

Editoriale

Il significato della proteinuria: solo danno renale?

R. Trevisan

USC Diabetologia, Dipartimento di Medicina,
AO Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Corrispondenza: dott. Roberto Trevisan, USC
Diabetologia, AO Papa Giovanni XXIII, piazza OMS 1,
24127 Bergamo
e-mail: rtrevisan@hpg23.it

G It Diabetol Metab 2013;33:53-56

I soggetti con malattia renale cronica (*chronic kidney disease*, CKD) rappresentano il 5% della popolazione e sono ad alto rischio di ospedalizzazione e di malattia cardiovascolare rispetto ai soggetti di pari età e sesso. In un recente studio su una coorte di 1,3 milioni di persone, la mortalità dopo infarto del miocardio dei soggetti con CKD era significativamente più elevata di quella osservata nei soggetti con precedente malattia cardiovascolare o con diabete⁽¹⁾. Dal momento che la CKD è spesso asintomatica, la grande maggioranza delle persone non è a conoscenza del problema e perde progressivamente funzione renale nel corso degli anni.

I costi della CKD sono un problema crescente e in molti Paesi in via di sviluppo la presenza di malattia renale terminale equivale a una "sentenza di morte" data l'impossibilità per questi Paesi di affrontare i costi della dialisi o del trapianto. Un milione di persone con insufficienza renale cronica allo

stadio terminale (*end-stage renal disease*, ESRD) muore ogni anno per questo motivo⁽²⁾.

Nonostante i progressi nella prevenzione e nel trattamento delle malattie renali croniche, il numero di pazienti, soprattutto diabetici, che evolvono verso l'ESRD è ancora molto elevato.

La proteinuria è il più importante fattore di rischio di progressione della malattia renale

La proteinuria è il fattore di rischio maggiormente associato al rischio di progressione della CKD sia nei diabetici sia nei non diabetici. Uno screening che ha coinvolto l'intera popolazione di Okinawa, in Giappone, ha identificato la proteinuria come il più potente fattore di rischio a dieci anni per la ESRD⁽³⁾. Nei 274 pazienti con nefropatie non diabetiche dello studio REIN, la proteinuria è risultata la sola variabile associata alla velocità di perdita della funzione renale e all'ESRD⁽⁴⁾. Infatti i pazienti nel terzile di proteinuria basale più bassa erano coloro che dimostravano la minore progressione di malattia renale.

Il valore prognostico della proteinuria è lo stesso nel diabete. Soprattutto la scuola danese, guidata dal prof. HH Parving, ha ripetutamente confermato come l'entità della proteinuria sia predittiva della velocità del declino della funzione renale nel paziente diabetico con nefropatia manifesta⁽⁵⁾. Nei pazienti con nefropatia diabetica manifesta, l'entità della proteinuria è stata il più importante predittore di ESRD nello studio RENAAL e nell'IDNT^(6,7). I risultati dell'UKPDS hanno però anche dimostrato che l'aumento dell'albuminuria ancora nei limiti della normalità era indipendentemente associato al successivo sviluppo di microalbuminuria o di CKD⁽⁸⁾. Appare pertanto evidente che la proteinuria è un fattore di rischio rilevante di progressione di malattia renale.

La proteinuria gioca un ruolo cruciale nella patogenesi del danno renale

Lavori condotti nel modello animale hanno dimostrato chiaramente i meccanismi che portano alla progressione del danno renale. È ormai ben noto che, indipendentemente dalla causa scatenante, le malattie renali croniche hanno in comune la perdita di selettività al passaggio delle proteine della barriera glomerulare. La perdita di massa renale (o quindi di nefroni) conduce a un'ipertrofia dei glomeruli funzionanti residui e a una riduzione delle resistenze maggiori nelle arteriole afferenti rispetto alle efferenti. Queste modifiche strutturali ed emodinamiche portano all'aumento della pressione intraglomerulare e a un maggiore filtrato per singolo nefrone (la cosiddetta iperfiltrazione compensatoria). Queste modifiche inizialmente compensatorie nel tentativo di mantenere un'adeguata funzione renale sono a lungo termine dannose e portano a un progressivo danno tessutale⁽⁹⁾. L'aumento della pressione intraglomerulare e della perfusione dei capillari glomerulari conduce a un cronico "stretching" delle cellule endoteliali e mesangiali. La conseguenza finale è l'aumento della filtrazione delle proteine plasmatiche nel filtrato urinario (Fig. 1).

