



A.D. MDLXII

Università degli studi di Sassari
Dipartimento Struttura Clinica Medica – Patologia Speciale Medica

*Dottorato di Ricerca in Fisiopatologia Medica
XXI Ciclo*

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA NELLA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Coordinatore:

Prof. Nicola Glorioso

Relatore:

Prof. Andrea E. Satta

Dottorando:

Dott.ssa Giacomina Loriga

Anno Accademico 2007/2008

A mio padre..

Nel curare ci vuole passione.

Spesso questa si trasforma nella ricerca della comprensione,

e nella fiducia nei risultati.

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

INDICE

Introduzione	4
Metodi	9
Partecipanti	10
Procedure	11
<i>Fase di Wash-out</i>	11
<i>Fase di Run-in</i>	12
<i>Stratificazione/Randomizzazione</i>	13
<i>Fase di Trattamento</i>	13
Analisi Statistica	16
Risultati	18
Caratteristiche basali	19
Pressione arteriosa, proteinuria delle 24h e rapporto proteine/creatinina	20
Profilo lipidico e proteine plasmatiche	24
Funzione renale	27
Conclusioni	29
Tabelle e figure	35
Centri partecipanti	45
Bibliografia	49

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

Introduzione

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

In pazienti affetti da malattia renale cronica il rischio di malattia coronarica, di eventi ischemici cardiaci e cerebrali, e di arteriopatia periferica è da tre a quattro volte più elevato rispetto alla popolazione generale. La malattia cardiovascolare rappresenta la più importante co-morbilità, essendo causa di morte in circa la metà dei pazienti affetti da Insufficienza Renale Cronica (IRC).

La presenza patologica di una escrezione urinaria di proteine superiore alla norma (proteinuria >0.25 g/24h) è un fattore di rischio addizionale in quanto, oltre ad accelerare la progressione della malattia renale verso l'IRC terminale, incrementa ulteriormente il rischio di morte e di eventi cardiovascolari. Tale correlazione tra malattia renale e malattia cardiovascolare è stata documentata in tutti gli stadi della malattia renale, fin dalla esclusiva presenza di microalbuminuria (albuminuria >20 e <200 $\mu\text{g}/\text{min}$), risultando ancora più evidente in corso di IRC all'ultimo stadio. Infatti, in pazienti nei quali la malattia esita nella necessità di terapia sostitutiva dialitica, oltre alla notevole compromissione della qualità di vita, la mortalità è da 10 a venti volte superiore, se rapportata a controlli sani (corretta per fascia di età, etnia e sesso). Più del 50% di tale eccesso di mortalità è attribuibile all'eccesso di eventi cardiovascolari.

È quindi evidente che interventi volti a prevenire o limitare la progressione delle nefropatie croniche, possono condurre non solo alla riduzione dei casi di IRC terminale, ma anche alla attenuazione dell'eccesso di complicanze cardiovascolari ad essa associate (1 - 8).

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

La concomitante presenza di dislipidemia spesso favorisce la perdita della funzione renale (9), nonché la presenza di proteinuria isolata (10). Inoltre, in corso di nefropatie croniche proteinuriche il pattern delle anomalie lipidiche è altamente aterogenico, essendo caratterizzato dall'aumento del colesterolo totale e della frazione legata alle lipoproteine a bassa densità (low-density lipoprotein, LDL), dal contemporaneo incremento dei trigliceridi e dalla riduzione del colesterolo HDL (high-density lipoprotein). Tale condizione patologica può potenzialmente accelerare la progressione della malattia renale attraverso vari meccanismi. Innanzitutto, il riassorbimento da parte delle cellule del tubulo renale di acidi grassi, fosfolipidi e colesterolo contenuti nelle proteine filtrate (albumina e lipoproteine), stimola processi di flogosi tubulointerstiziale e danno tissutale (11, 12). Inoltre, l'accumulo di lipoproteine nelle cellule del mesangio glomerulare promuove l'espansione della matrice extracellulare con conseguente glomerulosclerosi (13, 14).

Ne consegue che la correzione della proteinuria potrebbe condurre al rallentamento della progressione della malattia renale anche attraverso la correzione delle eventi patogenetici correlati alla stessa dislipidemia.

Molteplici evidenze sperimentali e cliniche hanno dimostrato che farmaci inibitori del Sistema Renina Angiotensina (RAS), quali gli inibitori dell'enzima di conversione dell'Angiotensina (ACEi) e gli Antagonisti Recettoriali dell'Angiotensina II (ARA), oltre a ridurre la pressione arteriosa sistemica, sono in

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

grado di ridurre l'escrezione urinaria di proteine attraverso specifici meccanismi, anche indipendenti dal controllo della pressione arteriosa (15 - 17). Tale effetto potrebbe eventualmente tradursi anche in una correzione della dislipidemia (18). Una ottimale inibizione del RAS sembra quindi un approccio terapeutico ideale, nell'obbiettivo di minimizzare sia il rischio renale che cardiovascolare in pazienti affetti da nefropatia cronica progressiva. Studi clinici hanno inoltre mostrato che la terapia combinata con ACEi e ARA è maggiormente efficace nel ridurre la proteinuria rispetto ad ognuno dei suddetti trattamenti utilizzati da soli (19, 20), suggerendo in tale associazione un beneficio addizionale sul profilo lipidico e potenzialmente un miglioramento dell'outcome renale e cardiovascolare. Ma, nonostante il doppio blocco del RAS, in una sostanziale proporzione di pazienti, permane proteinuria residua e dislipidemia. Pertanto, in questo contesto clinico, la terapia con statine potrebbe fornire un rilevante beneficio addizionale, sia tramite il miglioramento del profilo lipidico che eventualmente esercitando uno specifico effetto renoprotettivo. Modelli sperimentali mostrano infatti che le statine sono in grado di ridurre la gravità del danno glomerulare, preservando quindi la funzione renale (21, 22). Dati preliminari in modelli sperimentali di nefropatia cronica, suggeriscono inoltre che la terapia con statine, addizionata ad ACEi e ARA, può svolgere un effetto antiproteinurico sinergico; l'aggiunta di una statina ad un regime antipertensivo, comprendente o meno gli inibitori del RAS, sembra svolgere un effetto antiproteinurico addizionale anche nell'uomo (23, 24). È ancora

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

materia di studio se nell'uomo la terapia con statine, utilizzata in combinazione con ACEi e ARA, possa ridurre ulteriormente la proteinuria, rispetto ad ACEi e ARA utilizzati da soli, e se tale effetto si traduca in una maggiore renoprotezione. Per questo motivo, in collaborazione con l'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", abbiamo disegnato un trial prospettico, randomizzato, multicentrico (The European Study for Preventing by Lipid-lowering agents And ACE-inhibition Dialysis Endpoints - ESPLANADE), con l'obiettivo primario di verificare se la terapia con statine, combinata a ACEi e ARA, sia più efficace di ACEi e ARA utilizzati singolarmente nel ridurre l'escrezione urinaria di proteine in pazienti affetti da nefropatia cronica proteinurica. Abbiamo inoltre cercato di chiarire in quale misura la riduzione della proteinuria si traduce in un rallentamento del declino della funzione renale. Al fine di ottenere tali obiettivi, abbiamo voluto attuare previa stratificazione per due livelli di proteinuria - strato 1: 0.25-2.9 g/24h e strato 2: ≥ 3.0 g/24h - e per la presenza o meno di diabete mellito; successivamente i pazienti sono stati randomizzati a due differenti regimi terapeutici: - statina associata a ACEi e ARA e - ACEi e ARA da soli. L'escrezione urinaria di proteine, valutata su tre consecutive raccolte urinarie delle 24h, era il parametro di primaria efficacia dello studio. Il declino della funzione renale è stato inoltre valutato in un sottogruppo di pazienti, tramite ripetute misurazioni della velocità di filtrazione glomerulare.

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

Metodi

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

Partecipanti

Dal gennaio 2006 al settembre 2007, sono stati identificati per la partecipazione allo studio pazienti affetti da nefropatia cronica proteinurica e ipertensione arteriosa, afferenti agli ambulatori di 23 centri di Nefrologia in Italia. L'ipertensione arteriosa era definita dalla presenza di pressione arteriosa sistolica/diastolica >140 o >90 mmHg rispettivamente (o inferiori in pazienti già in trattamento antipertensivo); la nefropatia cronica proteinurica era definita dalla concomitanza di clearance della creatinina >20 ml/min/1.73m² (con variazioni inferiori al 30% nei 3 mesi precedenti l'arruolamento), ed escrezione urinaria di proteine persistentemente >1 g/24h, in assenza di infezioni delle vie urinarie o scompenso cardiaco di classe NYHA (New York Heart Association) III o superiore. Tutti i pazienti con - specifica indicazione alla terapia con statine, trattamento cronico con corticosteroidi, farmaci antinfiammatori non-steroidi o immunosoppressori, infarto miocardico o ictus verificatosi nei 6 mesi precedenti, ipertensione arteriosa severa incontrollata (PAD >115 mmHg e/o PAS >220 mmHg), evidenza o sospetto di malattia nefro-vascolare, uropatia ostruttiva, diabete mellito di tipo 1, vasculiti, neoplasie, transaminasi sieriche persistentemente elevate, tosse cronica, storia di ridotta tolleranza o allergia ad ACEi, ARA o statine, abuso di alcool o droghe, incapacità a comprendere i benefici e i rischi dello studio, gravidanza o contraccezione inefficace - sono stati esclusi.

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

I comitati etici e le amministrazioni di tutti i centri coinvolti hanno approvato il protocollo in oggetto. Ogni paziente, previo colloquio informativo e consulto con il proprio medico di medicina generale, ha fornito un consenso informato scritto, in accordo con le linee guida della Dichiarazione di Helsinki.

Procedure

Dopo 2 mesi di Wash-out da ACEi, ARA, diuretici risparmiatori di potassio e statine, i pazienti selezionati hanno intrapreso una fase di Run-in, della durata di 2 mesi, con farmaci inibitori del RAS - ACE inibizione con Benazepril per il primo mese, e terapia combinata ACEi/ARA tramite l'associazione Benazepril/Valsartan per il secondo mese. Al termine della fase di Run-in i pazienti eleggibili sono stati randomizzati a 6 mesi di trattamento con l'aggiunta o meno, a tale regime terapeutico, di Fluvastatina.

