

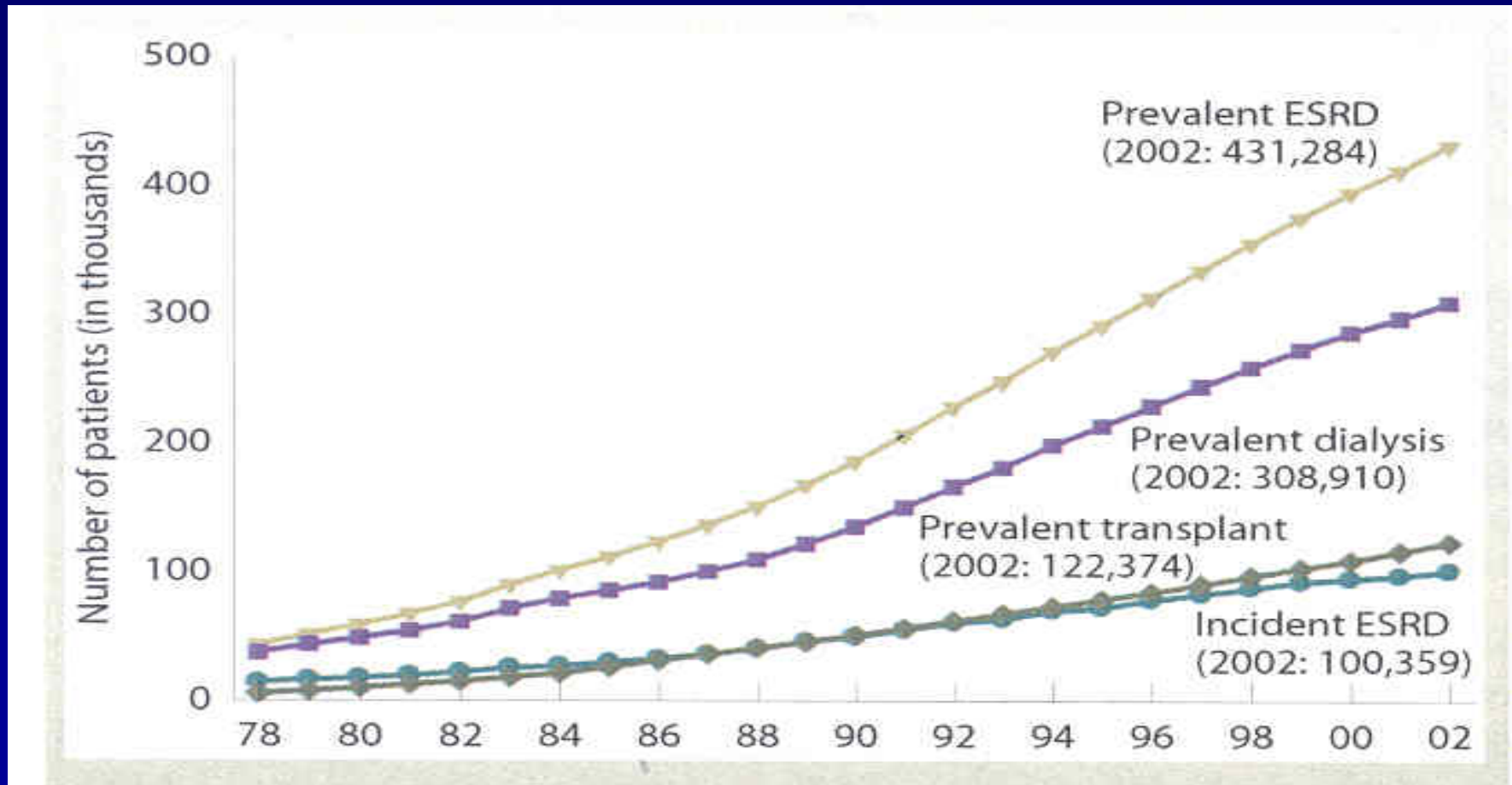


Danno renale e rischio cardiovascolare

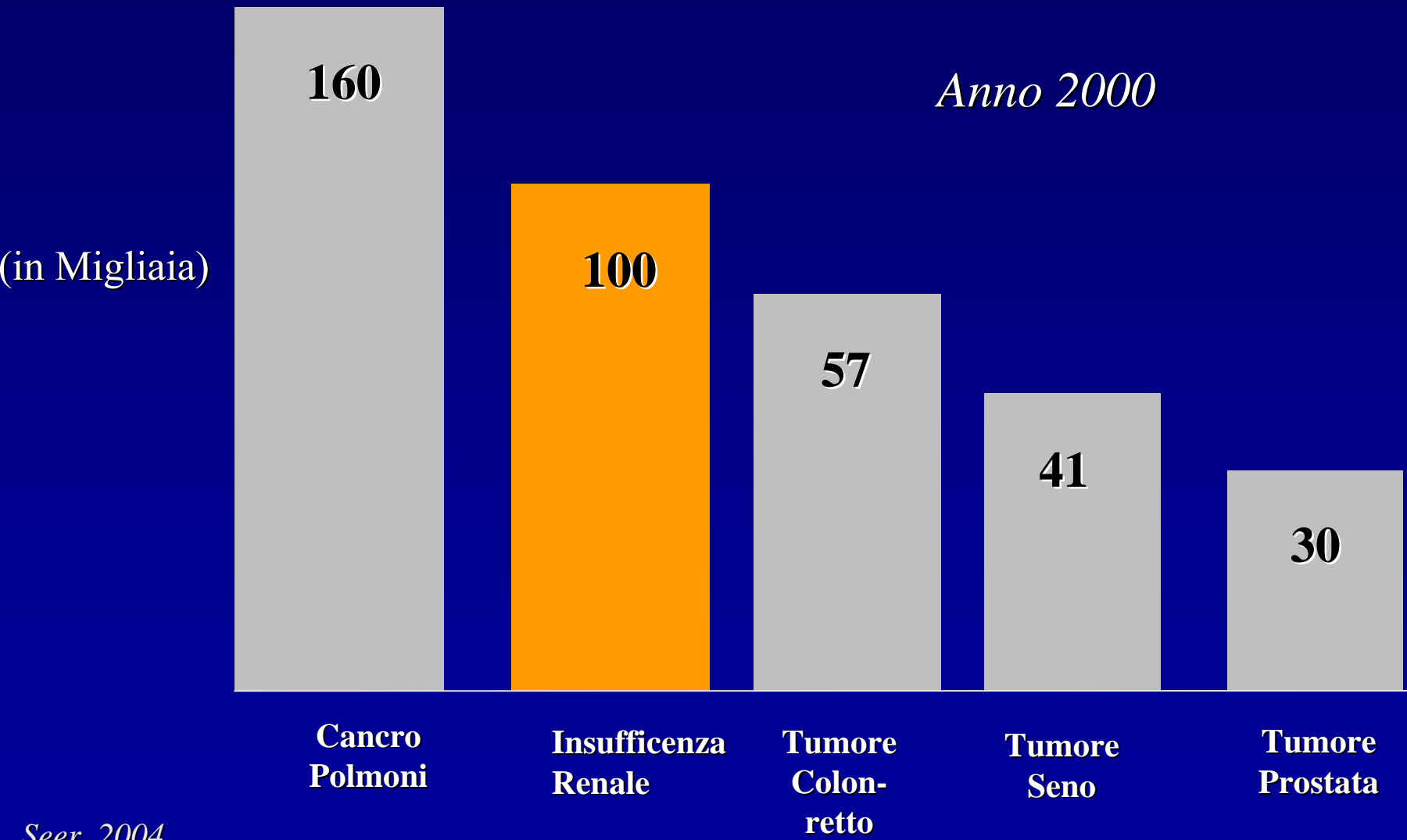
Gianni Casella
UO di Cardiologia
Ospedale Maggiore
Bologna



La prevalenza dell'insufficienza renale severa è in aumento!



Confronto tra decessi per Insufficienza Renale e per Cancro negli USA



Seer, 2004

Prevalenza dell'Insufficienza Renale negli USA



National Kidney
Disease Education Program

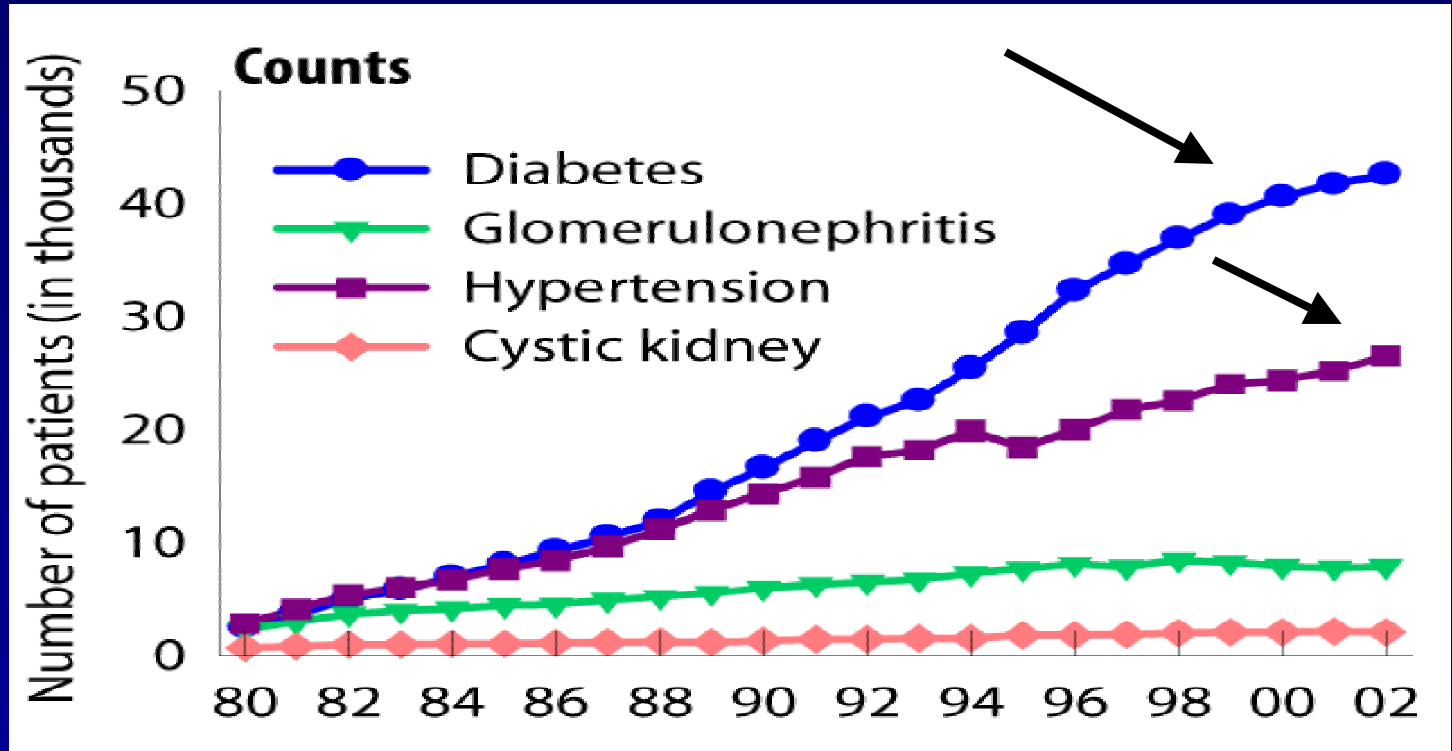
GFR (mL/min/1.73 m ²)	59-30	29-15
Numero di Persone	7.7 Milioni	360.000