Dati recenti hanno mostrato la presenza di una relazione stretta tra il distacco dei podociti, il danno endoteliale e l'albuminuria nei pazienti con diabete di tipo 2⁽¹⁰⁾. Simili dati sono stati osservati anche nel diabete di tipo 1⁽¹¹⁾ e sono strettamente collegati alle classiche lesioni istologiche della glomerulosclerosi diabetica.

Successivi dati sperimentali supportano la possibilità che il danno tubulo-interstiziale (l'anormalità strutturale che alla fine porta all'ESRD) sia indotto direttamente dall'effetto tossico delle proteine filtrate. L'eccessiva proteinuria induce sia a livello mesangiale, ma soprattutto a livello podocitario il rilascio di TGF- β , che conduce alla differenziazione delle cellule mesangiali a miofibroblasti⁽¹²⁾. Studi *in vitro* hanno dimostrato che l'esposizione di cellule tubulari a proteine plasmatiche porta alla produzione di citochine profibrotiche e proinfiammatorie, quali l'endotelina e l'osteopontina. La proteinuria aumenta anche la produzione di fractalina, una proteina ancorata alla membrana cellulare che promuove l'adesione dei monociti⁽¹³⁾. L'analisi del DNA trascritto da cellule tubulari di pazienti con nefropatia ha identificato più di 160 geni espressi in modo diverso dalle cellule di pazienti senza proteinuria⁽¹⁴⁾. Questa eccessiva produzione di citochine è alla fine responsabile dei processi di accumulo di matrice extracellulare, responsabile della fibrosi interstiziale. Appare perciò evidente come tutti i dati convergano nel dimostrare un ruolo patogenetico della proteinuria nella patogenesi del danno renale e nella progressiva perdita della funzione renale nel paziente con nefropatia.

La riduzione della proteinuria rallenta la perdita di funzione renale

Tutti i trial clinici hanno consistentemente dimostrato l'effetto nefroprotettivo della riduzione della proteinuria. Nello studio

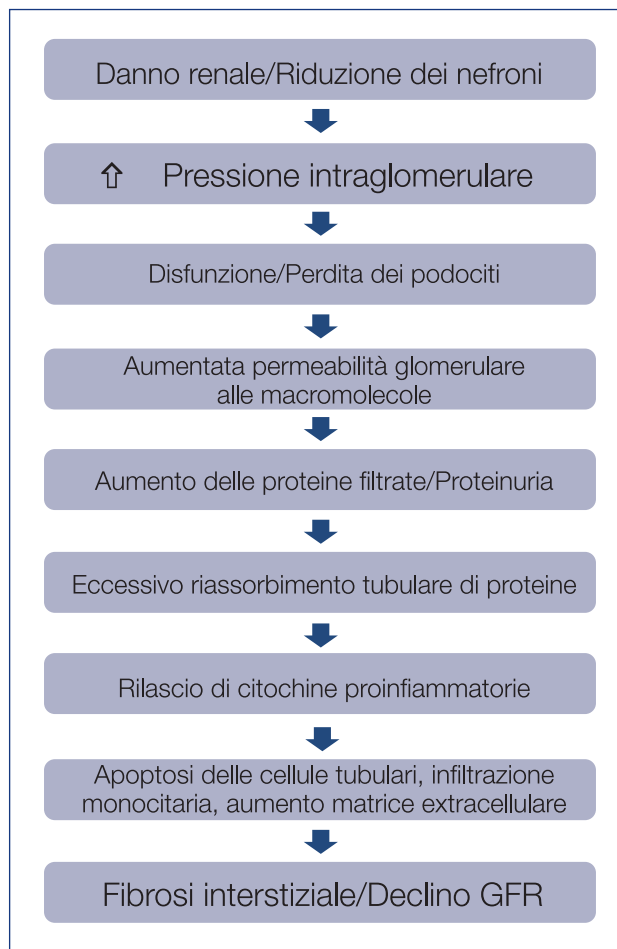


Figura 1 Il meccanismo patogenetico comune che porta alla progressione delle malattie renali proteinuriche (modificata da Abbate M, 2006)⁽¹³⁾.

