

# Statine nel paziente nefropatico e diabetico

## *Statins in the patient with chronic kidney disease and with diabetes mellitus*

Valentina Marchetti, Vincenzo Panichi

*Monaldi Arch Chest Dis 2011; 76: 55-59.*

*Nefrologia e Dialisi, Ospedale Versilia, Italia.*

*Corresponding author: Prof. Vincenzo Panichi; Nefrologia e Dialisi; Ospedale Versilia; Via Aurelia 335, Lido Camaiore, Lucca, Italy; Tel 05846057238; E-mail address: vpanichi@usl12.toscana.it*

### **Il rischio cardiovascolare nel paziente nefropatico**

Le complicanze cardiovascolari rappresentano la principale causa di mortalità e morbilità dei pazienti con malattia renale cronica che mostrano un graduale aumento del rischio cardiovascolare con la riduzione della funzione renale, fino a raggiungere, nelle fasi terminali di malattia, un rischio di mortalità fino a 30 volte maggiore rispetto alla popolazione generale di pari età e sesso [1-2].

La malattia renale cronica quale fattore di rischio cardiovascolare trova ragione nella presenza dei numerosi fattori di rischio "non tradizionali" propri della malattia renale, come l'anemia, le alterazioni del metabolismo minerale e l'infiammazione cronica; ma anche dell'elevata prevalenza nella popolazione nefropatica, dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolari, quali l'ipertensione arteriosa, il diabete e la dislipidemia [3].

Nella malattia renale cronica le alterazioni del profilo lipidico sono di frequente riscontro (prevalenza del 60%) e si caratterizzano per la presenza di elevati valori di trigliceridemia, bassi valori di colesterolo HDL ed elevati valori di LDL, in particolare delle particelle piccole e dense (sd-LDL) ed in forma ossidata (ox-LDL), quindi molto aterogene [4].

Tuttavia solo una piccola parte (circa 20%) dei pazienti nefropatici che presenta alterazioni lipidiche viene trattata con statine [5].

### **Ruolo protettivo delle statine**

Le statine, inibitori della idrossi-metil-glutaril-CoA reduttasi, sono il farmaco cardine nella gestione delle dislipidemie e si sono dimostrate

importante strumento in termini di protezione cardiovascolare.

Le evidenze scientifiche riguardo il ruolo delle statine nella riduzione della mortalità e morbilità cardiovascolare, sia in prevenzione primaria che secondaria [6-7], sono numerose ed hanno mostrato, nella popolazione generale, come vi sia una riduzione del rischio di eventi maggiori del 20% ogni mmol/l di riduzione del colesterolo LDL [8] e come l'uso di un trattamento "intensivo" con dosaggi elevati di statine, sia ancor più efficace nella riduzione della mortalità e morbilità cardiovascolare [9]. Queste evidenze rendono ragione del larghissimo utilizzo delle statine in tutto il mondo.

Tuttavia in nefrologia il contributo delle alterazioni del profilo lipidico all'aumentato rischio cardiovascolare è stato considerato "minore" rispetto ai noti e devastanti meccanismi di danno cardiovascolare tipici dell'uremia quali le calcificazioni vascolari, l'anemia, il sovraccarico idrico e lo stress ossidativo; per questo solo recentemente le statine stanno trovando spazio nei pazienti nefropatici.

Il largo impiego nella popolazione generale ha mostrato come le statine siano un farmaco sicuro in termini di tossicità renale o di rischio di accumulo del farmaco in IRC; tale aspetto ha sicuramente incoraggiato la comunità scientifica nefrologica ad eseguire studi clinici controllati e randomizzati sull'uso delle statine [10].

### **Importanza dell'intervento precoce**

Purtroppo i primi studi eseguiti, il 4D e l'AURORA, in cui sono state somministrate statine *versus* placebo nei pazienti emodializzati, quindi a maggior rischio cardiovascolare, non hanno evi-

denziato alcun beneficio in termini di riduzione del rischio cardiovascolare [11-12].

Il 4D prevedeva l'uso di atorvastatina nei pazienti con diabete mellito mentre nello studio AURORA veniva somministrata rosuvastatina; l'endpoint primario composito in entrambi i trial era la riduzione del rischio di morte cardiovascolare, di infarto del miocardio non fatale e di stroke non fatale.

