- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.77 Wed, 02 Jul 2025, 01:00:05

Ipertensione arteriosa, dislipidemia e rischio cardiovascolare nella malattia renale cronica

Maura Ravera, Ernesto Paoletti*

*Clinica Nefrologica, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi, *Divisione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Azienda Ospedale San Martino, Genova*

Key words:
Dyslipidemias; Hypertension.

Cardiovascular disease is the major cause of morbidity and mortality in patients with chronic kidney disease (CKD). The presence of CKD whether manifested by albuminuria or reduction in glomerular filtration rate is an independent risk factor for cardiovascular outcome. This is mainly due to both an overexpression of traditional cardiovascular risk factors, and the onset of new factors which are peculiar of CKD. In this revision the role of arterial hypertension and of dyslipidemia is analyzed in detail.

Most interventional trials have demonstrated that a reduction of blood pressure and the normalization of lipid profile are associated with a significant reduction in the incidence of major cardiovascular events and mortality.

According to the National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) recommendations, patients with CKD, regardless of the stage of disease, should be considered the highest risk group for cardiovascular events. For these patients the NKF-K/DOQI guidelines recommend strict blood pressure control, renin-angiotensin system blockade, and the use of statins with target LDL cholesterol levels < 100 mg/dl.

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (6): 436-444)

© 2004 CEPI Srl

Ricevuto l'1 marzo 2004; nuova stesura il 20 aprile 2004; accettato il 21 aprile 2004.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Maura Ravera

Clinica Nefrologica Dipartimento di Medicina Interna Università degli Studi Viale Benedetto XV, 6 16132 Genova E-mail: mauraravera@libero.it

Introduzione

La malattia renale cronica (CKD) rappresenta un importante problema di sanità pubblica mondiale. L'incidenza di insufficienza renale terminale (ESRD) che richiede il trattamento sostitutivo mediante dialisi o trapianto è in continua crescita e comporta costi sempre più elevati[1]. Il problema assume dimensioni ancora più rilevanti se si considera che la prevalenza di CKD iniziale è 100 volte più elevata di quella dell'ESRD. Negli Stati Uniti è stato riportato che addirittura l'11% della popolazione adulta (circa 20 milioni di individui) sia affetta da CKD (Tab. I)[2]. La CKD non necessariamente progredisce fino allo stadio di ESRD ma contribuisce invece in maniera significativa ad aumentare il rischio cardiovascolare[3]. Mentre è ben noto che le complicanze cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte nei pazienti affetti da ESRD[4,5], è stato recentemente dimostrato che il rischio di sviluppare queste complicanze cardiovascolari è già aumentato anche nell'insufficienza renale iniziale e tende a crescere con il progredire della malattia renale (Fig. 1)[6]. Per tale motivo la Task Force costituita dalla National Kidney Foundation (NKF) raccomanda di inserire i pazienti affetti da CKD nella categoria a rischio cardiovascolare più elevato[7].

La causa principale dell'associazione tra CKD e complicanze cardiovascolari sembra essere legata sia all'aumentata prevalenza dei fattori di rischio tradizionali, sia allo sviluppo di fattori non tradizionali, propri della CKD (Tab. II)[8]. La prevalenza di ipertensione arteriosa, di diabete, di dislipidemia è infatti più elevata nei pazienti con insufficienza renale iniziale che nei soggetti con normale funzione renale[9]. Con il progredire dell'insufficienza renale verso l'ESRD entrano in gioco altri fattori in grado di aumentare il rischio di patologia cardiovascolare come l'anemia, le anomalie del metabolismo calcio-fosforo, l'iperomocisteinemia, le alterazioni della coagulazione e il progressivo sovraccarico di volume[10]. Infine, nel paziente trapiantato di rene l'impiego cronico di farmaci immunosoppressori contribuisce ad aumentare il rischio cardiovascolare[11]. Dall'esposizione a questi fattori di rischio, direttamente, o attraverso uno stadio intermedio caratterizzato dalla comparsa e dalla progressione del danno d'organo, si può giungere allo sviluppo di quegli eventi cardiovascolari maggiori che possono condizionare pesantemente la prognosi di questi pazienti[7]. Tra

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.77 Wed, 02 Jul 2025, 01:00:05

Tabella I. Classificazione della malattia renale cronica e sua prevalenza negli Stati Uniti.