REIN, per esempio, non solo l'effetto nefroprotettivo del ramipril aumentava in parallelo con la severità della proteinuria al reclutamento nello studio, ma anche l'effetto nefroprotettivo era in relazione con l'entità della riduzione della proteinuria ottenuta durante il periodo di trattamento⁽¹⁵⁾. Il ramipril dimezzava la velocità di perdita del GFR in quei pazienti che al reclutamento avevano una proteinuria superiore a 4,5 g/24 ore. L'effetto del trattamento, tuttavia, si riduceva progressivamente fino a scomparire per valori di proteinuria inferiori al grammo nelle 24 ore.

Di recente una metanalisi di 2387 pazienti inclusi in 11 trial randomizzati ha osservato che, indipendentemente dal trattamento, la riduzione a breve termine della proteinuria era associata alla prognosi renale⁽¹⁶⁾. La riduzione della proteinuria era sempre associata a una minore progressione, mentre l'assenza di effetti su tale parametro era associata sempre a una più veloce perdita di funzione renale.

Altri trial clinici randomizzati (in cui sono stati valutati sia ACE-inibitori sia antagonisti recettoriali dell'angiotensina II) hanno

osservato lo stesso effetto nel paziente diabetico: il beneficio del trattamento è in stretta relazione con l'entità della proteinuria basale. Nel diabete di tipo 1 con nefropatia il trattamento con ACE-inibitore vs placebo era in grado sia di rallentare la progressione della nefropatia sia di ridurre la mortalità⁽¹⁷⁾. Tali risultati erano ottenuti a parità di controllo pressorio, l'unica differenza era la riduzione più marcata della proteinuria ottenuta con l'ACE-inibitore. Lo stesso è stato osservato nel diabete di tipo 2 con nefropatia. Nello studio RENAAL è stato visto che l'entità della riduzione della proteinuria ottenuta col trattamento antipertensivo è il più importante predittore di una minore progressione della nefropatia diabetica⁽¹⁸⁾. Inoltre è stato visto che anche l'entità della proteinuria residua predice il successivo peggioramento della funzione renale. In sostanza è stato calcolato che se si riesce a dimezzare la proteinuria si riduce del 50% la velocità di progressione del danno renale.

Infine va ricordato che una recente rianalisi dei dati dell'ONTARGET ha nuovamente confermato l'importanza prognostica della proteinuria⁽¹⁹⁾: è stato osservato che la riduzione dell'albuminuria durante il trial si associava a una migliore prognosi cardiorenale, mentre l'aumento dell'albuminuria si associava a un aumento degli eventi cardiovascolari e renali, confermando perciò ancora una volta come la proteinuria sia un indicatore sia del rischio sia dell'efficacia della terapia.

La proteinuria è un fattore di rischio cardiovascolare

La proteinuria non è solo un fattore di rischio renale, ma un potente fattore di rischio cardiovascolare sia nei diabetici sia nei soggetti normali. La proteinuria si associa a un aumento del rischio di eventi cardiovascolari, di mortalità cardiovascolare e di mortalità per tutte le cause⁽²⁰⁾. Inoltre la proteinuria è stata associata al rischio di ipertrofia ventricolare sinistra, al rischio di ictus e di arteriopatia periferica⁽²⁰⁾.

Nello studio RENAAL per ogni 50% di riduzione della proteinuria si osservava una diminuzione del 18% di eventi cardiovascolari e del 27% del rischio di scompenso cardiaco⁽²¹⁾. Dati simili sono stati osservati sia nello studio LIFE sia nell'IDNT⁽²²⁾. Tale evidenza, presente in tutti i trial, che la riduzione della proteinuria si associ a un beneficio cardiorenale, conferma la proteinuria come un "end-point" surrogato sensibile e affidabile nel predire gli effetti clinici cardiorenali del trattamento instaurato.