Circa 8 milioni di Americani hanno una GFR <60 mL/min/1.73 m². Più di 11 milioni hanno una GFR > 60, ma con microalbuminuria persistente

Principali cause dell'Insufficienza Renale



National Kidney
Disease Education Program



Definizione di Insufficienza Renale Cronica

Alterazione strutturale o funzionale dei reni di durata ≥ 3 mesi e manifestata da:

1. **Danno renale**, con o senza riduzione della GFR, e definito da
 - alterazioni patologiche
 - **markers di danno renale** incluse alterazioni degli esami di laboratorio (sierici o urinari) o dei test di immagine (eco, etc.)
2. **GFR < 60 ml/min/1.73 m²**, con o senza danno renale

Definizione di Insufficienza Renale Cronica

Stages of Chronic Kidney Disease

Stage	Description	GFR ml/min/1.73 m ²
1	Kidney damage with normal or ↑ GFR	≥ 90
2	Kidney damage with mild ↓ GFR	60-89
3	Moderate ↓ GFR	30-59
4	Severe ↓ GFR	15-29
5	Kidney Failure	< 15 or dialysis

Indici di danno renale

- Incremento della creatinina sierica
- Riduzione della GFR stimata
- Presenza di albuminuria, inclusa la microalbuminuria

Table 1
Serum Creatinine Corresponding to
an eGFR of 60 mL/min/1.73 m²

Age (y)	European American		African American	
	Men	Women	Men	Women
30	1.47	1.13	1.73	1.34
40	1.39	1.08	1.65	1.27
50	1.34	1.03	1.58	1.22
60	1.30	1.00	1.53	1.18
70	1.26	0.97	1.49	1.15
80	1.23	0.95	1.46	1.12

Calculations in this table assume a weight of 72 kg and body surface area of 1.73 m². Units for serum creatinine are mg/dL (multiply by 88.4 μ mol/L = 1 mg/dL).

Reprinted with permission from the National Kidney Foundation.¹

Stima della GFR sulla creatinina

- Clearance della creatinina endogena:
 - $U \text{ creat.} \times V / P \text{ creat.} \times (1.73/\text{superficie corporea})$

- Formula di Cockcroft/Gault

- $\text{♂}(140\text{-età}) \times \text{peso (Kg)}/72 \times \text{creat. (mg/dl)}$
- $\text{♀}(140\text{-età}) \times \text{peso (Kg)}/72 \times \text{creat. (mg/dl)} \times 0.85$

- Formula MDRD

- $(186.63 \times \text{creatinina}) \times \text{età}; \text{♀}$ moltiplicare per 0.742

http://www.nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/mdrd.htm

Chi dobbiamo valutare?

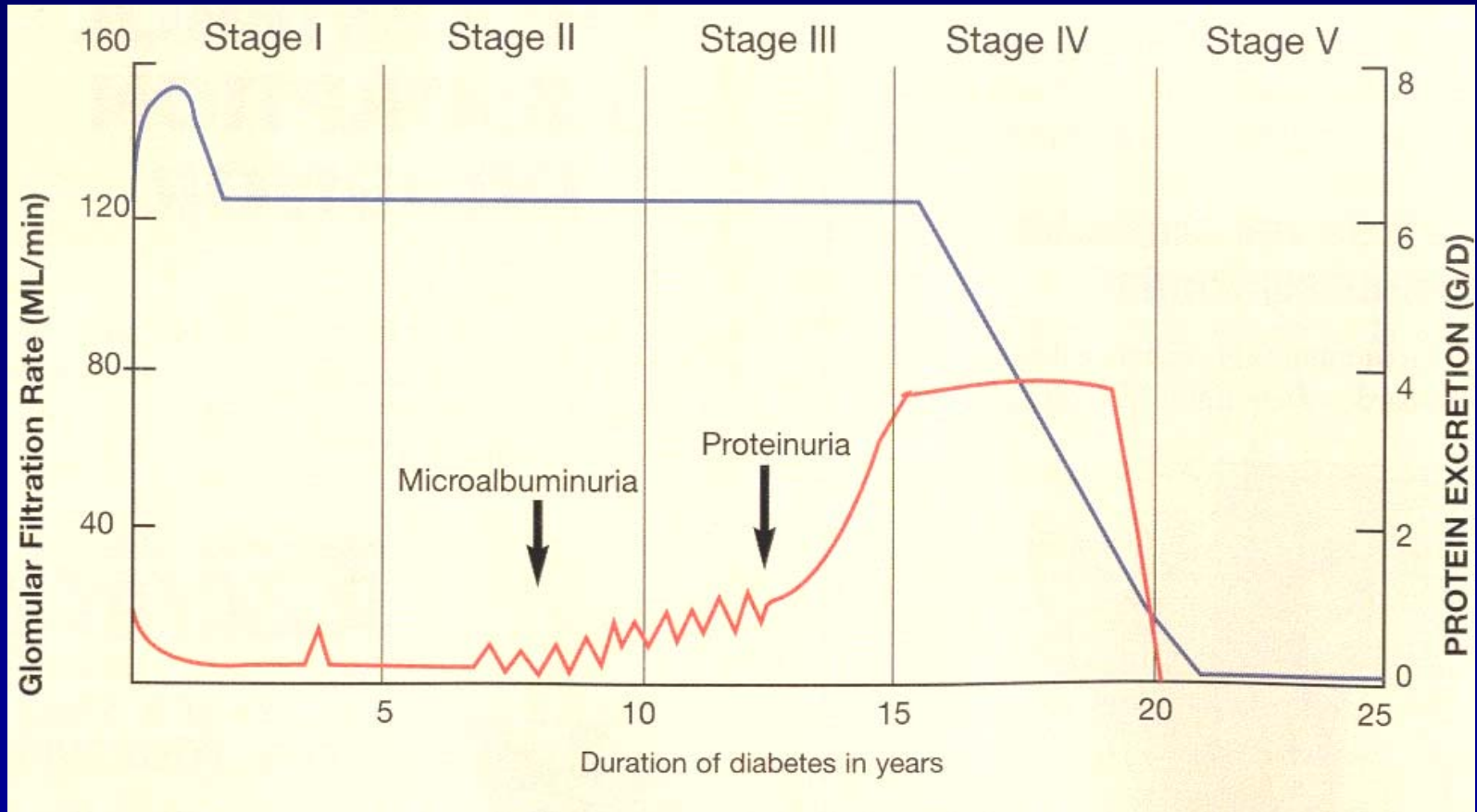


National Kidney
Disease Education
Program

Misurazioni periodiche della funzione renale
per:

- Diabete
- Ipertensione
- Familiarità per insufficienza renale

Nefropatia Diabetica



Microalbuminuria: 30-300 mg/d (20-200 ug/min)

Macroalbuminuria: > 300 mg/d (> 200 ug/min)

Screening per la Nefropatia Diabetica

Test	When	Normal Range
Blood Pressure	Each office visit	<130/80 mm/Hg
Urinary Albumin	<ul style="list-style-type: none">Type 1: Annually, 5-years post-diagnosis	<30 mg/day
	<ul style="list-style-type: none">Type 2: Annually beginning at diagnosis	<20 µg/min <30 mg/g creatinine

Escrezione urinaria delle proteine nell'adulto

	Urine Collection Method	Normal	Microalbuminuria	Albuminuria or Clinical Proteinuria
Total Protein	24-Hour Excretion (varies with method)	<300 mg/day	NA	>300 mg/day
	Spot Urine Dipstick	<30 mg/dL	NA	>30 mg/dL
	Spot Urine Protein-to-Creatinine Ratio (varies with method)	<200 mg/g	NA	>200 mg/g
Albumin	24-Hour Excretion	<30 mg/day	30–300 mg/day	>300 mg/day
	Spot Urine Albumin-Specific Dipstick	<3 mg/dL	>3 mg/dL	NA
	Spot Urine Albumin-to-Creatinine Ratio (varies by gender ^a)	<17 mg/g (men) <25 mg/g (women)	17–250 mg/g (men) 25–355 mg/g (women)	>250 mg/g (men) >355 mg/g (women)

Raccomandazioni ADA (rapporto albumina-creatinina campione urine)

Microalbuminuria: 30 mg/g

Albuminuria: 300 mg/g

Importanza della Proteinuria nell'insufficienza renale cronica

Interpretazione	Spiegazione
Marker di danno renale	Spot urine albumin-to-creatinine ratio >30 mg/g or spot urine total protein-to-creatinine ratio >200 mg/g for >3 months defines CKD
Tipo di diagnosi di IRC	Spot urine total protein-to-creatinine ratio >500-1000 mg/g suggests diabetic kidney disease, glomerular diseases, or transplant glomerulopathy.
Fattore di rischio per eventi avversi	Higher proteinuria predicts faster progression of kidney disease and increased risk of CVD.
Identifica chi può trarre vantaggio dall'intervento	Strict blood pressure control and ACE inhibitors are more effective in slowing kidney disease progression in patients with higher baseline proteinuria.
Obiettivo surrogato o target per interventi	If validated, then lowering proteinuria would be a goal of therapy.