Stadio	Descrizione	GFR (ml/min/1.73 m^2)	Prevalenza (%)
1	Danno renale con GFR normale o aumentato	≥ 90	3.3
2	Danno renale con lieve riduzione del GFR	60-89	3.0
3	Moderata riduzione del GFR	30-59	4.3
4	Severa riduzione del GFR	15-29	0.2
5	Insufficienza renale terminale	< 15 (o dialisi)	0.1

GFR = filtrato glomerulare. Da National Kidney Foundation[2], modificata.

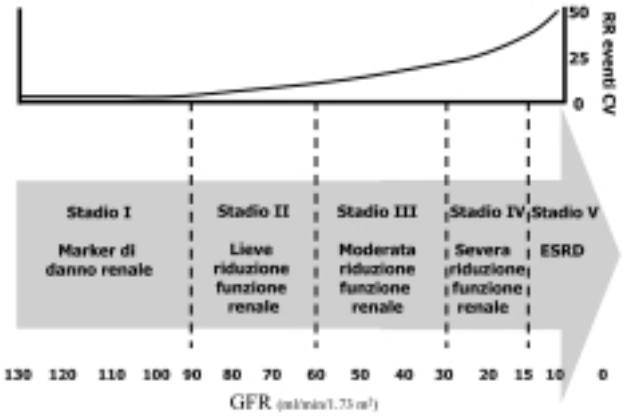

Figura 1. *Stadi di malattia renale cronica e rischio cardiovascolare. CV = cardiovascolari; ESRD = insufficienza renale terminale; GFR = filtrato glomerulare; RR = rischio relativo. Da Foley et al.[6], modificata.*

tutti i fattori modificabili di rischio cardiovascolare, tradizionali e non, quelli più frequentemente associati alla CKD in tutti i suoi stadi sono l'ipertensione arteriosa e la dislipidemia.

Malattia renale cronica e rischio cardiovascolare

Il Working Group della NKF-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) ha recentemente fornito la definizione e la classificazione in stadi della CKD[2] (Tab. I) ed ha identificato nella malattia coronarica e nell'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) le condizioni patologiche oggetto di prevenzione cardiovascolare[7].

La CKD è definita dalla presenza da almeno 3 mesi di danno renale caratterizzato da anomalie strutturali o funzionali del rene con o senza riduzione del filtrato glomerulare (GFR) oppure da valori di GFR < 60 ml/min/1.73 m^2 anche in assenza di segni di danno renale. Gli stadi 1 e 2 della CKD sono caratterizzati dalla presenza di proteinuria o di microalbuminuria in assenza di alterazioni del GFR (stadio 1) o con un GFR compreso tra 60 e 89 ml/min/1.73 m^2 (stadio 2). Gli stadi 3 e 4 della CKD sono caratterizzati dalla riduzione del GFR < 60 e 30 ml/min/1.73 m^2, rispettivamente. Lo stadio 5 della CKD è quello dell'ESRD che richiede il trattamento sostituivo della funzione renale mediante dialisi o trapianto.

Aumentata escrezione urinaria di albumina. Nella popolazione generale l'associazione tra albuminuria e mortalità era stata già segnalata per il sesso maschile nella coorte dello studio Framingham[12] e successivamente nello studio NHANES I (National Health and Nutrition Examination Survey)[13]. Lo studio NHANES II[14] ha confermato questa associazione estendendola anche alla popolazione femminile. Recentemente lo studio PREVEND (Prevention of Renal and Vascular

Tabella II. Fattori di rischio cardiovascolare tradizionali e associati alla malattia renale cronica.