L'interpretazione ormai accettata di questi inattesi risultati sta nel fatto che l'intervento terapeutico nei pazienti in End Stage Renal Disease sia un intervento troppo tardivo.

La malattia renale cronica si associa sempre alla malattia cardiovascolare e, sappiamo che solo un intervento precoce può aumentare le possibilità di successo nella prevenzione e nella cura delle malattie cardiovascolari.

Così come sta già avvenendo per altri fattori di rischio cardiovascolare, quali ad esempio le alterazioni del metabolismo calcio-fosforo, l'atteggiamento terapeutico si sta orientando verso interventi sempre più precoci, negli stadi iniziali della malattia renale cronica; fasi in cui le alterazioni fisiopatologiche dell'insufficienza renale sono già innescate ma non hanno ancora irreversibilmente danneggiato il sistema cardiovascolare.

### **Efficacia e tollerabilità delle statine nel paziente nefropatico e diabetico**

Alcune sottoanalisi di grandi studi di popolazione riguardo l'uso delle statine ha confermato la sicurezza di questi farmaci anche nei soggetti con disfunzione renale mostrando, seppure con analisi post-hoc, una buona efficacia nel controllo del profilo lipidico ed una capacità di ridurre il rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da malattia renale cronica.

Dalla sottoanalisi dello studio TNT, in cui veniva somministrata atorvastatina alla dose di 10 mg ed 80 mg in pazienti affetti da malattia coronarica, non solo non si è osservata una riduzione, attesa, del eGFR nei soggetti trattati, ma si è assistito ad un miglioramento dell'outcome renale, per di più, in modo dose dipendente [13].

L'atorvastatina si è dimostrata, inoltre, capace di ridurre il rischio cardiovascolare nella sottopopolazione con malattia renale cronica; come anche la pravastatina da una sotto analisi dello studio PPP, in cui la statina veniva somministrata a soggetti con o a rischio di coronaropatia, si è assistito ad una riduzione del rischio di eventi cardiaci.

Douglas *et al* hanno evidenziato ulteriori effetti benefici, in termini di riduzione della proteinuria, delle statine nei soggetti con proteinuria > 300 mg/die [14].

Queste ed altre evidenze hanno, quindi, dato spazio all'utilizzo delle statine nei pazienti affetti da malattia renale cronica.

Una metanalisi di Strippoli nel 2008 sull'uso delle statine a diversi dosaggi nella malattia renale cronica, in soggetti ad elevato rischio cardiovascolare, ha confermato l'efficacia della terapia

nel miglioramento del profilo lipidico, nella riduzione della proteinuria e del rischio di mortalità cardiovascolare (20%) in assenza di episodi di tossicità epatica o muscolare [15].

### **Effetti pleiotropici delle statine**

Le statine hanno, quindi, pari efficacia nel miglioramento del profilo lipidico nella popolazione affetta da malattia renale cronica rispetto alla popolazione non nefropatica; hanno dimostrato avere un'azione anti-proteinurica, sembrano migliorare l'outcome renale e sono in grado di ridurre il rischio cardiovascolare anche nella popolazione nefropatica.

È verosimile che tutto questo non passi solamente attraverso la riduzione della colesterolemia ma anche attraverso i numerosi effetti "pleiotropici" delle statine che sappiamo essere secondari all'inibizione della sintesi di isoprenoidi, importanti molecole coinvolte nella trasmissione di numerosi segnali intracellulari, con effetto anti-infiammatorio ed immunomodulatorio [16].

L'azione anti-infiammatoria, il miglioramento della funzione endoteliale, l'inibizione della proliferazione delle cellule muscolari lisce, l'effetto anti-ossidante ed inibente il reclutamento macrofagico endoteliale, delle statine sono alcune delle azioni coinvolte nella modulazione del rischio cardiovascolare e nella progressione della malattia renale cronica [17-18].

### **Tollerabilità renale della rosuvastatina**

Tra le varie statine in commercio, la rosuvastatina è riconosciuta tra le più potenti nel miglioramento del profilo lipidico come ben evidenziato nello studio STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across dose sto Rosuvastatin) dove la rosuvastatina si è dimostrata più efficace in termini di riduzione dei livelli di colesterolo totale, LDL, trigliceridi e di aumento del colesterolo-HDL della simvastatina, atorvastatina e pravastatina. Anche la riduzione dei livelli di PCR risulta più marcata in corso di terapia con rosuvastatina rispetto all'impiego delle altre statine [19].