Fase di Wash-out. In pazienti in precedente trattamento con ACEi, ARA, diuretici risparmiatori di potassio e statine, il trattamento con tali farmaci è stato interrotto e sostituito da agenti antipertensivi alternativi (utilizzando i calcio-antagonisti diidropiridinici come ultima scelta), al fine di ottenere e mantenere valori di PAS/PAD <140/90 mmHg. La pressione arteriosa, la funzione renale e gli elettroliti sierici sono stati monitorati a scadenza bisettimanale, e la terapia antipertensiva modificata e ottimizzata così come clinicamente appropriato. A tutti i pazienti è stato raccomandato di limitare l'introito di sale a 60 mmol/die o

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

meno, l'introito di proteine a 0.8 g/kg/die, e l'introito di colesterolo a 200 mg/die o meno. A tutti i pazienti in sovrappeso è stata consigliata una dieta ipocalorica. Al termine dei 2 mesi di Wash-out a tutti i pazienti è stato chiesto di effettuare tre consecutive raccolte urinarie delle 24h per la misurazione basale della escrezione urinaria di proteine. A tale valutazione è stato quindi associato un esame clinico completo con determinazione della pressione arteriosa e esami di laboratorio comprendenti creatininemia e clearance della creatinina, rapporto proteine/creatinina nella raccolta urinaria del mattino, escrezione urinaria di sodio e urea, e valutazioni ematologiche e biochimiche di routine quali esame emocromocitometrico, urea plasmatica, elettroliti, acido urico, profilo lipidico completo (colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL, trigliceridi, apolipoproteina A e B), transaminasi, bilirubina e creatinfosfochinasi (CPK). La velocità di filtrazione glomerulare (Glomerular Filtration Rate, GFR) è stata determinata tramite clearance plasmatica dello Iohexolo (valutazione completa).

Fase di Run-in. I pazienti che alla fine del periodo di wash-out presentavano una escrezione urinaria di proteine (media di tre raccolte urinarie consecutive) superiore a 1 g/24h, hanno intrapreso una fase di Run-in della durata di 2 mesi. Inizialmente è stato introdotto in terapia un ACEi, il Benazepril alla dose di 10 mg/die; il dosaggio è stato innalzato a 20 mg/die dopo 7-10 giorni solo nel caso in cui non fossero presenti ipotensione sintomatica, o qualsiasi evento avverso potenzialmente correlato al farmaco in studio (potassio sierico >5 mg/dl, aumento

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

della creatinine sierica >30%). Al termine del primo mese di Run-in con Benazepril, e dopo aver ripetuto tutti i parametri valutati al basale (ad eccezione del GFR), al Benazepril è stato aggiunto un ARA, Valsartan alla dose iniziale di 80 mg/die, innalzata a 160 mg/die dopo 7-10 giorni solo se ben tollerata. Al termine del secondo mese di Run-in con Benazepril e Valsartan in associazione, è stata ripetuta valutazione completa, inclusa la misurazione del GFR.

Stratificazione/Randomizzazione. Al termine dei due mesi di Run-in, i pazienti che presentavano una proteinuria ancora >0.25 g/24h, sono stati randomizzati (con rapporto 1:1) al trattamento con statina in aggiunta alla terapia combinata con Benazepril e Valsartan, o a proseguire tale combinazione senza l'aggiunta della statina. Prima della randomizzazione, i pazienti sono stati stratificati in due sottogruppi, riguardo alla presenza o assenza di diabete di tipo 2, e in accordo con il grado di proteinuria residua: Strato 1, proteinuria tra 0.25 e 3 g/24h; Strato 2, proteinuria >3 g/24h.

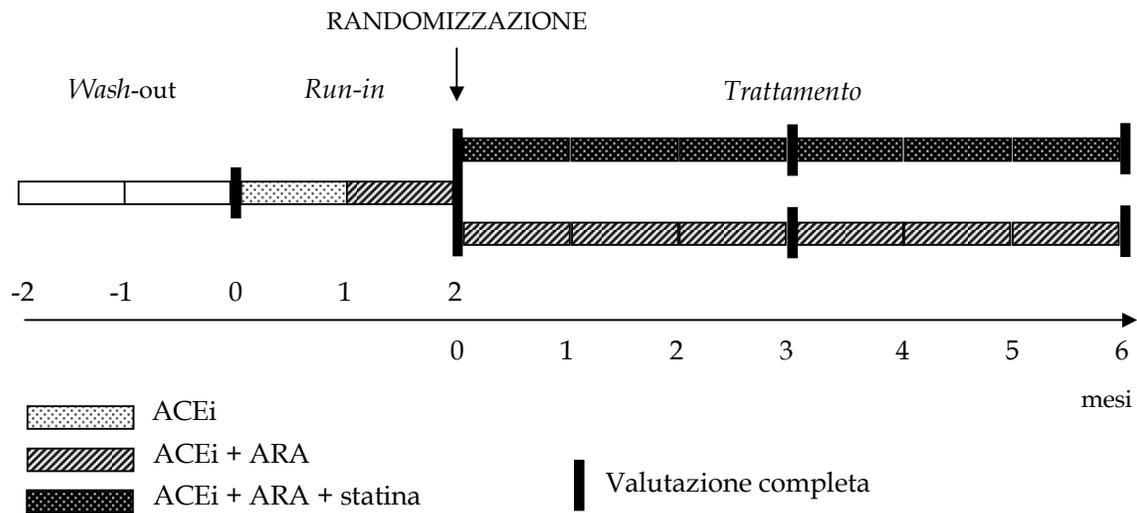
Fase di trattamento. Nei pazienti randomizzati al trattamento con statina, alla terapia combinata Benazepril/Valsartan è stata aggiunta la Fluvastatina alla dose iniziale di 40 mg/die. Tale dose è stata innalzata a 80 mg/die dopo un mese, solo se in assenza di qualsiasi evento avverso potenzialmente correlato al farmaco, e proseguita a tale dose per i successivi 5 mesi. In caso di tossicità epatica, muscolare o renale, il dosaggio del farmaco è stato ridotto a 40 mg/die o sospeso quando appropriato. I pazienti randomizzati a statina NO hanno proseguito con

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

l'associazione Benazepril/Valsartan. In entrambi i gruppi di trattamento è stata ripetuta una valutazione clinica e laboratoristica a scadenza mensile dopo la randomizzazione per i successivi 6 mesi di trattamento. La misurazione del GFR è stata ripetuta dopo 3 e 6 mesi dalla randomizzazione.



Per tutta la durata dello studio obiettivo fondamentale è stato il raggiungimento ed il mantenimento di un ottimale target pressorio (PAS/PAD <130/80 mmHg). A tal fine, nella fase di Run-in, con l'introduzione di Benazepril e Valsartan, e con l'aumento del dosaggio, la dose degli eventuali altri farmaci antipertensivi è stata ridotta o il trattamento sospeso, se necessario, al fine di prevenire ipotensione sintomatica. Nel caso in cui ipotensione fosse presente, e persistesse anche dopo aggiustamento o sospensione di concomitanti terapie antipertensive, la dose di

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

Benazepril e Valsartan è stata ridotta o in ultima ipotesi sospesa. Allo stesso tempo, quando l'utilizzo della terapia in corso e degli inibitori del RAS non fosse sufficiente, ulteriori farmaci antipertensivi sono stati introdotti, e la loro dose modulata al fine di ottenere e mantenere il target pressorio prefissato di 130/80 mmHg. In ogni paziente, obiettivo finale è stato ottenere il target pressorio con la massima dose dei due farmaci in studio in combinazione (Benazepril 20 mg/die e Valsartan 160 mg/die) e la minima dose di ulteriori agenti antipertensivi. L'utilizzo di diuretici risparmiatori di potassio è stato evitato per tutta la durata dello studio. Riguardo ai differenti gruppi di randomizzazione, in tutti i pazienti sono state utilizzate strategie terapeutiche volte ad ottenere e mantenere valori di colesterolo totale inferiori a 200 mg/dl (inclusa la terapia con statine come ultima scelta).

La misurazione della pressione arteriosa è stata effettuata col paziente in posizione seduta, dopo 5 minuti di riposo, tre volte consecutive nello stesso braccio intervallate da due minuti ognuna, utilizzando infine la media dei tre valori. Le misurazioni di proteinuria delle 24h e GFR sono state centralizzate nei seguenti tempi stabiliti: al termine del periodo di wash-out, al termine della fase di Run-in, e dopo 3 e 6 mesi di trattamento (i campioni raccolti presso i vari centri sono stati secondariamente dosati presso i laboratori dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Bergamo, Italia). L'escrezione urinaria di proteine è stata determinata tramite metodo turbidimetrico (25) su tre raccolte consecutive di 24h

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

effettuate nei tre giorni precedenti la visita, al fine di minimizzare le variazioni nella misurazione stessa. Lo studio del GFR è stato effettuato solo nei centri che, a priori, ritenevano di poter ripetere tale misurazione per tutta la durata dello studio e su tutti i pazienti randomizzati.

Analisi statistica

Questo è uno studio di superiorità volto a verificare l'ipotesi che la terapia con statina, associata a ACEi e ARA, possa più efficacemente della terapia con ACEi e ARA da soli, ridurre l'escrezione urinaria di proteine in pazienti affetti da nefropatia cronica proteinurica. La proteinuria delle 24h al termine dei sei mesi di trattamento è stato quindi considerato parametro di primaria efficacia. Il calcolo della dimensione del campione è stato effettuato sulla base di studi precedenti (19). Al termine della fase di wash-out è stata prevista una proteinuria del campione di 3.6 ± 2.5 g/24h (media \pm deviazione standard). Al termine della fase di Run-in con Benazepril e Valsartan è stata quindi prevista una riduzione della proteinuria fino a 1.4 ± 1.5 g/24 h. Sulla base di studi precedenti (24), la terapia addizionale con statina avrebbe dovuto ottenere una ulteriore riduzione in questo parametro pari al 50% (equivalente ad una proteinuria di circa 0.7 g/24h), paragonata all'assenza di ulteriore riduzione nel gruppo senza l'aggiunta di statina. Perché lo studio potesse avere una potenza dell'80% nel mostrare ciascuna riduzione versus gruppo di controllo come statisticamente significativa ($p < 0.05$),

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

e assumendo un 10% di drop-out in tutto il periodo di osservazione, si è ritenuto idoneo un totale di 90 pazienti che completassero le valutazioni previste per ciascun braccio di trattamento. La selezione dei pazienti è stata quindi proseguita fino a che 180 pazienti non sono stati randomizzati; 6 pazienti si trovavano in quel momento nella fase di wash-out e di Run-in e sono stati successivamente randomizzati, essendo quindi in totale 186 i pazienti randomizzati (92 nel gruppo in statina e 94 nel gruppo senza statina).