Il rischio cardiovascolare associato alla proteinuria è già presente a livelli di albuminuria ancora nei limiti della normalità

Come abbiamo visto i diabetici con micro- e macroalbuminuria presentano un rischio cardiovascolare significativamente maggiore rispetto ai diabetici normoalbuminurici. La pre-

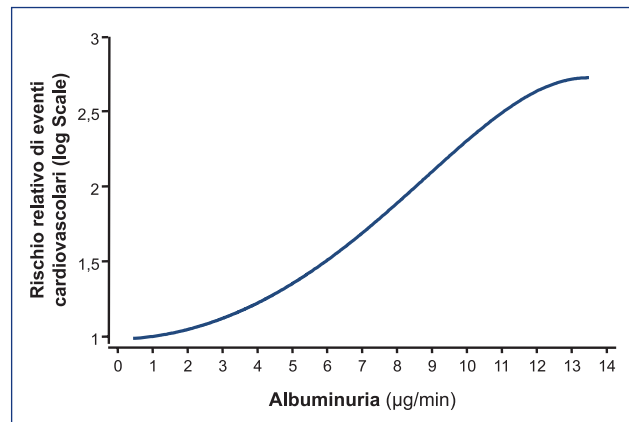


Figura 2 Relazione tra albuminuria misurata all'inizio dello studio Benedict in 1208 diabetici di tipo 2, ipertesi e normoalbuminurici e il rischio di eventi cardiovascolari (mortalità cardiovascolare, infarto, ictus, amputazioni e interventi di rivascolarizzazione) dopo 10 anni di follow-up (modificata da Ruggenenti P, 2012)⁽²⁵⁾.

senza della sola microalbuminuria raddoppia il rischio cardiovascolare⁽²³⁾. L'assenza pertanto di microalbuminuria era finora associata a una migliore prognosi cardiovascolare del paziente diabetico.

Questo concetto è stato di recente messo in discussione: molti studi epidemiologici in soggetti non diabetici hanno dimostrato che l'aumento del rischio cardiovascolare compare ben prima della microalbuminuria per valori di albuminuria ancora molto bassi, appena superiori a 5 µg/min⁽²⁴⁾. Questo dato è stato recentemente dimostrato anche nel diabete. L'analisi dei dati clinici dei 1208 diabetici di tipo 2, reclutati nello studio BENEDICT, ha confermato che ogni livello di albuminuria si associa a un misurabile rischio cardiovascolare anche nei limiti di normalità (al di sotto dei 20 µg/min di albuminuria)⁽²⁵⁾. Per ogni aumento di 1 µg/min di escrezione urinaria di albumina, al reclutamento nello studio si osservava un progressivo, incrementale rischio di eventi cardiovascolari. Non c'era alcun valore soglia protettivo, al di sotto del quale non c'era un aumento del rischio. Anche i pazienti con 3 µg/min di albuminuria dimostravano un aumentato rischio cardiovascolare rispetto ai pazienti con una albuminuria pari a 1 µg/min. In altre parole il rischio cardiovascolare nel diabetico di tipo 2 aumenta rapidamente con l'aumentare dell'albuminuria ben prima della comparsa della microalbuminuria. Forse è il momento di abbandonare questo termine e di considerare l'albuminuria una variabile continua. Ogni aumento della stessa aumenta il rischio, mentre ogni riduzione dell'albuminuria si associa a una riduzione del rischio.

Conclusioni

La proteinuria gioca pertanto un ruolo patogenetico nella progressione della malattia renale nel diabete e nel determinare il rischio cardiovascolare. La riduzione della proteinuria

si associa sempre a un rallentamento del danno renale e a una migliore prognosi cardiovascolare. Questi dati confermano come la proteinuria (e l'albuminuria) sia da considerare un valido "end-point surrogato" per la stratificazione del rischio e la valutazione prognostica del paziente diabetico. Molte molecole sono in studio per il trattamento delle malattie renali proteinuriche e i prossimi anni sicuramente ci riserveranno buone novità in questo campo. Nel frattempo abbiamo sicuramente a disposizione molte armi per ridurre la proteinuria nel paziente diabetico: il buon controllo glicemico (possibilmente senza aumentare il rischio di ipoglicemie) come dimostrato anche dai dati dello studio ADVANCE, ACCORD e VADT, il buon controllo pressorio con adeguato uso dei farmaci inibenti il sistema renina angiotensina e il contemporaneo trattamento aggressivo di tutti i fattori di rischio cardiovascolare. In particolare, tutti i pazienti con albuminuria elevata dovrebbero essere trattati con statina con l'obiettivo di ridurre il colesterolo LDL al di sotto dei 100 mg/dl.