Il Duplice Significato della Proteinuria

- La proteinuria è il risultato di un danno della circolazione glomerulare
 - **Incremento della proteinuria (albuminuria) è associato ad un danno renale progressivo**
- Nella **popolazione generale, nei diabetici e negli ipertesi**, la proteinuria (albuminuria) è indice di un danno della circolazione sistemica
 - **La Proteinuria (albuminuria) è associata ad un incremento del rischio cardiovascolare**

L'insufficienza (o il danno) renale
cronico, di qualsiasi entità, peggiora la
prognosi dei cardiopatici

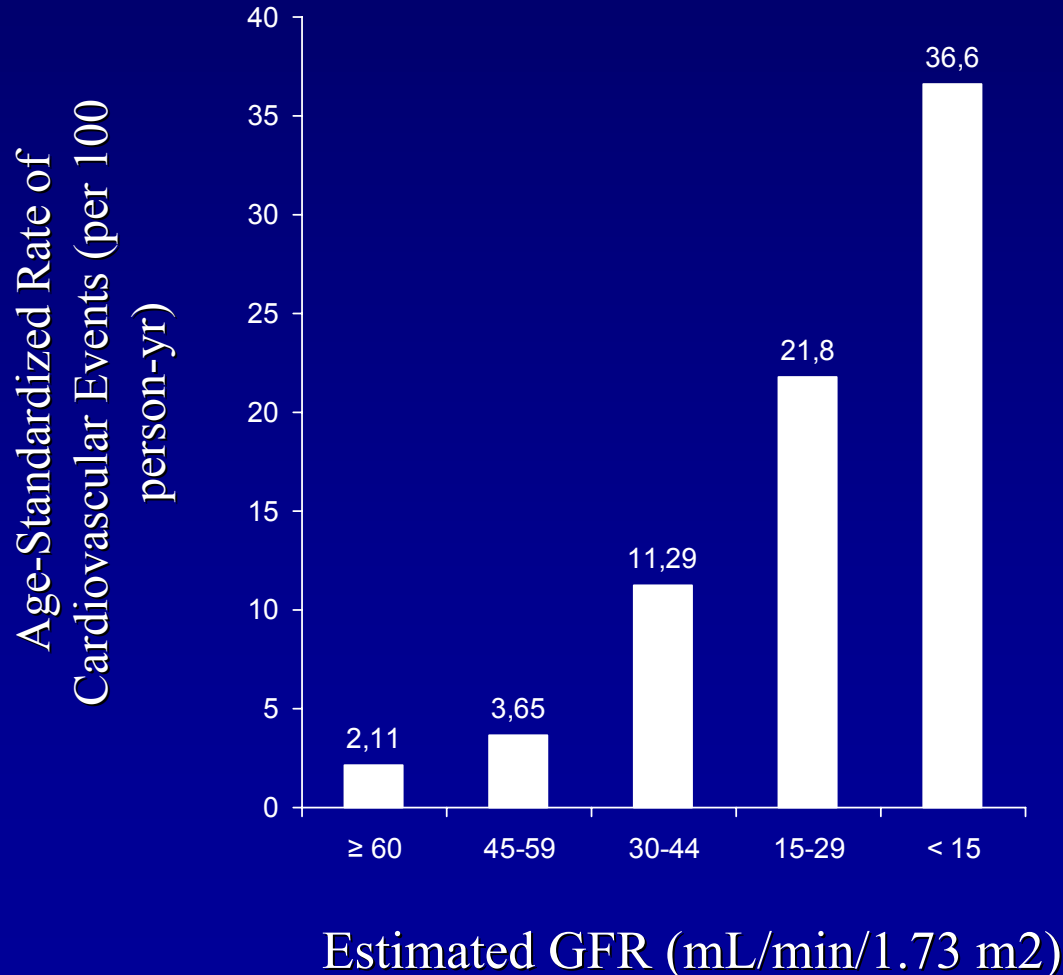


La prognosi dei pazienti con
insufficienza renale è strettamente
determinata dagli eventi cardiovascolari

Insufficienza renale ed eventi cardiovascolari

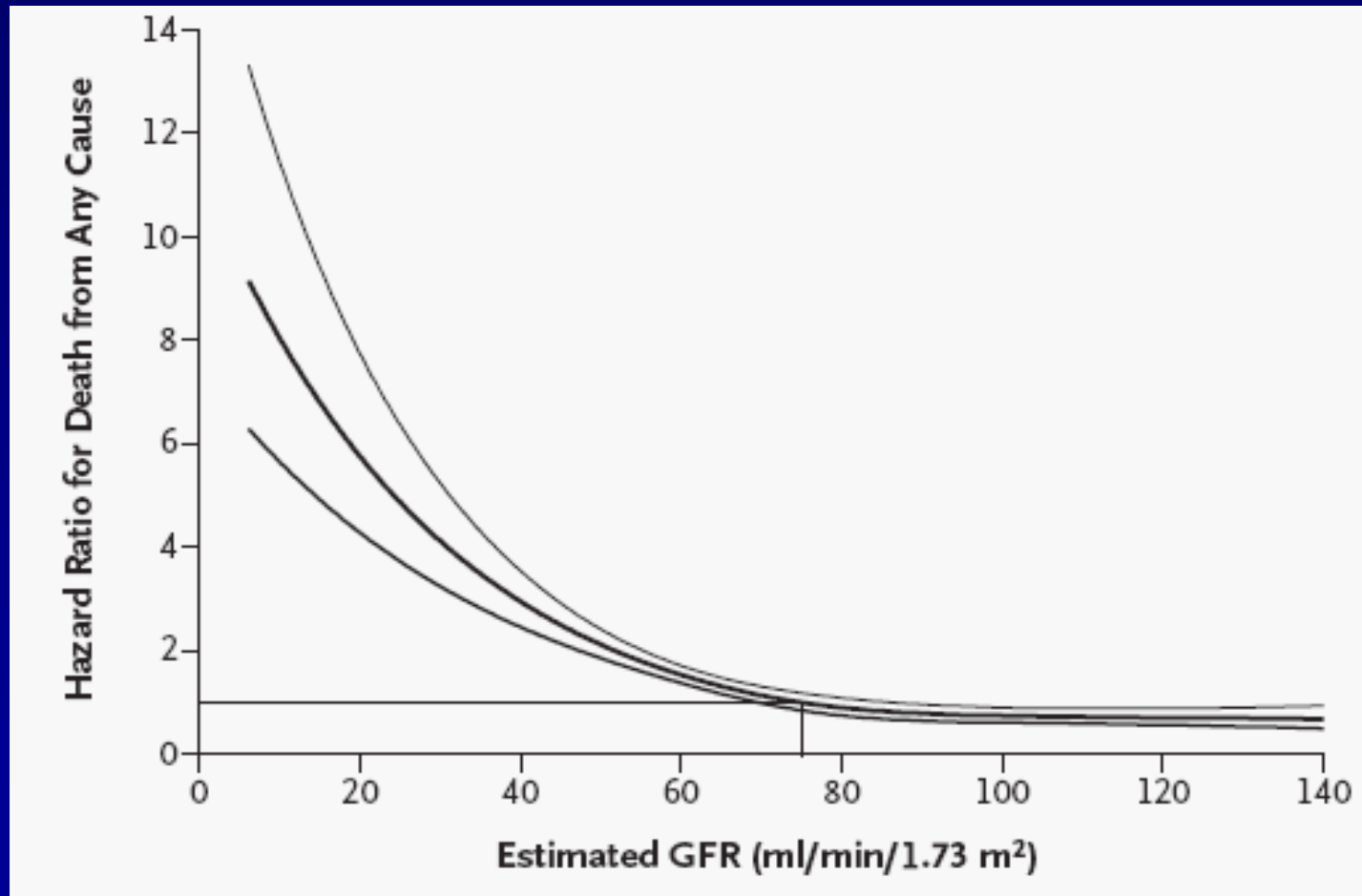
Go AS, et al. N Engl J Med 2004; 351: 1296-1305