Al fine di verificare la diversità statistica dell'effetto sulla riduzione della proteinuria delle 24h al termine della fase di trattamento nei due differenti bracci, è stato applicato il test t di Student per dati non appaiati. Per studiare la correlazione lineare tra variazioni della proteinuria e differenti parametri in differenti tempi è stato utilizzato il test di correlazione di Pearson.

Risultati

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

Caratteristiche basali

Duecentoventicinque pazienti (172 maschi e 53 femmine), sono stati identificati per la partecipazione allo studio. Al termine del periodo di Wash-out trenta pazienti non rispondevano ai criteri di inclusione e non hanno proseguito lo studio. Centonovantaquattro pazienti hanno iniziato e completato il periodo di Run-in. Centottantasei sono stati randomizzati a terapia con Fluvastatina in aggiunta al trattamento combinato con Benazepril e Valsartan (n=92) o a proseguire esclusivamente terapia con Benazepril e Valsartan in associazione (n=94). Otto pazienti (5%) non sono stati randomizzati in quanto la proteinuria alla fine dei due mesi di Run-in era inferiore a 0.25 g/24h. Durante la fase di trattamento un totale di otto pazienti (5%) hanno interrotto prematuramente lo studio per le seguenti motivazioni: peggioramento della sindrome nefrosica (n=3), iperkaliemia (n=1); ipotensione sintomatica (n=1), tosse (n=1); due pazienti hanno volontariamente sospeso le valutazioni previste. Centosettantotto pazienti hanno completato lo studio. Tra i centottantasei pazienti randomizzati, un paziente è stato escluso dall'analisi statistica in quanto affetto da neoplasia del colon, diagnosticata solo tre mesi dopo la fine dello studio. Tale patologia è stata considerata potenzialmente responsabile di una severa sindrome nefrosica secondaria, insorta durante la fase di Run-in. Nella seguente trattazione si presentano i dati relativi a centottantacinque pazienti randomizzati. La flow chart

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

di inclusione, randomizzazione ed esclusione dei pazienti in studio è rappresentata in Figura 1.

Durante il periodo di Run-in circa il 40% dei pazienti ha raggiunto la massima dose stabilita di Benazepril (20 mg/die) e Valsartan (160 mg/die) in combinazione. Il rimanente 60% ha raggiunto e mantenuto una dose media di 15 mg/die di Benazepril e 80 mg/die di Valsartan in combinazione. Dei 92 pazienti nel gruppo in Fluvastatina, pressoché la totalità ha assunto la massima dose prefissata di 80 mg/die. Solo in 2 pazienti tale dose è stata ridotta a 40 mg/die al fine di ridurre l'incremento dei valori di CPK (n=1) o di limitare i sintomi dispeptici (n=1). In 4 pazienti la Fluvastatina è stata sospesa a causa della comparsa di: aumento dei valori di transaminasi (n=1), dolori muscolari (n=1), e dolore addominale diffuso (n=2). Sono stati infine riportati 5 eventi avversi seri, 3 nel gruppo in trattamento con Fluvastatina (ictus cerebrale, n=1; infarto acuto del miocardio, n=1; peggioramento della sindrome nefrosica, n=1), e 2 nel gruppo senza Fluvastatina (dolore addominale acuto, n=1; crisi ipertensiva, n=1).

Pressione arteriosa, proteinuria delle 24h e rapporto proteine/creatinina

Al termine del periodo di Wash-out, e nonostante il regime antipertensivo alternativo adottato, solo il 25% dei pazienti presentava un ottimale controllo pressorio, con pressione arteriosa sistolica/diastolica <130/80 mmHg. Dopo il primo mese di terapia con Benazepril la pressione arteriosa sia sistolica che

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

diastolica era significativamente ridotta (con il 46% dei pazienti al di sotto del target di 130/80 mmHg), e si riduceva ulteriormente dopo un ulteriore mese di terapia combinata Benazepril/Valsartan. Il target prefissato è stato raggiunto in circa il 60% dei pazienti al termine del periodo di Run-in e mantenuto durante tutto il periodo di sei mesi di trattamento (Tabella 1, Figura 2). Riguardo ai due gruppi di randomizzazione, nel gruppo in Fluvastatina, i valori di pressione arteriosa sistolica mostravano un ulteriore lieve declino rispetto al termine del Run-in, non presente invece nel gruppo di pazienti randomizzati a proseguire terapia con Benazepril e Valsartan da soli (Tabella 2). L'effetto dell'aggiunta della Fluvastatina sulla pressione arteriosa era particolarmente evidente in quei pazienti nei quali il target pressorio al momento della randomizzazione non era ancora stato raggiunto (n=80). In tale sottogruppo di pazienti era presente una ulteriore e statisticamente significativa riduzione della pressione arteriosa sia sistolica che diastolica, con un maggiore effetto osservato sulla pressione arteriosa sistolica rispetto a quella diastolica ($p=0.0001$ e $p=0.012$ rispettivamente, Figura 3). Nel gruppo di pazienti randomizzati a Fluvastatina NO, anche in tale sottogruppo di pazienti non in target alla randomizzazione, permaneva una sostanziale stabilità dei valori tensivi.

La proteinuria delle 24h, dopo il primo mese di terapia con Benazepril, era già significativamente ridotta, mostrando tuttavia una ulteriore e più consistente riduzione dopo un ulteriore mese di terapia combinata con Benazepril e Valsartan,

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

ottenendo complessivamente una riduzione del 35.2% (-1.24 g/24h) al termine del periodo di Run-in. L'aggiunta in terapia del Valsartan causava quindi una ulteriore riduzione in tale parametro pari al 19%, confrontata con il 23% di riduzione (-0.81 g/24h) ottenuta tramite l'utilizzo del Benazepril da solo ($p=0.0002$, Benazepril vs Benazepril/Valsartan). Al momento della randomizzazione (basale), il 14% dei pazienti (26/185) mostrava una pressoché totale remissione della proteinuria, con escrezione urinaria di proteine inferiore a 0.5 g/24h. Considerati complessivamente i due gruppi di trattamento, la proteinuria ha mostrato, ad ogni valutazione mensile effettuata, un trend in progressiva riduzione durante i sei mesi di osservazione, con una riduzione ulteriore rispetto alla randomizzazione dell'8.5% (-0.32 g/24h, $p<0.001$) e una riduzione complessiva durante tutto il periodo di terapia con inibitori del RAS (fase di Run-in e fase di Trattamento) del 46% circa (-1.69 g/24h, $p<0.001$ vs pre-trattamento, Figura 2). Al termine del periodo di Trattamento i pazienti che presentavano proteinuria <0.5 g/24h erano incrementati al 18% (33/185), con un 43% circa dei pazienti (80/185) che mostrava una proteinuria <1 g/24h (remissione parziale).

Per quanto riguarda i due gruppi di randomizzazione, ad una osservazione globale, l'aggiunta di terapia con Fluvastatina sembrava non ridurre l'escrezione urinaria di proteine più efficacemente della esclusiva terapia combinata con Benazepril e Valsartan utilizzati da soli (-0.34 ± 1.26 e -0.29 ± 0.91 g/24h

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

rispettivamente vs basale). Una sovrapponibile percentuale di pazienti otteneva una remissione della proteinuria sia totale che parziale nei due gruppi di trattamento (16 e 39 su 92 nel gruppo in Fluvastatina, 17 e 41 su 94 nel gruppo senza Fluvastatina). Tuttavia, la previa stratificazione secondo differenti livelli di proteinuria residua al momento della randomizzazione (ovvero dopo Run-in con Benazepril e Valsartan, basale) svelava due differenti trends di risposta. Nei pazienti che alla randomizzazione presentavano ancora una proteinuria nel range nefrosico (proteinuria >3 g/24h, n=37), l'aggiunta di Fluvastatina otteneva una importante ulteriore riduzione in tale parametro, rispetto al proseguimento della terapia con Benazepril e Valsartan da soli (-1.39 ± 2.56 e -0.78 ± 1.63 g/24h rispettivamente vs basale). Contrariamente, nei pazienti non nefrosici (proteinuria < 3 g/24h, n=148), le variazioni della proteinuria delle 24h erano minime e non differivano nei due gruppi di trattamento (-0.12 ± 0.61 e -0.17 ± 0.56 g/24h rispettivamente vs basale) (Figura 4, A). Parallelamente, nel sottogruppo di pazienti diabetici considerati complessivamente, l'aggiunta in terapia della Fluvastatina era associata ad una riduzione della proteinuria lievemente maggiore, rispetto alla terapia con soli Benazepril e Valsartan (-1.02 ± 2.1 e -0.57 ± 1.32 g/24h rispettivamente vs basale). Inoltre, questo effetto era molto più evidente nei pazienti diabetici che presentavano ancora proteinuria nefrosica alla randomizzazione, nei quali l'ulteriore riduzione della proteinuria nel braccio in Fluvastatina era tre volte superiore a quella osservata nel braccio senza

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

Fluvastatina (-2.26 ± 2.51 e -0.86 ± 2.06 g/24h rispettivamente vs basale). Nei pazienti diabetici non nefrosici l'aggiunta di Fluvastatina sembrava non offrire un beneficio ulteriore nella riduzione della proteinuria, rispetto al medesimo gruppo in trattamento esclusivo con Benazepril e Valsartan (0.07 ± 0.74 e -0.39 ± 0.68 g/24h rispettivamente vs basale) (Figura 4, C). Nel gruppo dei pazienti non-diabetici le variazioni della proteinuria delle 24h erano minime e non differivano nei due bracci di trattamento, sia nei pazienti con proteinuria nefrosica (-0.53 ± 2.49 e -0.74 ± 1.47 g/24h rispettivamente vs basale) che nei non-nefrosici (-0.14 ± 0.74 e -0.15 ± 0.54 g/24h rispettivamente vs basale) (Figura 4, B).

