727.
- 15 Wilkinson IB, MacCallum H, Rooijmans DF, *et al.* Increased augmentation index and systolic stress in Type 1 diabetes mellitus. *QJM* 2000;93:441-8.
- 16 Shram MT, Henry R, van Dijk R, *et al.* Increased arterial stiffness is impaired in glucose metabolism and Type 2 diabetes. The HOORN study. *Hypertension* 2003;43:176-181.
- 17 Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, *et al.* Aortic pulse-wave velocity and it's relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance. *Circulation* 2002;106:2085-2090.
- 18 McLeod A, Uren AL, Wilkinson AB, *et al.* Non-invasive measures of pulse wave velocity correlate with coronary arterial plaque load in humans. *J Hypertens* 2004;22:363-368.
- 19 Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR, *et al.* Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1005-1011.
- 20 Mourad JJ, Pannier B, Blacher J, *et al.* Creatinine clearance, pulse wave velocity, carotid compliance and essential hypertension. *Kidney Int* 2001;59:1834-41.

- 21 Briet M, Bozec E, Laurent S, *et al.* Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006;69:350-7.
- 22 Lacy P, Carr SJ, O'Brien MB, *et al.* Reduced glomerular filtration rate in pre-dialysis chronic kidney disease in patients is associated with impaired baroreceptor sensitivity and reduced vascular compliance. *Clin Sci* 2006;110:101-108.
- 23 London GM, Pannier B, Vicaud E, *et al.* Antihypertensive effects and arterial hemodynamic alterations during angiotensin-converting enzyme inhibition. *J Hypertens* 1996;14:1139-46.
- 24 Asmar RG, London GM, Safar ME, for the REASON Project Coordinators and Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose Perindopril/Indapamide combination in hypertensive patient. *Hypertension* 2001;38:922-926.
- 25 Mahmud A, Feely J. Antihypertensive drugs and arterial stiffness. *Expert Rev Cardiovas Ther* 2003;1:65-78.
- 26 Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004;17:118-123.
- 27 Covic A, Goldsmith DJA, Gusbeth-Tatomir P, Covic M. Haemodialysis acutely improves endothelium-independent vasomotor function without significantly influencing the endothelium-mediated abnormal response to a B2-agonist. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:637-643.
- 28 Covic A, Goldsmith DJA, Panaghiu L, Covic M, Sedor J. Analysis of the effect of hemodialysis on peripheral and central arterial pressure waveforms. *Kidney Int* 2000;57:2634-2643.
- 29 Mardare N-G, Goldsmith DJA, Gusbeth-Tatomir P, Covic A. Intradialytic changes in reflective properties of the arterial system during a single hemodialysis session. *Hemodial Int* 2005;9:376-382
- 30 Vuurmans JLT, Boer WH, Bos WWW, Blankestijn PJ, Kooman HA. Contribution of volume overload and angiotensin II to the increased pulse wave velocity of haemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:177-183.
- 31 Covic A, Goldsmith DJA, Gusbeth-Tatomir P, Buhaescu I, Covic M. Successful renal transplantation decreases aortic stiffness and increases vascular reactivity in dialysis patients. *Transplantation* 2003;76:1573-1577.
- 32 Ferro CJ, Savage T, Pinder SJ, Tomson CRV. Central aortic pressure augmentation in stable renal transplant recipients. *Kidney Int* 2002;62:166-171.
- 33 Mustata S, Chan C, Lai V, Miller J. Impact of an exercise program on arterial stiffness and insulin resistance in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004;5:2713–2718.
- 34 Covic A, Goldsmith DJA, Gusbeth-Tatomir P, Covic M. Haemodialysis acutely improves endothelium-independent vasomotor function without significantly influencing the endothelium-mediated abnormal response to a β 2-antagonist. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:637-643.