1120295 adulti con misurazione della eGFR



Disfunzione renale e mortalità dopo l'IMA

The VALIANT study



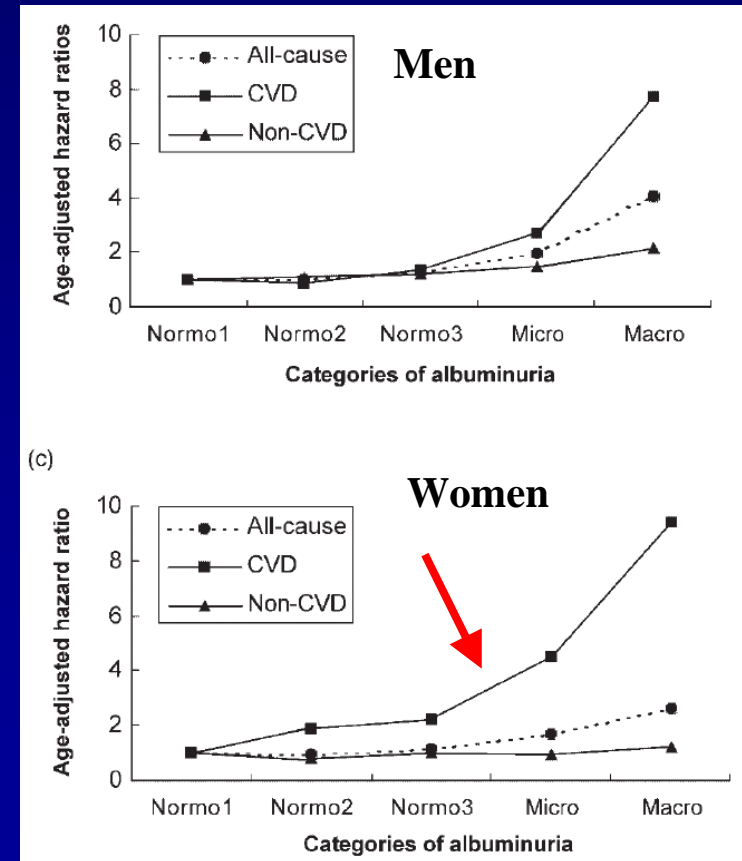
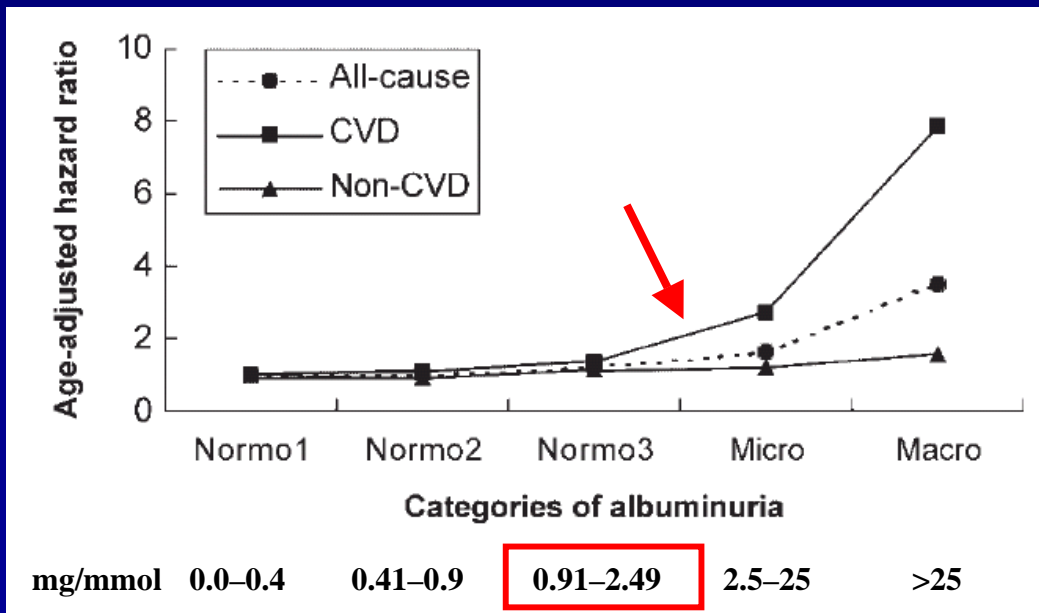
Valore predittivo dell'aumentata secrezione urinaria di albumina e della microalbuminuria

Patologia (prevalenza)	Associazione con eventi futuri	
	Cardiovascolari	Renali
T1-DM (5-50%)	++	+++
T2-DM (10-80%)	+++	++
HTN (5-40%)	+++	+
Popolazione Generale (??)	++	n/a

Microalbuminuria e mortalità totale o CV

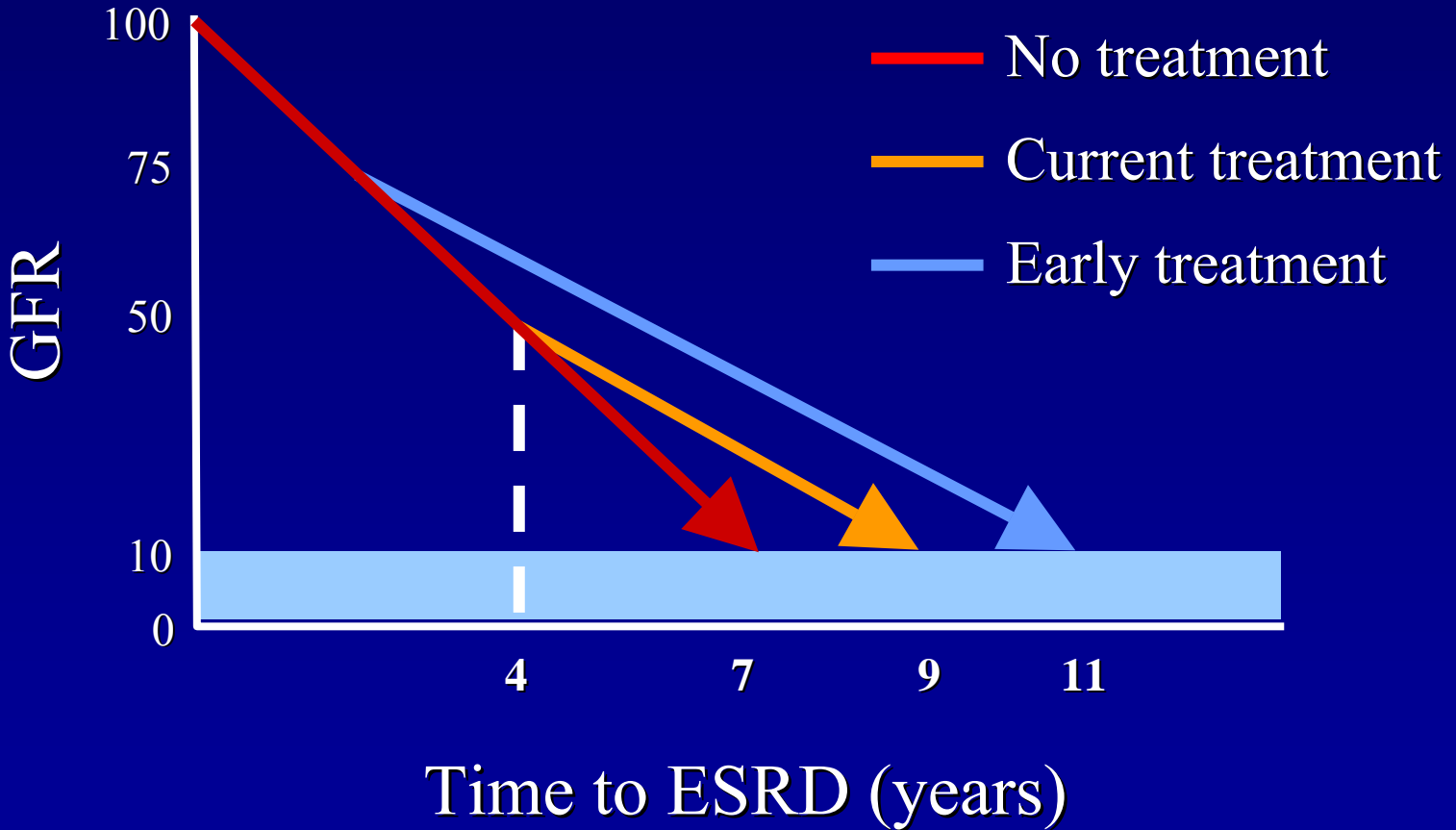
The EPIC-Norfolk population study 1993–2002 (n 20911)

P-value for risk trend of 0.001 for all-cause mortality, CVD mortality in men and women,



Nefropatia cronica

Diagnosi e Terapia Precoci fanno la Differenza!



Progressione della Nefropatia Cronica

Come prevenirla...

- Il Trattamento Glicemico Intensivo riduce la progressione della microalbuminuria nel diabete tipo 1
 - *DCCT, 1993*
- La terapia antipertensiva con ACE-inibitori riduce la proteinuria e la progressione del danno renale
 - *Giatras, et al., 1997*
 - *Psait, et al., 2000*
 - *Jafar, et al., 2001*
 - *Strippoli, et al 2005*

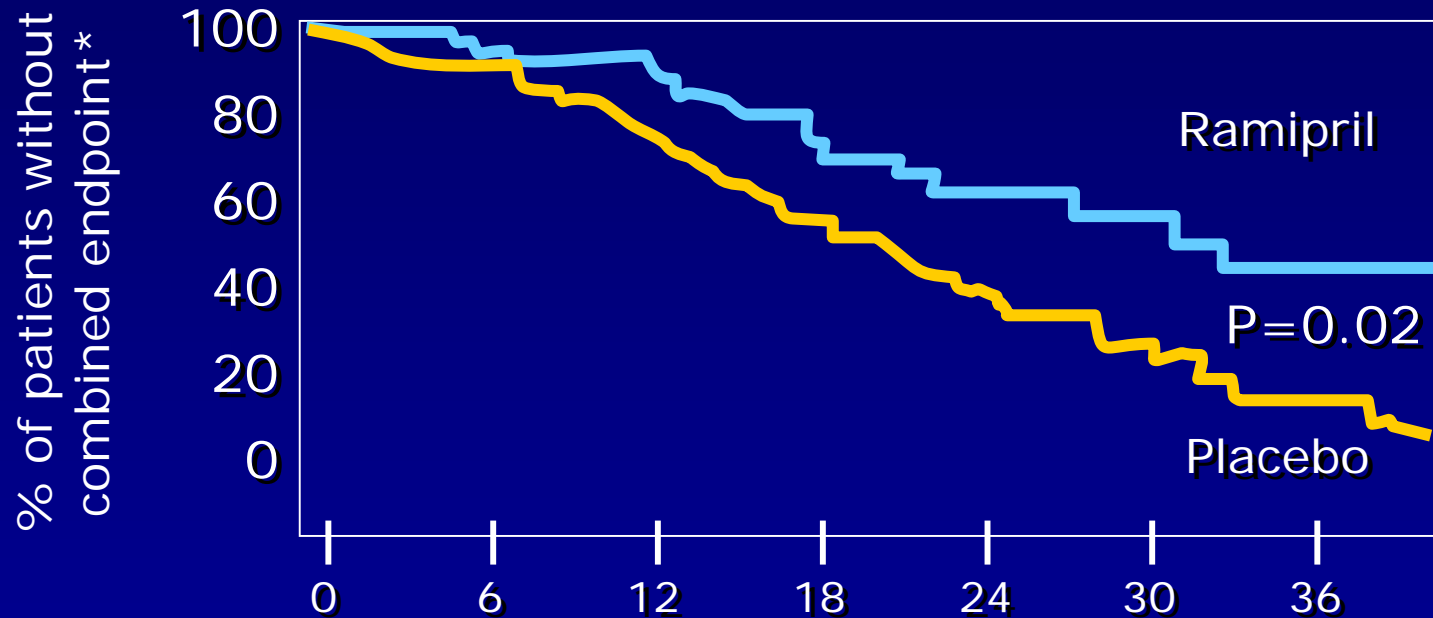
} **Metanalisi**
- La dieta a basso contenuto proteico riduce la progressione
 - *Fouque, et al., 1992*
 - *Pedrini, et al., 1996*
 - *Kasiske, et al., 1998*

} **Metanalisi**

Danno renale ed IRC

Come trattarlo?