Le variazioni del rapporto proteine/creatinina mostravano un andamento sovrapponibile durante tutta la durata del periodo di osservazione e per entrambe le stratificazioni considerate (livelli di proteinuria al basale e presenza o meno di diabete) (Tabella 1 e 2).

Profilo lipidico e proteine plasmatiche

Dopo il primo mese di terapia con Benazepril da solo, i livelli plasmatici di colesterolo totale mostravano una iniziale lieve riduzione rispetto a quelli pre-trattamento. Tale parametro si riduceva in maniera più consistente e statisticamente significativa dopo 2 mesi di terapia combinata con Benazepril e Valsartan (Tabella 1) ($p < 0.001$ vs pre-trattamento). Dopo la randomizzazione, così come atteso con l'utilizzo di farmaci ipolipemizzanti, nel braccio in Fluvastatina il

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

colesterolo totale si riduceva progressivamente, raggiungendo una riduzione dopo 6 mesi del 21.9% (valore mediano). L'effetto globale sulla riduzione del colesterolo totale, ottenuta sia durante il periodo di Run-in che di trattamento con Fluvastatina, era del 27.8%. Le variazioni del colesterolo LDL erano simili ma molto piccole durante il periodo di Run-in, e molto più importanti dopo l'aggiunta di Fluvastatina, con una riduzione ulteriore durante il periodo di Trattamento del 29.9% e una riduzione complessiva del 34.6%. Lo stesso andamento mostravano i livelli plasmatici di Apolipoproteina B, con una riduzione significativa dopo 6 mesi di terapia con Fluvastatina ($p < 0.001$ vs basale). I livelli di colesterolo HDL erano già significativamente ridotti dopo il periodo di Run-in di 2 mesi ($p < 0.001$ vs pre-trattamento), con una contemporanea riduzione dei livelli plasmatici di Apolipoproteina A ($p < 0.001$ vs pre-trattamento). Dopo 6 mesi di terapia con Fluvastatina, sia il colesterolo HDL che i livelli di Apolipoproteina A non differivano dal basale.

Anche nel gruppo di pazienti randomizzati a proseguire terapia con Benazepril e Valsartan da soli, il proseguimento della terapia con inibitori del RAS era associato a una significativa riduzione del colesterolo totale durante i 6 mesi di trattamento ($p = 0.031$ vs basale). Tale effetto era ancora più evidente nei pazienti con proteinuria nefrosica (riduzione mediana del 15.2%), rispetto a quelli con proteinuria < 3 g/24h. I livelli di colesterolo LDL mostravano un declino sovrapponibile, con il maggiore effetto osservato nei pazienti nefrosici che nei non

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

nefrosici (-20.3% e 2.25% rispettivamente). Considerati complessivamente i due periodi di trattamento, la esclusiva terapia combinata con Benazepril e Valsartan otteneva una riduzione del colesterolo totale e del colesterolo LDL del 15.7% e del 18.4% nei pazienti nefrosici, rispetto ad una riduzione del 7.8% e del 7.5% nei pazienti non nefrosici (Figura 5). I livelli di colesterolo HDL non si modificavano ulteriormente durante il prolungamento della terapia con Benazepril e Valsartan, pur essendo accompagnati da un significativo miglioramento dei livelli di Apolipoproteina A. Al contrario, i livelli di Apolipoproteina B si riducevano progressivamente durante il periodo di trattamento di 6 mesi anche nei pazienti senza Fluvastatina, pur non raggiungendo la significatività statistica ($p=0.054$). Le variazioni dei livelli di trigliceridi plasmatici durante tutto il periodo di osservazione erano minime in entrambi i gruppi di trattamento, con un piccolo beneficio osservato esclusivamente con la terapia addizionale con Fluvastatina al termine dei 6 mesi di trattamento ($p=0.047$ vs basale) (Tabella 2).

Contemporaneamente alle variazioni nel profilo lipidico e della proteinuria delle 24h, la quota di proteine e di albumina sieriche aumentava progressivamente dopo l'introduzione di Benazepril e Valsartan. L'incremento della albuminemia era statisticamente significativo già al termine del periodo di Run-in ($p<0.001$). Dopo la randomizzazione, sia le proteine totali che l'albumina sierica incrementarono ulteriormente, ma in maniera statisticamente significativa solo nel braccio in Fluvastatina ($p=0.037$ e $p=0.016$ rispettivamente vs basale).

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

Inoltre, nel gruppo senza Fluvastatina, considerato da solo, le variazioni delle proteine plasmatiche e urinarie, e del profilo lipidico erano strettamente correlate. In questo sottogruppo di pazienti infatti, la sostenuta riduzione della proteinuria durante tutto il periodo di osservazione, era direttamente correlata al concomitante declino del colesterolo totale e del colesterolo LDL ($r=0.416$, $p=0.0001$ e $r=0.419$, $p=0.0002$ rispettivamente). Inoltre, le variazioni del colesterolo totale e LDL erano strettamente e direttamente correlate alla parallela riduzione della Apolipoproteina B ($r=0.773$, $p<0.0001$ e $r=0.599$, $p=<0.0001$ rispettivamente), ma non alle variazioni della Apolipoproteina A. Allo stesso tempo, la riduzione della proteinuria era inversamente associata all'incremento delle proteine plasmatiche ($r=-0.441$, $p=0.0004$, Figura 6).

Funzione renale

In accordo con dati precedenti sull'utilizzo di farmaci inibitori del RAS nelle nefropatie croniche proteinuriche (19), anche nel sottogruppo di pazienti da noi esaminato ($n=131$ con GFR misurato) la funzione renale ha mostrato un rapido declino durante il periodo di Run-in, con una riduzione media del GFR del 6% circa (pari a -2.05 ± 10.6 ml/min/mese). Dopo la randomizzazione, nel gruppo di pazienti randomizzati all'aggiunta di Fluvastatina, il GFR ha mostrato una ulteriore significativa riduzione, pari a -0.72 ± 10.6 ml/min/mese ($p=0.005$ vs basale). Tale andamento era evidente nel sottogruppo di pazienti non in target

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

pressorio alla randomizzazione, nei quali l'introduzione in terapia della Fluvastatina si associava ad una ulteriore consistente riduzione della pressione arteriosa. Al contrario, nel sottogruppo di pazienti nei quali non si osservava ulteriore riduzione dei valori tensivi, il declino del GFR era notevolmente inferiore (-1.17 ± 9.9 ml/min/mese, $p=0.002$ e -0.23 ± 10.6 ml/min/mese, $p=0.52$ rispettivamente).

Nel gruppo di pazienti randomizzati a proseguire terapia con Benazepril e Valsartan da soli, la funzione renale rimaneva sostanzialmente stabile durante i successivi sei mesi di osservazione, mostrando una minima ulteriore riduzione, pari a -0.04 ± 9.3 ml/min/mese ($p=0.837$ vs basale), praticamente sovrapponibile a quella precedentemente documentata in condizioni di assenza di patologia renale. Lo stesso trend è stato da noi osservato sia nei pazienti nefrosici che non nefrosici (Figura 7).

Conclusioni

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

I nostri dati, osservati su un ampio campione di pazienti affetti da nefropatia cronica proteinurica, confermano chiaramente la superiorità della terapia di associazione - ACE inibitore e Antagonista Recettoriale dell'Angiotensina II - nella riduzione della escrezione urinaria di proteine, e nell'ottenimento di un ottimale controllo della pressione arteriosa, altrimenti difficile da raggiungere con l'utilizzo di agenti antipertensivi alternativi. Una remissione totale della proteinuria è stata raggiunta in una notevole percentuale di pazienti, ottenendo mediamente un dimezzamento in tale parametro durante tutto il periodo di osservazione. Di ancora maggiore importanza il dato relativo alla preservazione della funzione renale in corso di tale terapia, desumibile nella metà del campione esaminato grazie al disegno dello studio, che prevedeva un braccio di confronto esclusivamente in trattamento prolungato con ACEi e ARA. Infatti, così come in studi precedenti, dopo un rapido declino, verosimilmente correlato all'effetto emodinamico di tali farmaci sulla pressione di filtrazione glomerulare, quest'ultima mostrava una sostanziale stabilizzazione, con un calo del tutto sovrapponibile a quello osservato in assenza di patologia renale. Parving et coll. mostrarono in pazienti con nefropatia diabetica, che il declino acuto del filtrato glomerulare in corso di terapia con inibitori del RAS era del tutto reversibile alla loro sospensione, essendo il periodo di trattamento conservativo della funzione renale (27). Allo stesso modo, nei nostri pazienti con nefropatia cronica, il proseguimento della terapia in oggetto si associa ad un declino praticamente

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

fisiologico, indicando una reale renoprotezione, possibilmente mediata dall'effetto antiproteinurico ed antipertensivo. Solo in casi isolati si sono verificati eventi avversi potenzialmente riconducibili ai farmaci utilizzati, quali iperkaliemia severa o ipotensione, sempre risolvibili tramite l'utilizzo di diuretici o l'aggiustamento della dose. L'utilizzo di ACEi e ARA in combinazione si è dimostrato quindi sicuro e reno-protettivo, pur necessitando di tempo e cautela nella introduzione del doppio blocco farmacologico fino a dosi massimali.