Inoltre i dati dello studio JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) hanno confermato l'efficacia della rosuvastatina nella prevenzione primaria in pazienti anziani ad alto rischio cardiovascolare e con evidenza di infiammazione.

Anche nella popolazione affetta da malattia renale cronica la rosuvastatina sembra trovare un ruolo importante: da un'analisi secondaria dello studio JUPITER sulla sottopopolazione che presentava un eGFR < 60 ml/min, la rosuvastatina (20 mg/die) ha dimostrato associarsi ad una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori (IMA non fatale + ictus non fatale + ricovero per angina instabile + rivascolarizzazione + morte CV) del 45% ed una riduzione della mortalità

globale del 44% rispetto al gruppo che assumeva placebo in pazienti con valori basali di LDL < 130 mg/dl e PCR > 2 mg/l; senza registrare alcuna differenza significativa nell'incidenza di eventi avversi sia renali che muscolari o epatici nei due gruppi in esame [7].

La sicurezza nell'impiego della rosuvastatina fino al dosaggio massimo di 40 mg/die è confermata da vari studi clinici sia in termini di progressione della malattia renale che di comparsa di proteinuria.

Voce fuori dal coro sembrano essere i risultati, in corso di pubblicazione, dello studio PLANET I e II di confronto tra atorvastatina e rosuvastatina in cui quest'ultima non solo non mostra alcun effetto "nefroprotettivo" ma sembra addirittura peggiorare la funzione renale [20]. Lo studio PLANET (Prospective Evaluation of Proteinuria and Renal Function in Diabetic Patients with Progressive Renal Disease) è uno studio randomizzato in doppio cieco che vuole valutare l'effetto della rosuvastatina (10 o 40 mg/die) e dell'atorvastatina (80 mg/die) sulla proteinuria e sulla funzione renale in soggetti con malattia renale cronica diabetici (I) o non diabetici (II). Dopo 52 settimane di osservazione nei pazienti che assumevano atorvastatina si è osservata una riduzione della proteinuria del 15% nei diabetici e del 20% nei non diabetici a fronte di nessuna variazione nel gruppo in terapia con rosuvastatina. Nei soggetti diabetici, inoltre, si è assistito ad una maggior riduzione dell'eGFR in modo dose dipendente nei pazienti che assumevano rosuvastatina (4 ml/min nel gruppo trattato con 10 mg e 8 ml/min nel 40 mg/die) rispetto all'atorvastatina (1-2 ml/min).

I risultati dello studio PLANET di cui attendiamo con interesse la pubblicazione definitiva, mostrano quindi una importante differenza nell'azione di due farmaci appartenenti alla stessa categoria farmacologica; tali dati sono tuttavia in disaccordo con molte altri studi precedentemente pubblicati.

Lo studio METEOR (Measuring Effects on Intima-Media Thickness: an Evaluation of Rosuvastatin), in cui circa il 15% del gruppo di pazienti che assumeva rosuvastatina (40 mg/die) aveva un eGFR < 60 ml/min, nel gruppo trattato nei 2 anni di follow-up si è assistito ad una riduzione del eGFR di 3.8 ml/min rispetto ai 4.5 ml/min del gruppo [21]. Dati sovrapponibili in termini di sicurezza renale sono emersi anche dallo studio CORONA (Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial in Heart Failure) riguardo l'uso della rosuvastatina (10 mg/die) nello scompenso cardiaco e che comprendeva pazienti con eGFR < 60 ml/min (circa 57%): nessun peggioramento della funzione renale rispetto ai pazienti trattati con placebo è stato osservato [22].

Anche gli apparentemente allarmanti dati del GISSI -HF in cui si è evidenziato un raddoppio della creatinemia nei pazienti con scompenso cardiaco che assumevano rosuvastatina 40 mg/die del 3%; appaiono ridimensionati del fatto che tale evento ha dimostrato circa pari incidenza (2.7%) anche nel gruppo placebo [23].