ACE Inhibition in Proteinuric Non-Diabetic Nephropathy *The REIN Study*



	Baseline SBP	Δ SBP	Baseline DBP	Δ DBP
Ramipril	149.8	-5.8 mmHg	92.4	-4.2 mmHg
Placebo	148.0	-3.4 mmHg	91.3	-3.4 mmHg

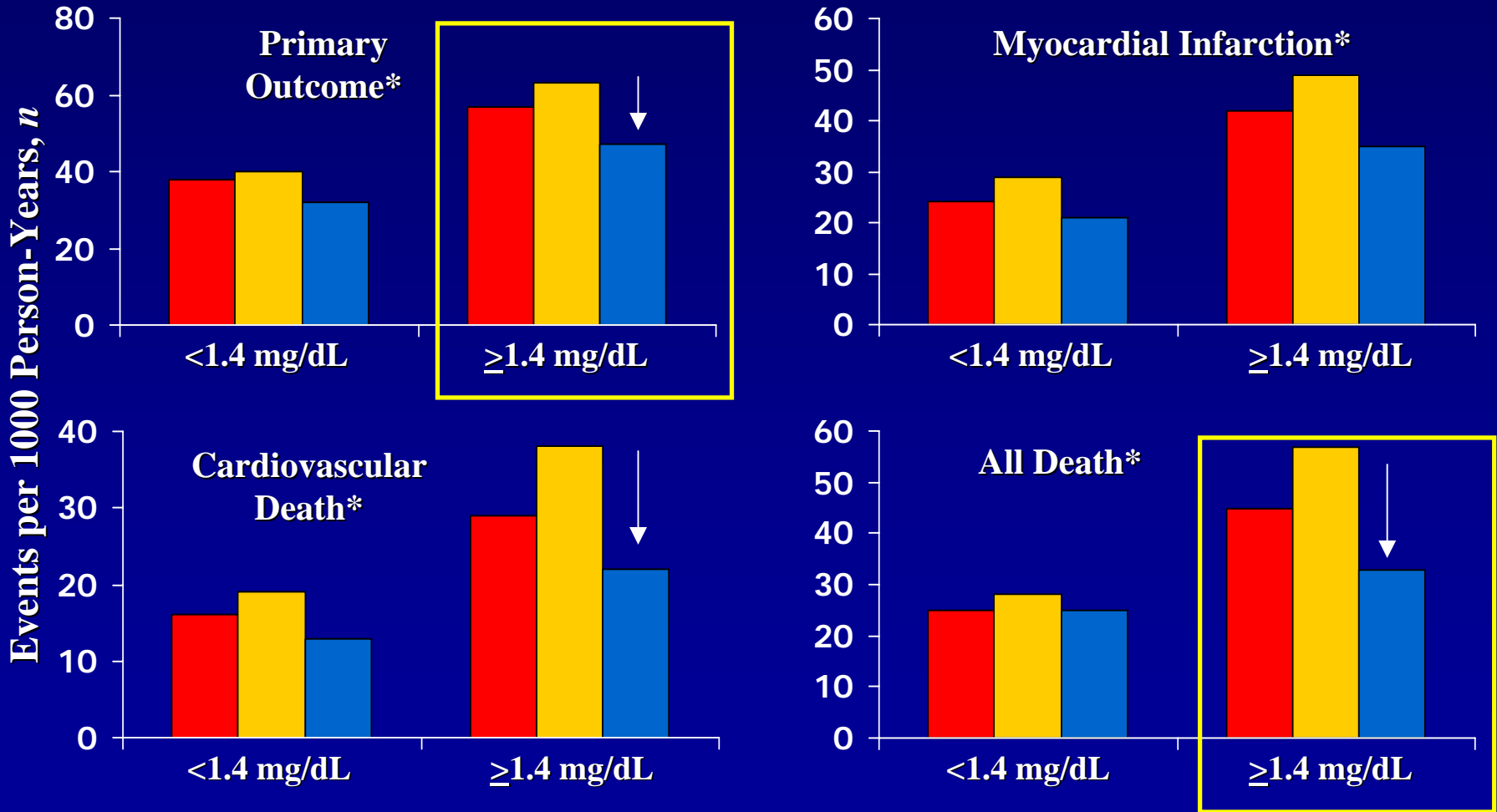
*Combined endpoint = doubling of baseline serum creatinine concentration or end stage renal failure

The GISEN Group. Lancet. 1997;349:1857–1863.

HOPE Trial:

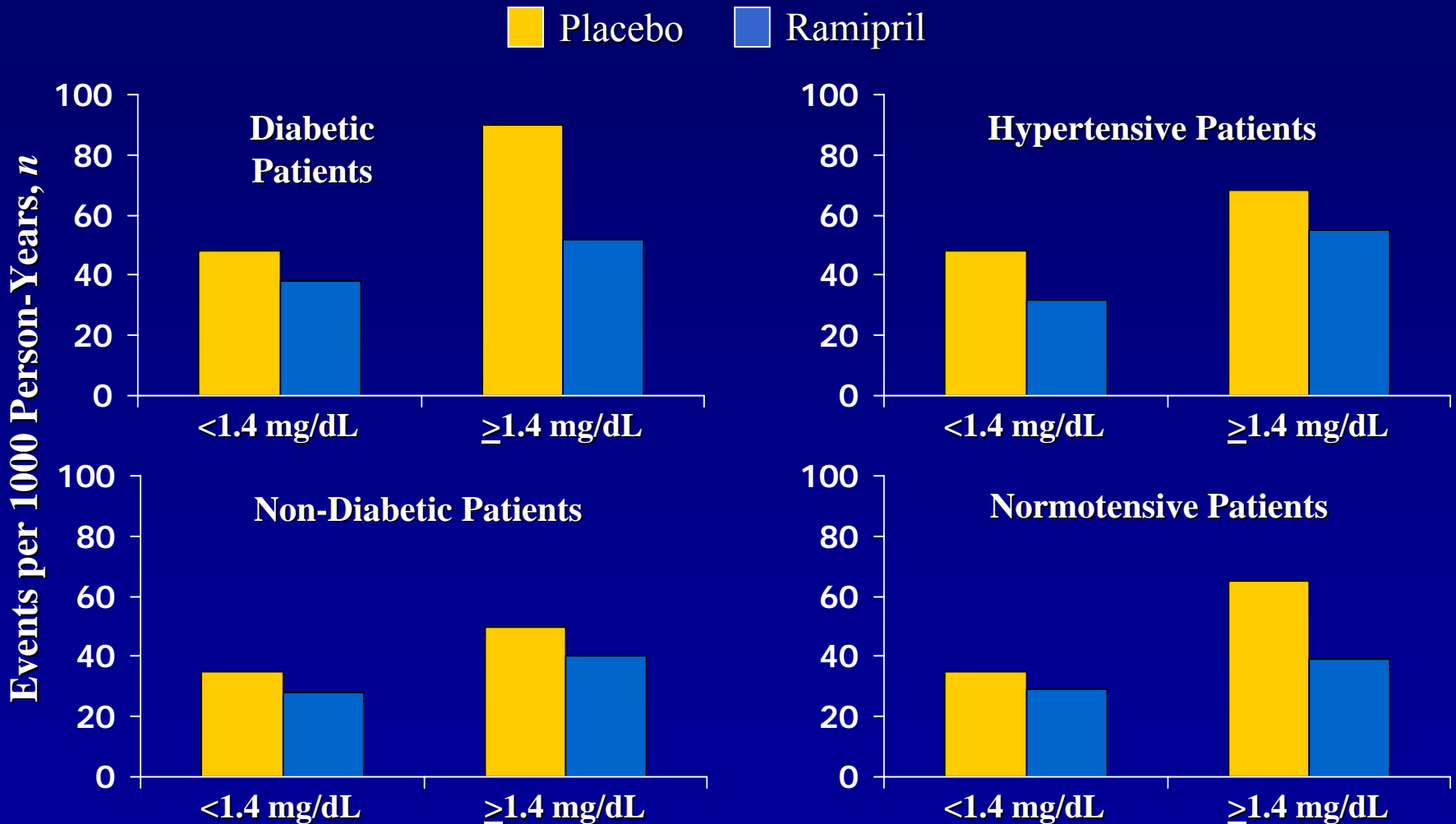
Eventi maggiori e Creatininemia

■ All Patients ■ Placebo ■ Ramipril



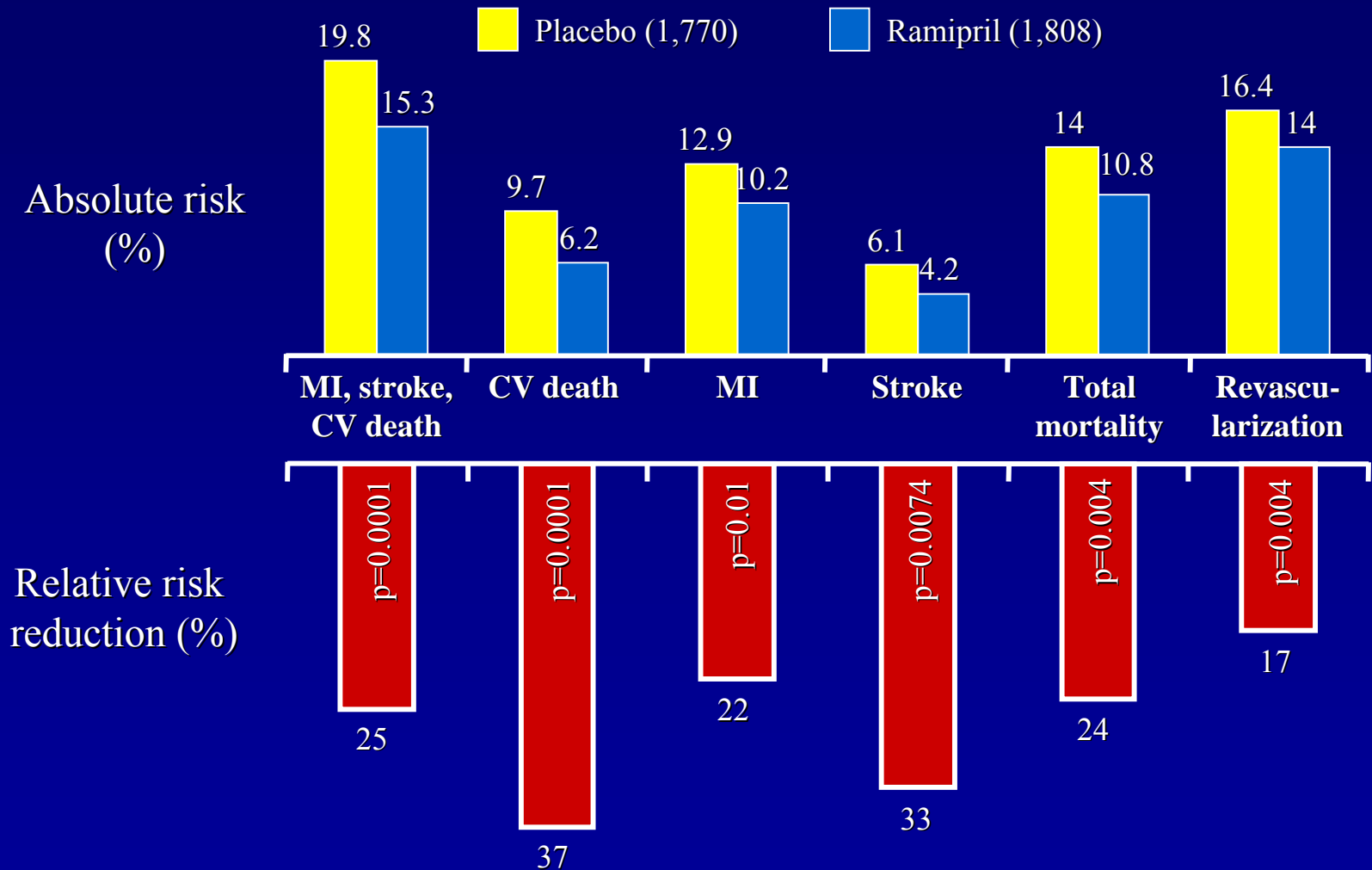
HOPE Trial:

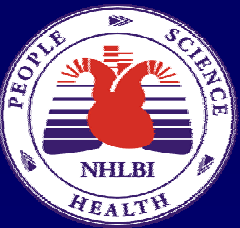
Eventi Maggiori e Creatininemia



MICRO-HOPE

Eventi maggiori nei diabetici tipo 2



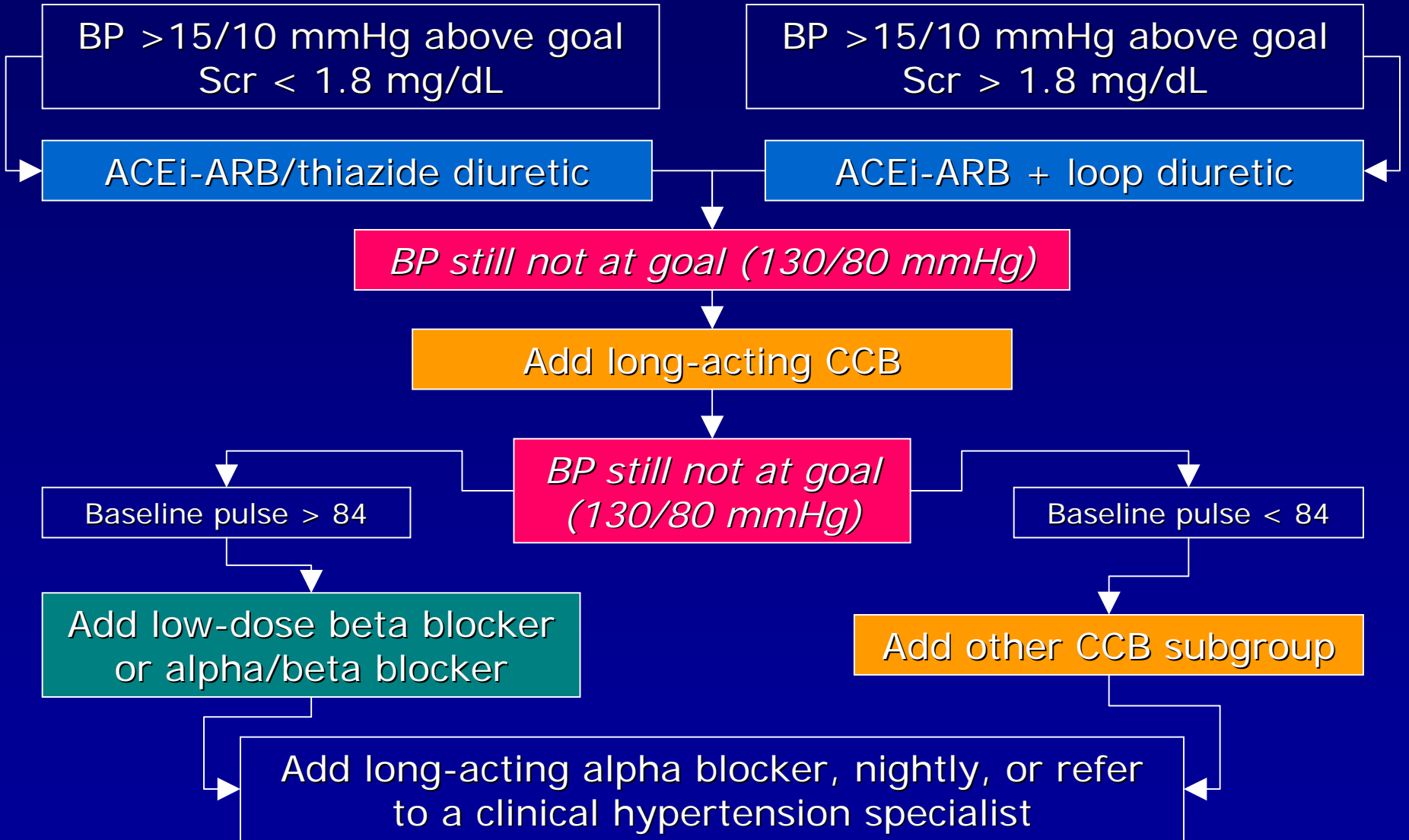


JNC-7: Compelling Indications for Individual Drug Classes



Compelling Indication	Initial Therapy Options	Clinical Trial Basis
Diabetes	THIAZ, BB, ACE, ARB, CCB	NKF-ADA Guideline, UKPDS, ALLHAT
Chronic kidney disease	ACEI, ARB	NKF Guideline, Captopril Trial, RENAAL, IDNT, REIN, AASK
Recurrent stroke prevention	THIAZ, ACEI	PROGRESS

Paradigm for Hypertension Management in Patients with CKD



Insufficienza Renale e Cardiopatia Ischemica

Punti chiave

Ruolo negativo nelle SCA

Diagnosi

ECG?

Troponina?