L'aggiunta della statina a tale regime terapeutico ha mostrato aspetti differenti nella risposta, strettamente dipendenti dal quadro clinico, in termini soprattutto di entità della proteinuria residua dopo doppio blocco del RAS, presenza o meno di diabete, e in riferimento a differenti livelli di pressione arteriosa. Innanzitutto, la dove il Run-in con ACEi e ARA non era riuscito a raggiungere il target pressorio di 130/80 mmHg, l'aggiunta di Fluvastatina, così come precedentemente riportato (28), si è dimostrata efficace nell'ottimizzazione del controllo tensivo, con un maggiore beneficio sulla pressione arteriosa sistolica rispetto alla diastolica nel nostro campione. Studi sperimentali suggeriscono che tale effetto sia mediato dalla correzione del bilancio dell'ossido nitrico, e dalla riduzione dello stress ossidativo, primi mediatori della disfunzione endoteliale presente in tale categoria di pazienti (29). Per quanto riguarda l'effetto sulla proteinuria, in entrambi i bracci di trattamento, con o senza l'aggiunta di Fluvastatina, si è osservato un progressivo declino in tale parametro, ulteriore rispetto a quello osservato dopo due mesi di

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

terapia con inibitori del RAS, suggerendo che comunque la terapia prolungata con ACEi e ARA ottiene un effetto antiproteinurico progressivamente crescente. L'utilizzo in aggiunta della Fluvastatina sembra però fornire un beneficio addizionale clinicamente rilevante solo in pazienti con proteinuria ancora elevata, e in particolare in presenza di diabete mellito. Tali categorie di pazienti sembrano quindi giovare maggiormente della terapia con Fluvastatina, pur essendo comunque documentabile in tutti l'ottenimento di un pattern lipidico meno aterogenico, con riduzione del colesterolo sia totale che LDL, e dei trigliceridi. Le variazioni del profilo lipidico nel nostro campione svelano inoltre una correlazione con la riduzione della proteinuria. Tale effetto, osservabile anche nei pazienti in trattamento con soli ACEi e ARA, si manifesta con la riduzione della frazione apolipoproteica più aterogenica, a sua volta responsabile della riduzione del colesterolo LDL. Il contemporaneo incremento delle proteine plasmatiche, anch'esso strettamente correlabile alla riduzione della perdita proteica, risulta quindi parallelo alla ridotta sintesi epatica di apolipoproteine coinvolte nella sintesi di lipidi pro-aterogeni. Il dato relativo alla funzione renale nel gruppo di pazienti in trattamento con Fluvastatina, contrastante con quello osservato nel braccio di confronto, risulta difficilmente interpretabile. Svitati, ma non tutti, gli studi precedenti sull'utilizzo di statine in pazienti affetti da malattia renale cronica, hanno dimostrato un effetto benefico di tale agente terapeutico sugli outcomes renali (30, 31). Nel nostro studio l'aggiunta in terapia della Fluvastatina

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

si accompagna ad un più veloce declino del filtrato glomerulare, anche nei pazienti con proteinuria nel range nefrosico, nei quali l'effetto antiproteinurico sembra clinicamente consistente. Tale dato però deve, a nostro avviso, essere considerato alla luce del breve periodo di osservazione e soprattutto della riduzione della pressione arteriosa osservata in questo stesso gruppo di pazienti. L'effetto antipertensivo addizionale associato alla terapia con Fluvastatina potrebbe infatti influire emodinamicamente sul filtrato glomerulare, contribuendo almeno in parte al fenomeno osservato. D'altro canto, è proprio nei pazienti nei quali l'effetto della Fluvastatina sulla pressione arteriosa risulta consistente, che la riduzione del filtrato glomerulare assume rilevanza clinica.

Ad una analisi complessiva, consegue che l'utilizzo della terapia con Fluvastatina, in tutti quei casi di moderata dislipidemia, andrebbe riservato a pazienti che presentano un determinato quadro clinico, caratterizzato da abbondante proteinuria, soprattutto se aggravato dalla presenza di diabete, ma anche laddove la terapia con inibitori del RAS non raggiunge il target di pressione arteriosa considerato ottimale. Tali fattori patogenetici risultano parzialmente corretti dalla terapia ipolipemizzante studiata, per quanto l'effetto renoprotettivo ottenibile da tale regime terapeutico andrebbe valutato in studi che prevedano periodi di osservazione più prolungati. Quando invece tali condizioni non siano presenti, la sola terapia con inibitori del RAS in combinazione mostra notevoli potenzialità terapeutiche, associando al potente effetto antipertensivo e antiproteinurico, anche

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

un modesto effetto ipolipemizzante, che andrebbe sempre ricercato prima di instaurare un trattamento mirato a migliorare il profilo lipidico.

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

Tabelle e Figure

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

Tabella 1. Variazione dei principali parametri esaminati durante il periodo di Run-in

	Run-in			<i>p</i>		
		ACEi	ACEi/ARBs	ACEi vs tempo 0	ACEi/ARBs vs tempo 0	ACEi vs ACEi/ARBs
Tempo mesi	0	1	2			
Pressione Arteriosa						
Sistolica mmHg	140.5 ± 15.2	131.5 ± 16.3	127.7 ± 17.4	<0.001	<0.001	<0.001
Diastolica mmHg	86.1 ± 9.5	80 ± 9.4	77.9 ± 9.3	<0.001	<0.001	0.003
Media mmHg	104.3 ± 9.9	97.2 ± 10.4	94.4 ± 10.8	<0.001	<0.001	<0.001
Proteine Urinarie						
Proteinuria g/24h	3.6 ± 2.8	2.9 ± 3.4	2.3 ± 2.9	<0.001	<0.001	<0.001
P/C g/g	2.5 ± 2.6	2.04 ± 2.3	1.5 ± 2	0.003	<0.001	0.001
Funzione Renale						
Creatinina sierica mg/dL	1.76 ± 0.9	1.88 ± 0.98	1.92 ± 0.96	<0.001	<0.001	0.077
# GFR mL/min per 1.73m ²	59.49 ± 30.4		54.53 ± 29.3		<0.001	
Prifilo Lipidico						
Colesterolo totale mg/dL	227.9 ± 46.5	226.3 ± 52.2	217.2 ± 54.8	0.366	<0.001	0.002
Colesterolo LDL mg/dL	146.5 ± 41.6	143.5 ± 46.7	138.6 ± 48.8	0.357	0.004	0.017
Colesterolo HDL mg/dL	51.02 ± 13.5	48.8 ± 13.1	47.39 ± 12.5	0.007	<0.001	0.085
Trigliceridi mg/dL	163 ± 106	176.6 ± 115.3	173.6 ± 154	0.009	0.017	0.742
Apolipoproteina A mg/dL	147.0 ± 37.5	144.1 ± 39.3	133.6 ± 28.4	0.159	<0.001	<0.001
Apolipoproteina B mg/dL	124.0 ± 34.2	124.3 ± 37.0	121.6 ± 38.6	0.879	0.127	0.122
Proteine Plasmatiche						
Proteine totali g/dL	6.64 ± 0.7	6.73 ± 0.7	6.66 ± 0.7	0.083	0.169	0.297
Albumina sierica g/dL	3.61 ± 0.5	3.75 ± 0.6	3.72 ± 0.5	<0.001	<0.001	0.116

I dati sono presentati come media ± deviazione standard, test *t* di Student per dati appaiati. P/C: Rapporto Proteine/creatinina; LDL: Low-density lipoprotein; HDL: High-density lipoprotein. # GFR: Clearance plasmatica dello Iohexol, n=131

Table 2. Principali parametri alla Randomizzazione e al termine del periodo di Trattamento

	Trattamento		<i>p</i>	
	0	6	6 mesi vs basale	Fluvastatina NO vs Fluvastatina SI
Tempo mesi				
Fluvastatina NO				
Pressione Arteriosa				
Sistolica mmHg	125.4 ± 15.2	127.5 ± 16.5	0.120	
Diastolica mmHg	76.8 ± 8.4	77.3 ± 8.9	0.522	
Media mmHg	93 ± 9.5	94 ± 10.4	0.251	
Proteine Urinarie				
Proteinuria g/24h	2.25 ± 2.5	1.75 ± 1.9	0.003	
P/C g/g	1.39 ± 1.6	1.45 ± 3.1	0.003	
Funzione Renale				
Creatinina sierica mg/dL	2.08 ± 1.13	2.13 ± 1.2	0.009	
# GFR mL/min per 1.73m ²	52.45 ± 30.0	51.28 ± 28.9	0.837	
Profilo Lipidico				
Colesterolo totale mg/dL	214.8 ± 42.8	205.7 ± 37.6	0.031	
Colesterolo LDL mg/dL	135.1 ± 40.9	132.1 ± 37.9	0.494	
Colesterolo HDL mg/dL	46.1 ± 12.4	45.2 ± 10.9	0.193	
Trigliceridi mg/dL	180.1 ± 191.4	155.3 ± 100.4	0.142	
Apolipoproteina A mg/dL	130.4 ± 28.2	138.5 ± 30.8	0.009	
Apolipoproteina B mg/dL	119.9 ± 28.3	115.7 ± 28.0	0.842	
Proteine Plasmatiche				
Proteine totali g/dL	6.64 ± 0.7	6.69 ± 0.7	0.146	
Albumina sierica g/dL	3.73 ± 0.5	3.76 ± 0.6	0.285	
Fluvastatina SI				
Pressione Arteriosa				
Sistolica mmHg	129.9 ± 19.3	126.7 ± 16.9	0.073	0.018
Diastolica mmHg	78.9 ± 9.93	77.9 ± 8.6	0.551	0.382
Media mmHg	95.9 ± 11.9	94.2 ± 10.5	0.238	0.099
Proteine Urinarie				
Proteinuria g/24h	2.16 ± 2.9	1.76 ± 2.1	0.018	0.806
P/C g/g	1.65 ± 2.3	1.12 ± 1.2	0.016	0.363
Funzione Renale				
Creatinina sierica mg/dL	1.75 ± 0.7*	1.91 ± 0.9	<0.001	0.261
# GFR mL/min per 1.73m ²	56.50 ± 28.6	52.89 ± 28.1	0.005	0.041
Profilo Lipidico				
Colesterolo totale mg/dL	219.7 ± 64.9	168.9 ± 41.4	<0.001	<0.001
Colesterolo LDL mg/dL	142.2 ± 55.7	95.7 ± 33	<0.001	<0.001
Colesterolo HDL mg/dL	48.7 ± 12.5	47.6 ± 12.4	0.163	0.858
Trigliceridi mg/dL	167.1 ± 104.1	149.4 ± 93.9	0.047	0.632
Apolipoproteina A mg/dL	136.7 ± 28.4	143.0 ± 43.9	0.217	0.890
Apolipoproteina B mg/dL	123.3 ± 47.0	88.1 ± 28.4	<0.001	<0.001
Proteine Plasmatiche				
Proteine totali g/dL	6.69 ± 6.64	6.81 ± 0.7	0.037	0.636
Albumina sierica g/dL	3.72 ± 0.5	3.82 ± 0.5	0.016	0.587