Bibliografia

1. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N et al. *Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study.* Lancet 2012;380:807-14.
2. Levey AS, Coresh J. *Chronic kidney disease.* Lancet 2012; 379:165-80.
3. Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y, Fukiyama K. *Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening.* Kidney Int 1996;49:800-5.
4. Ruggenenti P, Perna A, Mosconi L, Matalone M, Pisoni R, Gaspari F et al. *Proteinuria predicts end-stage renal failure in non-diabetic chronic nephropathies. The "Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia" (GISEN).* Kidney Int Suppl 1997;63:S54-7.
5. Parving HH, Hovind P, Rossing K, Andersen S. *Evolving strategies for renoprotection: diabetic nephropathy.* Curr Opin Nephrol Hypertens 2001;10:515-22.
6. Keane WF, Zhang Z, Lyle PA, Cooper ME, de Zeeuw D, Grunfeld JP et al. *Risk scores for predicting outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study.* Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:761-7.
7. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ et al. *Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy.* Am J Kidney Dis 2005;45:281-7.
8. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR; UKPDS Study Group. *Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74.* Diabetes 2006;55:1832-9.
9. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. *Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes.* J Clin Invest 2006;116:288-96.
10. Weil EJ, Lemley KV, Mason CC, Yee B, Jones LI, Blouch K et al. *Podocyte detachment and reduced glomerular capillary endothelial fenestration promote kidney disease in type 2 diabetic nephropathy.* Kidney Int 2012;82:1010-7.
11. Toyoda M, Najafian B, Kim Y, Caramori ML, Mauer M. *Podocyte detachment and reduced glomerular capillary endothelial fenestration in human type 1 diabetic nephropathy.* Diabetes 2007;56:2155-60.
12. Barnes JL, Gorin Y. *Myofibroblast differentiation during fibrosis: role of NAD(P)H oxidases.* Kidney Int 79:944-56.
13. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. *How does proteinuria cause progressive renal damage?* J Am Soc Nephrol 2006;17:2974-84.
14. Rudnicki M, Eder S, Perco P, Enrich J, Scheiber K, Koppelstätter C et al. *Gene expression profiles of human proximal tubular epithelial cells in proteinuric nephropathies.* Kidney Int 2007;71:325-35.
15. Group TG. *Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, nondiabetic nephropathy.* Lancet 1997;349:1857-63.
16. Ruggenenti P, Schieppati A, Remuzzi G. *Progression, remission, regression of chronic renal diseases.* Lancet 2001;357:1601-8.
17. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. *The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group.* N Engl J Med 1993; 329:1456-62.
18. Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G, Parving HH, Cooper ME, Keane WF et al. *Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial.* J Am Soc Nephrol 2007;18:1540-6.
19. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H, Gao P, Mancia G, Weber MA et al. *Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease.* J Am Soc Nephrol 2011;22(7):1353-64.
20. Agrawal V, Marinescu V, Agarwal M, McCullough PA. *Cardiovascular implications of proteinuria: an indicator of chronic kidney disease.* Nat Rev Cardiol 2009;6:301-11.
21. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S et al. *Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy.* Circulation 2004;110:921-7.
22. Hunsicker LG, Atkins RC, Lewis JB, Braden G, de Crespigny PJ, DeFerrari G et al. *Impact of irbesartan, blood pressure control, and proteinuria on renal outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial.* Kidney Int Suppl 2004:S99-101.
23. Dinneen SF, Gerstein HC. *The association of microalbuminuria and mortality in noninsulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature.* Arch Intern Med 1997; 157:1413-8.
24. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, et al. *Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes.* Circulation 2004;110:32-5.
25. Ruggenenti P, Porrini E, Motterlini N, Perna A, Ilieva AP, Iliev IP et al. *Measurable urinary albumin predicts cardiovascular risk among normoalbuminuric patients with type 2 diabetes.* J Am Soc Nephrol 2012;23:1717-24.