Non solo la rosuvastatina, così come altre statine, non manifesta tossicità renale, ma sono sempre più numerose le evidenze che mostrano un'azione nefro-protettiva delle statine stesse sia in termini di rallentamento della progressione della malattia renale che di riduzione della proteinuria.

In oltre 6000 pazienti che hanno ricevuto rosuvastatina 10-40 mg per oltre 3.8 anni, nel ambito del "Rosuvastatin clinical development program", la funzionalità renale è stata mantenuta o ha mostrato un miglioramento (da 1 a 5 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) anche nei pazienti a rischio di patologia renale progressiva, come gli anziani, pazienti con diabete di tipo II, ipertesi o con disfunzione renale o proteinuria preesistente [24].

Da un Update di Shepard [25] sulla sicurezza della rosuvastatina nella popolazione generale (16876 pazienti trattati con rosuvastatina 5-40 mg/die), la funzione renale ha mostrato una tendenza al miglioramento anche in questo caso in tutti i pazienti esaminati, senza che si registrassero eventi avversi renali, epatici o muscolari in nessuno dei sottogruppi analizzati (diabetici, ipertesi, malattia cardiovascolare, disfunzione renale e epatica), confermando così i dati del 2006 di Vidt [26] sugli effetti della rosuvastatina dopo solo 6-8 settimane di terapia che evidenziava un aumento statisticamente significativo dell'eGFR per tutte le dosi di rosuvastatina (da 5-40 mg/die).

A seguito del riscontro di dipstick-proteinuria in alcuni pazienti che assumevano 80 mg/die di rosuvastatina in studi di fase III, l'effetto di nefroprotezione della statina è stato oggetto di controversie.

Studi successivi hanno poi confutato questa ipotesi evidenziando che tale proteinuria è di solito transitoria e non associata con un peggioramento, nel lungo periodo, della funzione renale.

Sempre dai dati elaborati dal "Rosuvastatin clinical development program", inoltre, il riscontro di proteinuria, valutata tramite dipstick e definita come assente, tracce, +1-+4, si è dimostrato simile al momento dell'arruolamento e alla fine dello studio sia nei pazienti che ricevevano rosuvastatina 5-40 mg/die, che in coloro che assumevano altre statine o placebo. Allo stesso modo la percentuale di pazienti che hanno sviluppato proteinuria (da tracce ad almeno +2) era simile nel gruppo trattato e nel gruppo controllo [24].

L'analisi elettroforetica delle proteine urinarie di pazienti in terapia con rosuvastatina ha evidenziato la presenza di proteine a basso peso molecolare, quali la  $\alpha_1$ -microglobulina, ad indicare una provenienza tubulare e non glomerulare della proteinuria. Non è, invece, stata riscontrata l'escrezione di proteine quali l'albumina o le immunoglobuline di tipo G, markers di danno glomerulare [10]. Questo dato riveste un ruolo fondamentale per il nefrologo in quanto solo la proteinuria di origine glomerulare indica danno renale potenzialmente progressivo.

Come già accennato, l'inibizione della HMG-CoA redattasi risulta in una deplezione di mevalonato e dei suoi metabolici, quali gli isoprenoidi

pirofosfati necessari per le modificazioni post-trascrizionali di molte proteine cellulari tra cui le proteine G di membrana, coinvolte nei processi di endocitosi.

Studi su linee cellulari che presentano le caratteristiche delle cellule del tubulo prossimale (cellule renali di Opossum- OK) hanno evidenziato come le statine, attraverso la ridotta prenilazione di una o più proteine di membrana legate al GTP, siano in grado di inibire il riassorbimento tubulare di albumina e  $\beta$ 2-microglobulina e come il grado di riduzione dell'uptake proteico sia legato al grado di inibizione dell'HMG-CoA redattasi, senza alcun effetto citotossico [27]. Questi dati hanno trovato conferma anche in studi su cellule tubulari umane che, incubate con tre diverse statine (rosuvastatina, simvastatina e pravastatina), mostravano inibizione dell'endocitosi proteica in modo concentrazione dipendente. Anche in questo caso l'aggiunta di mevalonato, un prodotto della HMG-CoA redattasi, era in grado di prevenire l'inibizione [28].