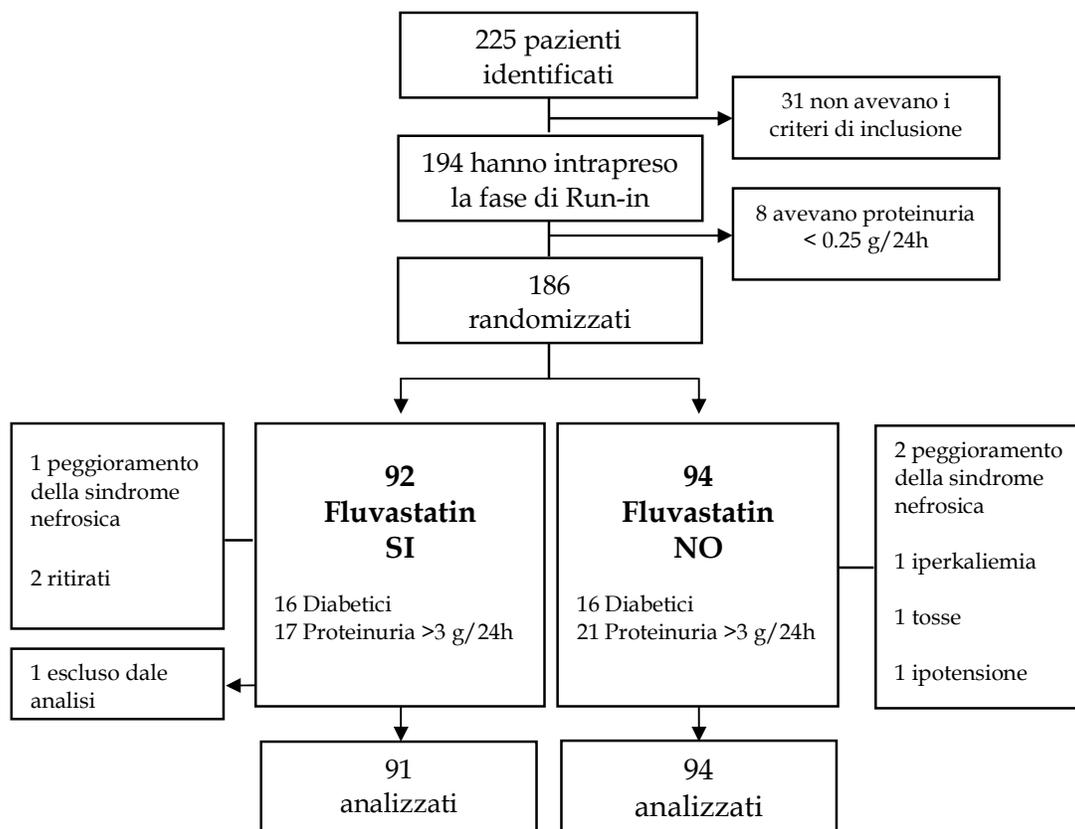
I dati sono presentati come media ± deviazione standard, *p* relativi a test *t* di Student per dati appaiati per i confronti versus basale e per dati non appaiati per i confronti tra i due bracci di trattamento. P/C: Rapporto Proteine/creatinina; LDL: Low-density lipoprotein; HDL: High-density lipoprotein. # GFR: Clearance plasmatica dello Iohexol, n=131. *p<0.05, Fluvastatina NO vs Fluvastatina SI al basale.

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

Figure 1. Flow chart di inclusione, randomizzazione ed esclusione dei pazienti in studio.

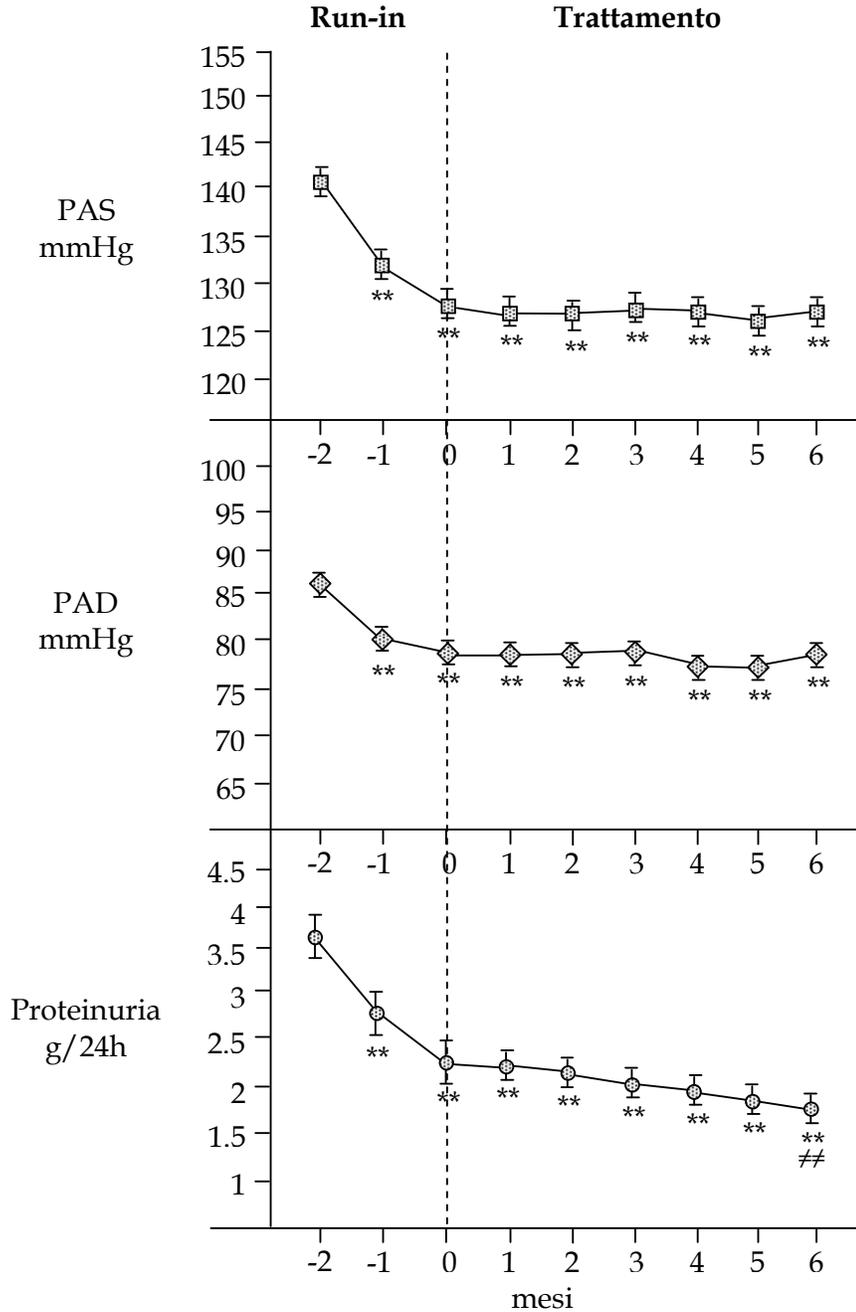


Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

Figure 2. Variazioni della pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD) e della proteinuria durante il periodo di Run-in e di Trattamento nella totalità dei pazienti. Dati presentati come media \pm errore standard. Test *t* di Student per dati appaiati, ***p*<0.001 vs pre-trattamento, ##*p*<0.001 vs basale.

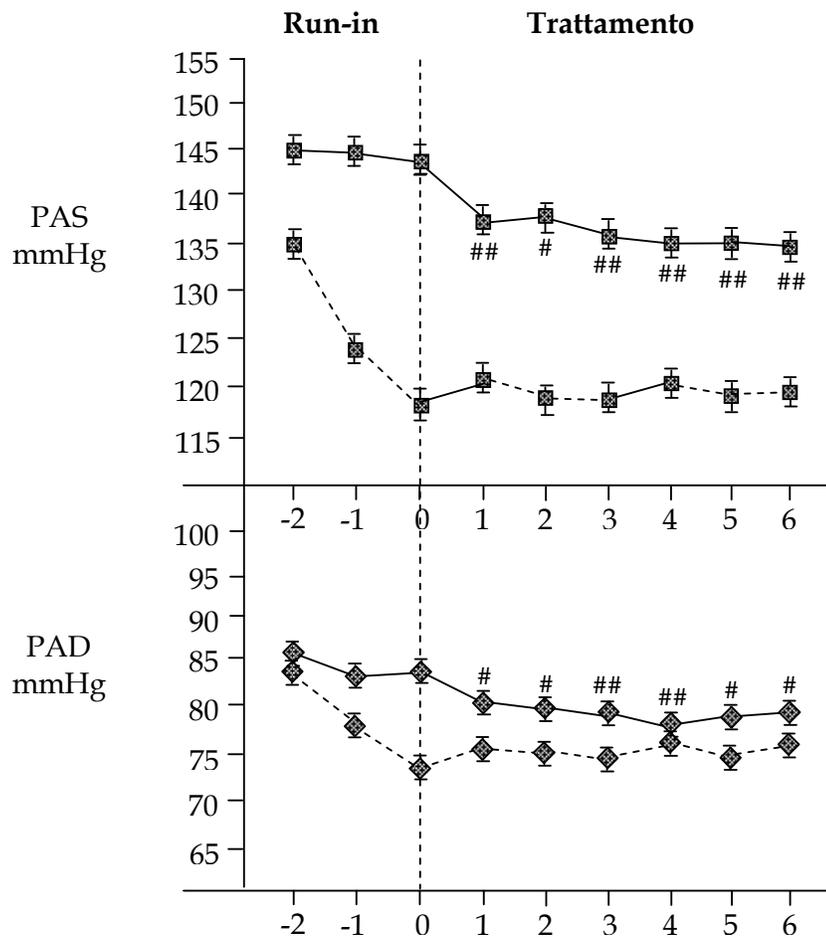


Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

Figure 3. Variazioni della pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD) nel braccio randomizzato all'aggiunta di Fluvastatina, nel sottogruppo di pazienti con pressione arteriosa >130/80 mmHg (linee continue, n=43) e <130/80 (linee tratteggiate, n=48) al termine del Run-in. Dati presentati come media \pm errore standard. Test *t* di Student per dati appaiati, ##*p*<0.001, #*p*<0.05 vs basale.