Nefropatia da contrasto

Terapia

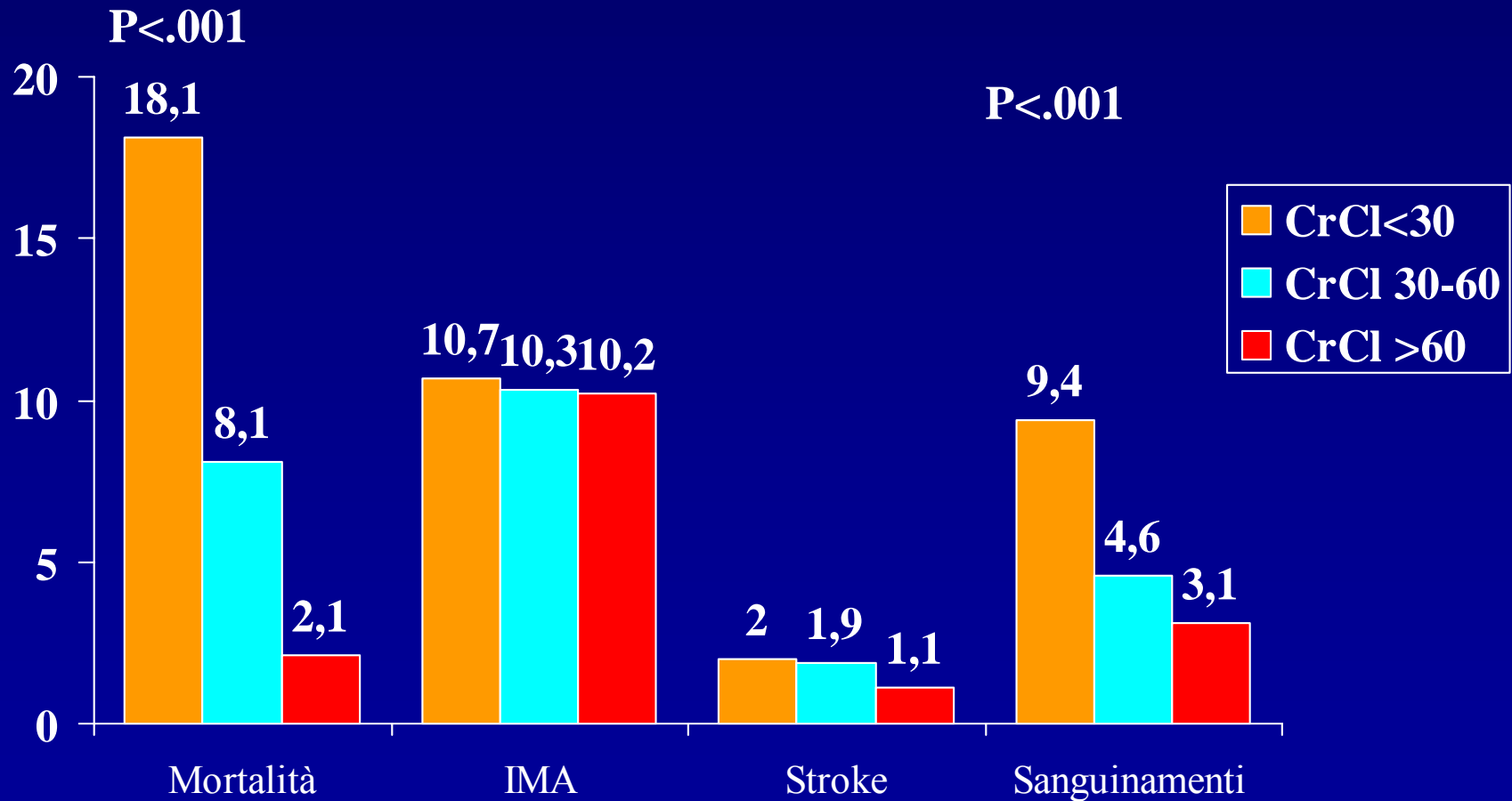
Sovradosaggio dei farmaci

Rivascolarizzazione

Cr-clearance ed eventi nello STE-MI

The GRACE registry

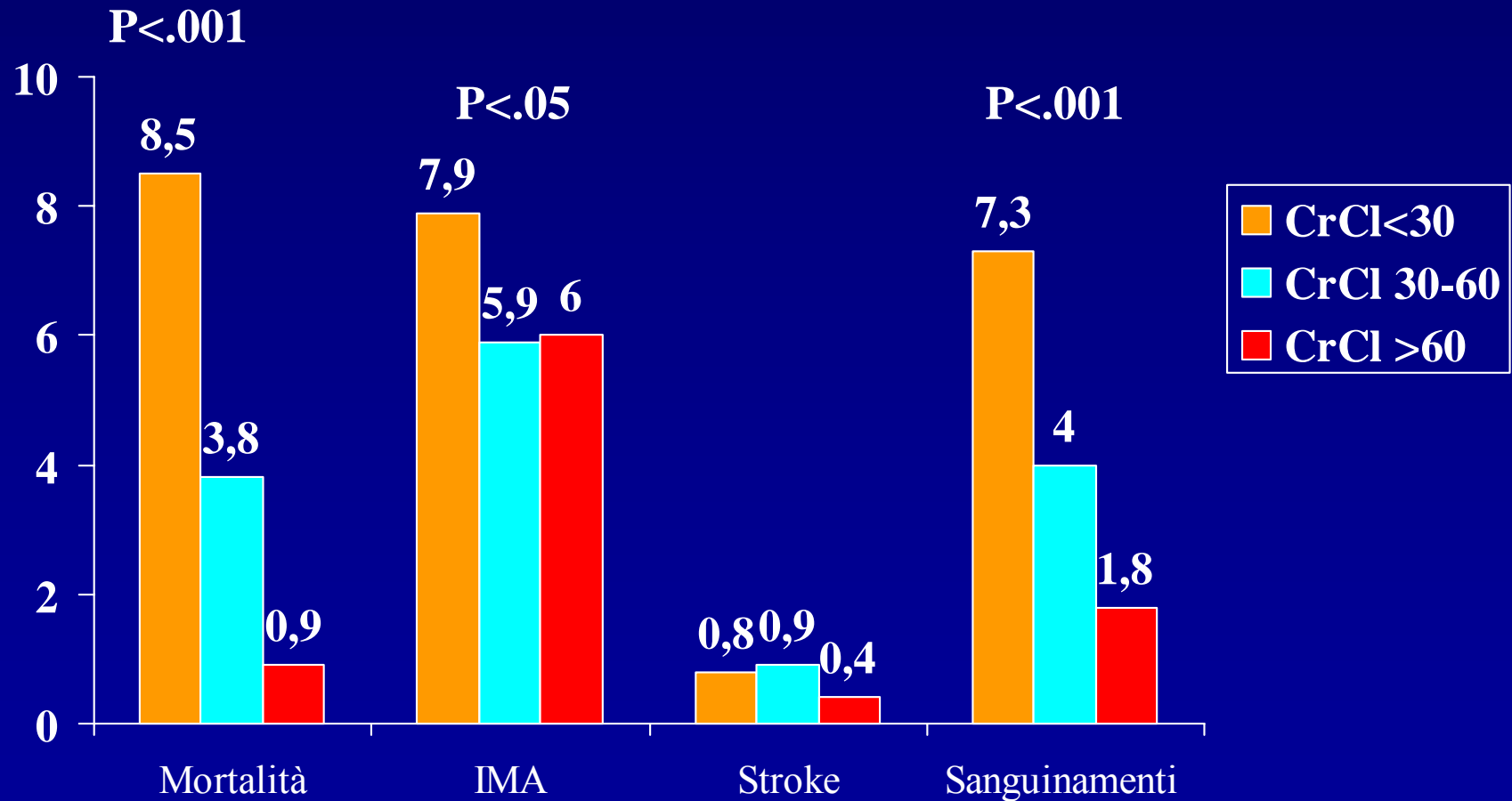
Eventi ospedalieri in 4716 pazienti



Cr-clearance ed eventi nello NSTE-MI

The GRACE registry

Eventi ospedalieri in 7058 pazienti



Predittori di morte a 2 anni dopo PCI nello NSTEMI

The CKMB and PCI study: 2860 pazienti consecutivi

Variable	Wald Chi square	Odds ratio	95% CI	p-value
Ejection fraction (continuous)	26.52	0.95*	0.93-0.97	<0.0001
Age (continuous)	23.48	1.06**	1.04-1.09	<0.0001
Glomerular filtration rate				
<45 ml	16.73	3.51	1.92-6.41	0.0004
45-59.9 ml	0.22	0.85	0.43-1.68	
60-74.9 ml	0.08	1.07	0.64-1.79	
≥75 ml		1		
PCI failure	8.30	2.60	1.36-4.99	0.004
Diabetes mellitus	5.54	1.67	1.09-2.56	0.02
Atrial Fibrillation	3.60	1.81	0.98-3.34	0.058
3 vessel-disease	2.96	1.48	0.95-2.31	0.09

Diagnosi di SCA

Ruolo della Troponina/CK nell'IRC

Troponina miglior indicatore diagnostico nell'IRC e nei dializzati

Superiore a mioglobina e CK

Sporadiche o persistenti elevazioni in pazienti asintomatici

Troponina/CK elevate nei pazienti in dialisi senza sintomi od ECG diagnostico per IMA

Falsi positivi?

Danno miocardico subclinico?

Ridotta clearance?

Ruolo prognostico importante delle elevazioni troponina/CK nei pazienti sintomatici

Ruolo controverso negli asintomatici

Nefropatia da Contrasto

Attuale incidenza <5%, IR severa <1%

↑ diabete, mieloma multiplo, disidratazione

↑ disfunzione renale, farmaci nefrotossici
(metformina, FANS)

Prevenzione e trattamento

Idratare il paziente prima e dopo PCI (1-2 ml/kg/hr)

Limitare il volume di contrasto (<140 ml)

Mezzi di contrasto a bassa osmolarità

N-Acetilcisteina?

Controllare funzione renale post-procedura

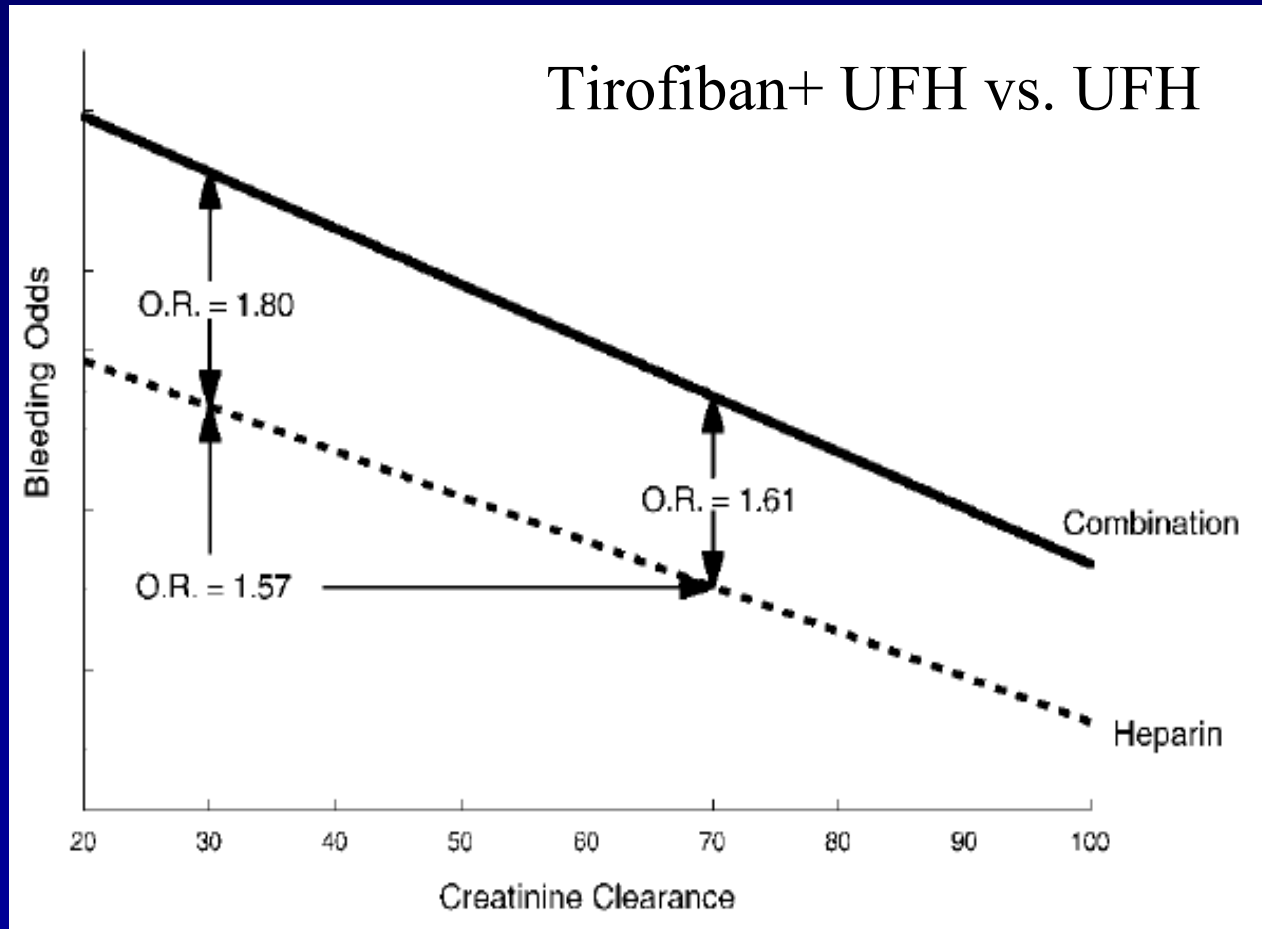
Variables associated with CIN after PCI in patients without renal failure