Sembra quindi plausibile che la comparsa di proteinuria in alcuni pazienti che assumono statine sia conseguente ad una inibizione dell'endocitosi proteica tubulare; meccanismo che potrebbe anche essere alla base dei benefici effetti renali che la statine sembrano avere dato che l'eccessivo riassorbimento proteico innesca risposte pro-infiammatorie e pro-fibrotiche tubulari.

**In conclusione**, la malattia renale cronica è gravata da una enorme mortalità e morbilità cardiovascolare. Le statine mostrano un ruolo protettivo solo se impiegate nelle fasi precoci dell'insufficienza renale. La rosuvastatina ha mostrato buona tollerabilità renale in molti studi pubblicati. In attesa della lettura dei dati definiti degli studi Planet si raccomanda prudenza dell'utilizzo di alte dosi di rosuvastatina (40 mg al die) nei pazienti con insufficienza renale avanzata.

*Parole chiave: statine, nefropatia, rosuvastatina.*

### Bibliografia

1. Go AS *et al.* Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004 Sep 23; 351(13): 1296-305.
2. Parfey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1606-1615.
3. Menon V *et al.* Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005 Oct; 68(4): 1413-1418.
4. Keech A *et al.* Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008 Jan 12; 371(9607): 117-125.
5. De Nicola L *et al.* Global approach to cardiovascular risk in chronic kidney disease: reality and opportunities for intervention. *Kid Int* 2006 Feb; 69(3): 538-45).
6. Sever PS *et al.*, on behalf of the ASCOT investigators: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in Hypertensive patients who have average of lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158.
7. Ridker PM *et al.* Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-2207.
8. Law MR *et al.* Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; Jun 28; 326(7404): 1423.
9. Cannon CP *et al.* meta-analysis of cardiovascular outcomes trias comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006 Aug 1; 48(3): 438-44.
10. Kostapanos MS *et al.* Rosuvastatin-associated adverse effects and drug-drug interactions in the clinical setting of dyslipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010; 10(1): 11-28.
11. Krane V *et al.* Effect of atorvastatin on inflammation and outcome in patients with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis. *Kidney Int* 2008 Dec; 74(11): 1461-1467.
12. Fellstrom B *et al.* Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009 Apr 2; 360(14): 1395-1407.
13. Shepherd J *et al.* Effect of Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin on Renal Function in Patients with Coronary Heart Disease: The Treating to New Targets (TNT) Study. *CJASN* 2007 Nov; 2(6): 1131-1139.
14. Douglas K *et al.* Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med* 2006 Jul 18; 145(2): 117-24.
15. Strippoli GFM *et al.* Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ* 2008; 336: 645.
16. Blum A *et al.* The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation, immunomodulation and thrombogenesis. *Atherosclerosis* 2009 Apr; 203: 325-330.
17. Liao JK *et al.* Effects of statins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibition beyond low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 2005. Sep 5; 96(5A): 24F-33F.
18. Campese VM *et al.* Are 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors renoprotective?. *J Am Soc Nephrol* 2005 Mar; 16 Suppl 1: S11-7.
19. Jones PH *et al.* Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR\* Trial). *Am J Cardiol* 2003 Jul 15; 92(2): 152-60/201.
20. EDTA Congress; June 27, 2010; Munich, Germany.
21. Crouse JR 3rd *et al.* Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA* 2007 Mar 28; 297(12): 1344-53.
22. Kjekshus J *et al.* Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007 Nov 29; 357(22): 2248-61. T
23. Tavazzi L *et al.*, on behalf of the GISSI-HF Investigators: Effects of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1231-1239.
24. Vidt DG *et al.* Rosuvastatin-induced arrest in progression of renal disease. *Cardiology* 2004; 102(1): 52-60.

25. Shepherd J *et al.* Safety of rosuvastatin: update on 16,876 rosuvastatin-treated patients in a multinational clinical trial program. *Cardiology* 2007; 107(4): 433-43.
26. Vidt DG *et al.* Effect of short-term rosuvastatin treatment on estimated glomerular filtration rate. *Am J Cardiol* 2006 Jun 1; 97(11): 1602-6.
27. Sidaway JE *et al.* Inhibitors of 3-hydroxy- 3-methylglutaryl-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in opossum kidney cells. *J Am Soc Nephrol* 2004 sep; 15(9): 2258-2265.
28. Verhulst A *et al.* Inhibitors of HMG-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in human kidney proximal tubular cells. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2249-2257.