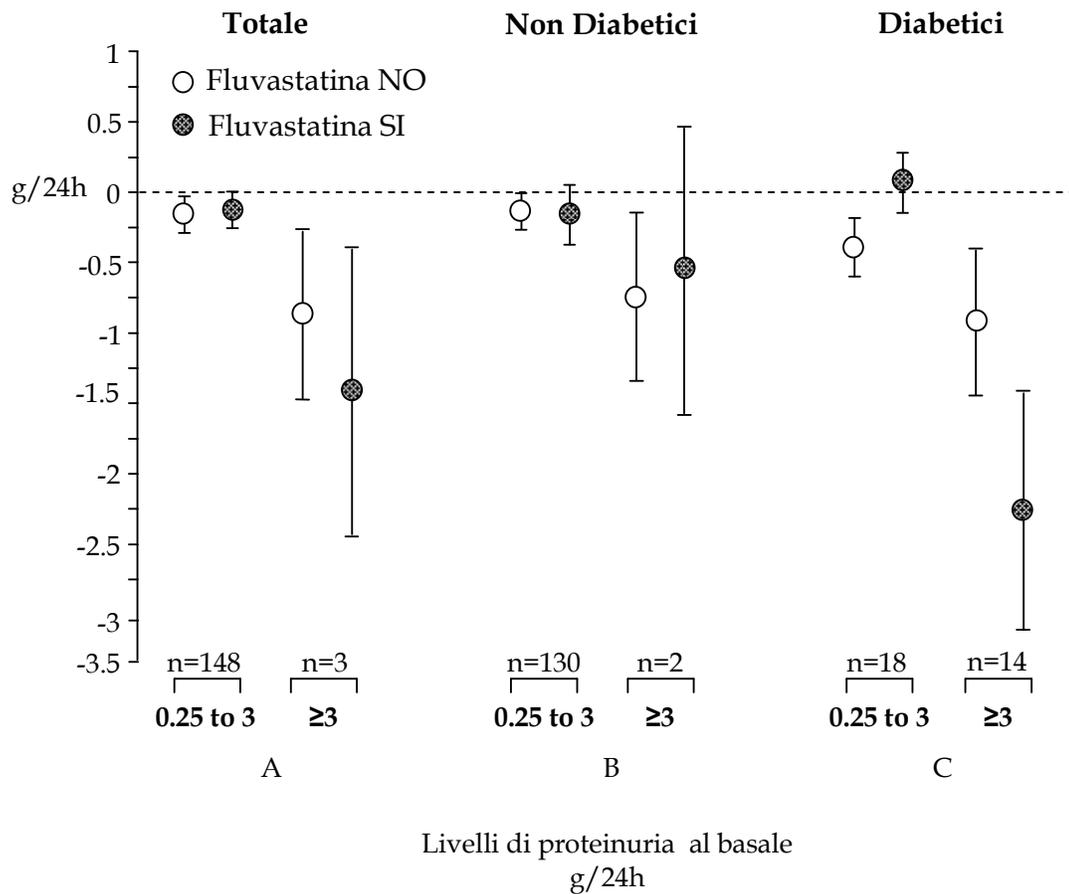


Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

Figure 4. Variazioni della proteinuria delle 24h durante il periodo di Trattamento nei due bracci di randomizzazione, complessivamente e dopo stratificazione per livelli basali di proteinuria e per la presenza o meno di diabete. Dati presentati come media \pm deviazione standard.

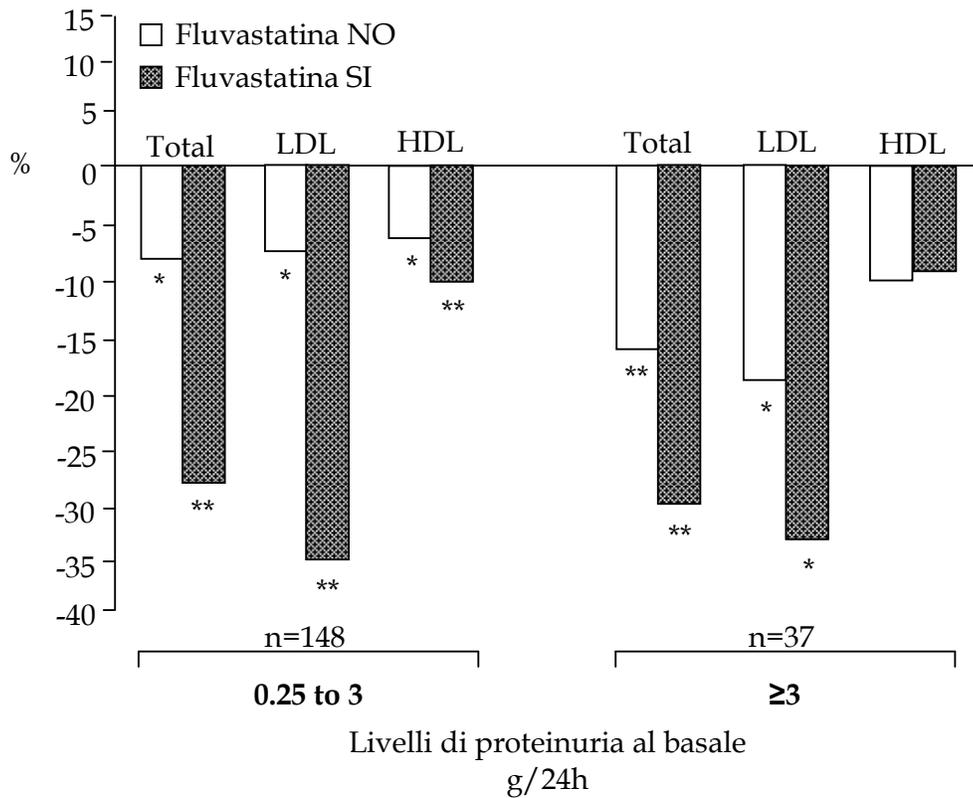


Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

Figure 5. Variazioni dei parametri lipidici -colesterolo totale, LDL e HDL- durante tutto il periodo di osservazione nei due gruppi di trattamento e secondo stratificazione per livelli di proteinuria. Dati presentati come variazione percentuale (valore mediano), Test *t* di Student per dati appaiati, **p*<0.05, ***p*<0.001

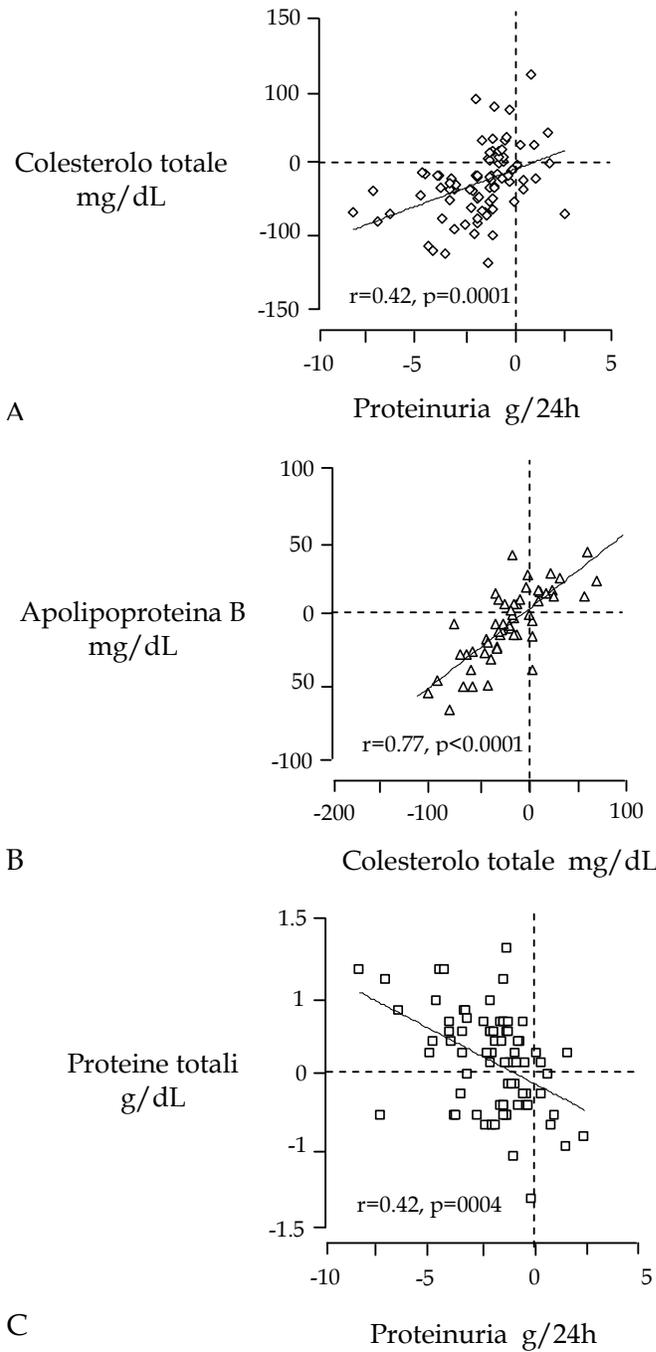


Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

Figura 6. Correlazioni tra variazioni assolute di (A): proteinuria e colesterolo totale, (B): colesterolo totale e Apolipoprotein B e (C) proteinuria e proteine plasmatiche, durante tutto il periodo di osservazione nel gruppo di pazienti senza Fluvastatina.