Dangas G et al Am J Cardiol 2005

Variable	O R	p
Older age	1.03 (1.02-1.04)	< 0.0001
Diabetes	1.61 (1.21-2.16)	<0.0001
Peri-procedural hypotension	2.20 (1.63-2.97)	< 0.0001
Baseline hematocrit	0.95 (0.93-0.97)	< 0.0001
Pulmonary edema on presentation	2.68 (1.49-4.81)	0.001
LVEF<40%	1.58 (1.24-2.01)	0.0002
total contrast volume	1.09 (1.03- 1.15)	0.003

Rischio emorragico e Cr-Clearance

Studio PRISM-PLUS



Eparina a basso peso molecolare e IRC

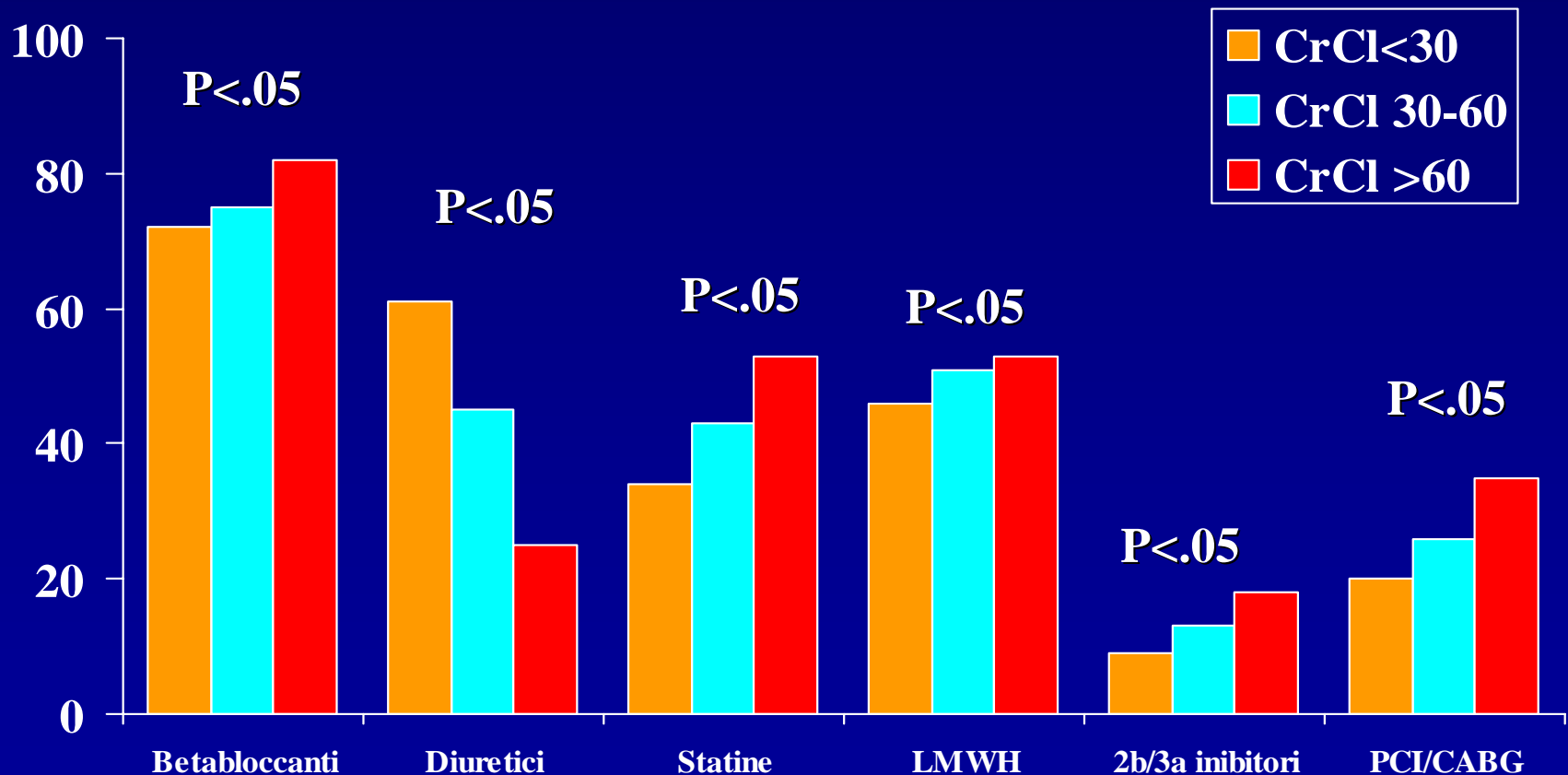
Un problema importante...

- ..è raccomandato l'uso di Eparina non frazionata (UFH) con controllo del PTT nei pazienti con $GFR < 30$ ml/min....
- ...se si sceglie comunque di utilizzare le Eparine a basso peso molecolare (LMWH), la dose deve essere ridotta del 50% e dovrebbe essere valutata la monosomministrazione giornaliera (possibilmente misurando attentamente i livelli di antifattore Xa)...

Cr-clearance e trattamenti nello NSTE-MI

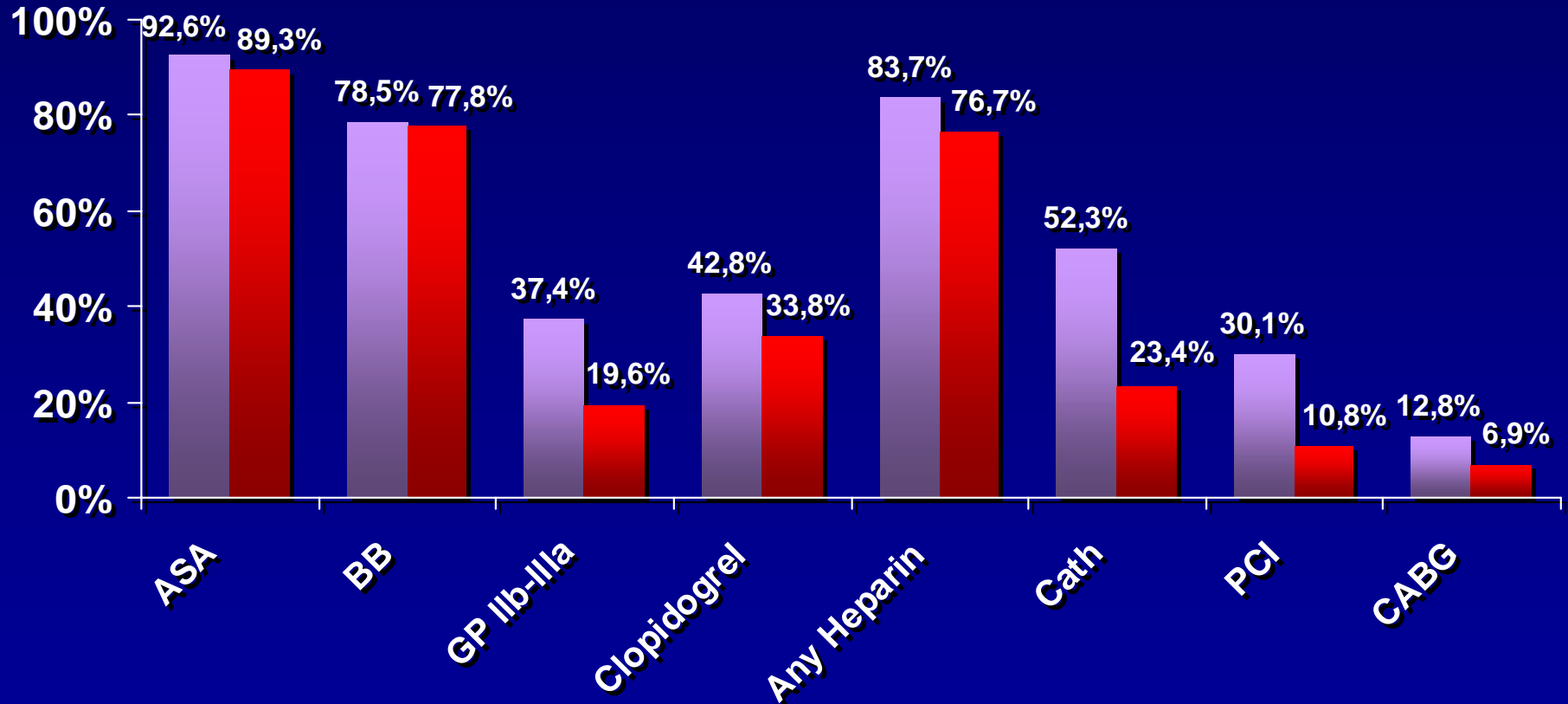
The GRACE registry

Farmaci e strategie in 7058 pazienti



Treatment by Renal Insufficiency

■ No RI (n=38,783) ■ RI (n=6,560)



Danno renale e rischio CV

Una Combinazione pericolosa

Brutte notizie → *popolazione misconosciuta*
prognosi peggiore

Buone notizie → *beneficio della*
- Prevenzione Primaria
- Trattamenti farmacologici

Brutte notizie → *prevenzione e trattamenti*
poco utilizzati