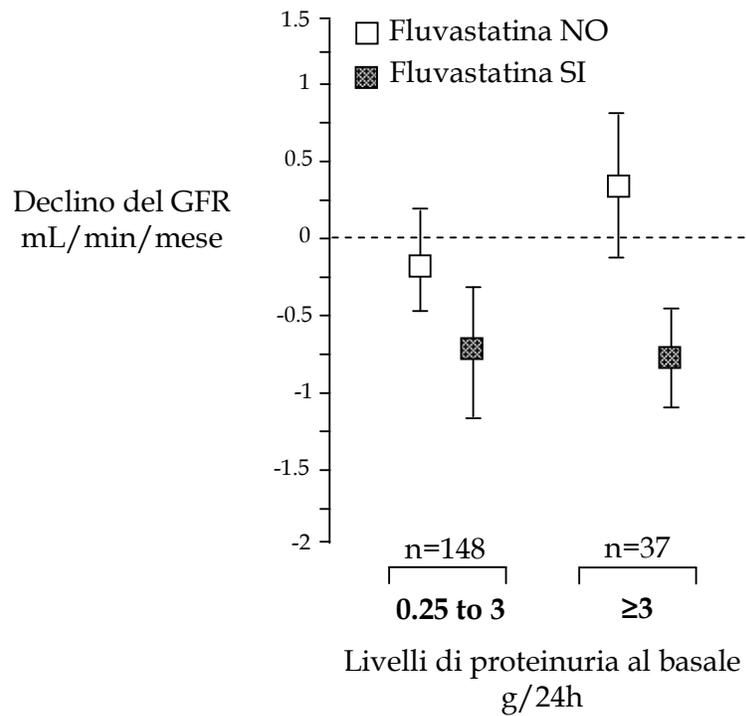


Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

Figure 7. Velocità di declino del GFR durante il periodo di trattamento nei due bracci, dopo stratificazione per livelli basali di proteinuria. Dati presentati come media \pm deviazione standard.



Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

Centri Partecipanti

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

Ospedale Acireale S. Marte e S. Venere
Divisione di Nefrologia e Dialisi
Via Caronia - Acireale (CT)
Dott. Giovanni Battaglia

Ospedale Zonale Maggiore
Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi
Via Resistenza Partyigiana, 1 - Modica (RG)
Dott. Riccardo Costanzo

Az. Osp. "Umberto I" Siracusa
Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi
Via Testaferreta, 1 - Siracusa (SR)
Dott. Giuseppe Daidone

Azienda Ospedaliera di Parma
Dipartimento di Clinica medica
Via A. Gramsci, 14 - Parma
Prof. Salvatore David

Ospedale S. Giacomo Apostolo
Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi
Via Ospedale, 18 - Castelfranco Veneto (TV)
Dott. Massimo De Luca

Casa Sollievo della Sofferenza
Unità Operativa di Nefrologia
Viale Cappuccini - San Giovanni Rotondo (FG)
Dott. Antonio Maria Del Giudice

Presidio Ospedaliero "G. Mazzini"
Servizio di Nefrologia e Dialisi
Piazza Italia, 1 - Villamosca - Teramo
Dott. Goffredo Del Rosso

Ospedale San Camillo Forlanini
Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi
Largo Forlanini, 1 - Roma
Dott. Salvatore Di Giulio

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

Presidio Ospedaliero di Mestre – ULSS 12 “Veneziana”
Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi
Via circonvallazione, 50 – Mestre (VE)
Dott. Mariano Feriani

Azienda Ospedaliera Pugliese Ciaccio
Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi
Viale Pio X – Catanzaro
Dott. Luigi Lombardi

Ospedale di San Miniato
Divisione di Nefrologia e Dialisi
Piazza XX Settembre, 1 – San Miniato – Pisa
Dott. Luigi Moriconi

Ospedale Santa Maria alla Gruccia
Divisione di Nefrologia e Dialisi
Piazza Del Volontariato, 2 – Montevarchi – Arezzo
Dott. Carlo Mura

Azienda Ospedaliera di Padova
Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi
Via Giustiniani, 2 – Padova
Dott. Agostino Naso

Ospedale Santa Maria Annunziata
Divisione di Nefrologia
Via Dell’Antella, 58 – Bagno a Ripoli (FI)
Dott. Francesco Pizzarelli

A.O. Ospedale Civico e Benefratelli, di G. Cristina e M. Ascoli
Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi
Via C. Lazzaro, 1 – Palermo
Dott. Ugo Rotolo

Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare Aldo e Cele Daccò
Dipartimento di Medicina Renale
Via G.B. Camozzi, 5 – Ranica (BG)
Dott. Piero Ruggerenti

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

Ospedale Regionale "Careggi Monna Tessa"
Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi
Viale G. Pieraccini, 18 – Firenze
Prof. Maurizio Salvatori

USL 8 Ospedale San Donato
Unità Operativa di Nefrologia
Via Pietro Nenni, 20 – Arezzo
Prof. Mauro Sadelli

Istituto di Patologia Speciale Medica
Università degli Studi di Sassari
Viale san Pietro, 8 – Sassari (SS)
Prof. Andrea E. Satta

AO Ospedale Civile di Vimercate – Ospedale di Desio
Servizio di Nefrologia e Dialisi
Piazza Benefattori – Desio (MI)
Dott Renzo Scanziani

Ospedale di Vimercate U.S.L. 60
Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi
Via Cereda, 6/A – Vimercate (MI)
Prof. Adalberto Sessa

AO "Vittorio Emanuele II, S. Bambino, Ferrarotto"
Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi
Via Plebiscito, 628 – Catania
Dott.ssa Elvia Sicurezza

Ospedali Riuniti – Reggio Calabria
Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi - CNR – I.B.I.M.
Via Vallone Petrarà – Reggio Calabria
Prof. Carmine Zoccali

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

Bibliografia

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

1. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351:1296-305, 2004
2. 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* 108:2154-2169, 2003
3. Ruggenenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal disease. *Lancet* 357:1601-1608, 2001
4. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 286:421-426, 2001
5. Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, et al. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke* 27:2033-2039, 1996
6. Locatelli F, Pozzoni P, Tentori F and Del Vecchio L. Epidemiology of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 18 (Suppl 7):vii2-vii9, 2003

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

7. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, et al. Cardiovascular disease in chronic renal failure: the challenge continues. *Nephrol Dial Transplant* 15(Suppl 5):69-80, 2000
8. Weiner DE, Tighiouart H, Stark PC, et al. Kidney disease as a risk factor for recurrent cardiovascular disease and mortality. *Am J Kidney Dis* 44(2):198-206, 2004
9. Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol* 290: F262-F272, 2006
10. Vaziri ND. Molecular mechanisms of lipid disorders in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 63:1964-1976, 2003
11. Brunskill NJ. Albumin signals the coming of age of proteinuric nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 15:504-505, 2004
12. Magil AB. Interstitial foam cells and oxidized lipoprotein in human glomerular disease. *Mod Pathol* 12:33-40, 1999
13. Lee HS, Lee JS, Koh HI, and Ko KW. Intraglomerular lipid deposition in routine biopsies. *Clin Nephrol* 36:67-75, 1991
14. Moorhead JF, Wheeler DC, and Varghese Z. Glomerular structures and lipids in progressive renal disease. *Am J Med* 87:12N-20N, 1989
15. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, on behalf of Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia. Renal function and requirement for dialysis

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

- in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. *Lancet* 352:1252-56, 1998
16. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et Al: Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria and angiotensin-converting enzyme inhibition. *Ann Intern Med* 139:244-252, 2003
 17. Ruggenenti P. Angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II antagonism in nondiabetic chronic nephropathies. *Semin Nephrol* 24(2):158-67, 2004
 18. Tershakovec AM, Keane WF, Zhang Z, Lyle PA, Appel GB, McGill JB, Parving HH, Cooper ME, Shahinfar S, Brenner BM. Effect of LDL-cholesterol and Treatment with Losartan on End-stage Renal Disease in the RENAAL Study. *Diabetes Care*, 31(3):445-7, 2008. Epub Dec 10 2007
 19. Campbell R, Sangalli F, Peticucci E et Al. Effects of combined ACE inhibitor and angiotensin II antagonist treatment in human chronic nephropathies. *Kidney Int* 63(3):1094-103, 2003
 20. Segura J, Praga M, Campo C, et Al. Combination is better than monotherapy with ACE inhibitor or angiotensin antagonist at recommended doses. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 4(1):43-7, 2003
 21. O'Donnell MP, Kasiske BL, Katz SA, Schmitz PG, Keane WF. Lovastatin but not enalapril reduces glomerular injury in Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension* 20(5):651-658, 1992

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

22. Vázquez-Pérez S, Aragoncillo P, de Las Heras N, et al. Atorvastatin prevents glomerulosclerosis and renal endothelial dysfunction in hypercholesterolaemic rabbits. *Nephrol Dial Transplant* 16(suppl 1):40-44, 2001
23. Zoja C, Corna D, Camozzi D, Cattaneo D, Rottoli D, Batani C, Zanchi C, Abbate M, Remuzzi G. How to fully protect the kidney in a severe model of progressive nephropathy: a multidrug approach. *JASN* 13:2898-2908, 2002
24. Lee TM, Su SF, Tsai CH. Effect of pravastatin on proteinuria in patients with well controlled hypertension. *Hypertension* 40:67-63, 2002
25. Rice EW. Improved biuret procedure for determination of urinary total proteins in clinical proteinuria. *Clin Chem* 21:398-400, 1975
26. Andersen S, Bröchner-Mortensen J, Parving HH. Kidney function during and after withdrawal of long-term irbesartan treatment in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes Care* 26:3296-3302, 2003
27. Andersen S, Bröchner-Mortensen J, Parving HH. Kidney function during and after withdrawal of long-term irbesartan treatment in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes Care* 2003;26:3296-3302
28. Golomb BA, Dimsdale JE, White HL, Ritchie JB, Criqui MH. Reduction in blood pressure with statins: results from the UCSD Statin Study, a randomized trial. *Arch Intern Med* 14;168(7):721-7, 2008

Dott.ssa Giacomina Loriga

RENOPROTEZIONE FARMACOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA CRONICA PROTEINURICA

Tesi di Dottorato in Fisiopatologia Medica - Università degli Studi di Sassari

29. Zhou MS, Schuman IH, Jaimes EA, Raj L. Renoprotection by statins is linked to a decrease in renal oxidative stress, TGF-beta, and fibronectin with concomitant increase in nitric oxide bioavailability. *Am J Physiol Renal Physiol* 295(1):F53-9, 2008
30. Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM. A controller, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 41:565-570, 2003
31. Thomas ME, Harris KP, Ramaswamy C, et al. Simvastatin therapy for hypercholesterolemic patients with nephritic syndrome or significant proteinuria. *Kidney Int* 44:1124-1129, 1993