Fattori di rischio tradizionali	Fattori di rischio non tradizionali
Età avanzata	Malattia renale primitiva
Sesso maschile	Riduzione del GFR
Razza bianca	Proteinuria
Ipertensione arteriosa	Aumentata attività del sistema renina-angiotensina
Elevati livelli di colesterolo LDL	Espansione della volemia
Ridotti livelli di colesterolo HDL	Alterazioni del metabolismo calcio/fosforo
Diabete	Anemia
Fumo	Malnutrizione
Sedentarietà	Infiammazione
Menopausa	Infezioni
Familiarità per malattie cardiovascolari	Anomalie della coagulazione
Ipertrofia ventricolare sinistra	Stress ossidativo
	Iperomocisteinemia
	Tossine uremiche

GFR = filtrato glomerulare; HDL = lipoproteine ad alta densità; LDL = lipoproteine a bassa densità. Da Sarnak e Levey[8], modificata.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.77 Wed, 02 Jul 2025, 01:00:05

End Stage Disease), pur non fornendo dati relativi a potenziali fattori di rischio confondenti, ha documentato su oltre 40 000 pazienti che il raddoppio dell'escrezione urinaria di albumina era associato ad un aumento del 29% del rischio di mortalità cardiovascolare e del 12% del rischio di mortalità da ogni causa[15]. Nella popolazione generale la microalbuminuria si è inoltre dimostrata un predittore di cardiopatia ischemica[16], addirittura indipendente dai livelli di pressione arteriosa e di colesterolemia totale[17].

Più recentemente il ruolo dell'albuminuria come predittore di malattia cardiovascolare è stato dimostrato anche in pazienti ad alto rischio come i diabetici, gli ipertesi e i soggetti con cardiopatia già nota. Nel diabete mellito l'aumentata escrezione urinaria di albumina non soltanto contribuisce in modo indipendente alla progressione del danno renale, ma è un noto predittore di morbilità e mortalità cardiovascolare anche quando è di poco superiore ai valori normali[18,19]. Nella popolazione ipertesa la proteinuria è associata a più elevate mortalità e incidenza di eventi cardiovascolari non fatali[20]. Anche la microalbuminuria rappresenta un predittore indipendente sia di mortalità cardiovascolare, come dimostrato dallo studio Hoorn particolarmente nel sottogruppo dei pazienti diabetici[21], sia di cardiopatia ischemica[22]. Lo studio LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension), condotto su oltre 8000 ipertesi non diabetici con IVS, ha addirittura dimostrato che non esiste un valore soglia di albuminuria oltre il quale si realizza il rischio di eventi cardiovascolari maggiori e di morte, ma che tale rischio aumenta progressivamente con l'aumentare dell'escrezione urinaria di albumina[23]. Infine anche nel paziente con cardiopatia già nota l'entità dell'albuminuria si è dimostrata un predittore significativo di morbilità e mortalità cardiovascolare. Nello studio HOPE (Heart Outcomes and Prevention Evaluation) la microalbuminuria era associata a un aumento del 61% del rischio di ictus, infarto miocardico o morte cardiaca e al raddoppio del rischio di morte per ogni causa[19]. Inoltre la microalbuminuria è associata a più elevata mortalità cardiovascolare e totale in pazienti con segni elettrocardiografici di natura ischemica[24] ed è un predittore indipendente di sopravvivenza in pazienti con infarto miocardico acuto[25].

Un'aumentata escrezione urinaria di albumina è anche associata a elevata prevalenza di IVS[26]. In particolare l'entità dell'albuminuria e la prevalenza di microalbuminuria sono significativamente più elevate nei pazienti ipertesi con IVS soprattutto concentrica[27]. Inoltre l'accorciamento centroparietale del ventricolo sinistro si riduce significativamente nei pazienti che presentano aumentati livelli di escrezione urinaria di albumina e questo sembra esprimere una riduzione precoce e ancora subclinica della funzione sistolica ventricolare sinistra[27,28].

Riduzione del filtrato glomerulare. In letteratura non esiste accordo sull'esistenza di un'associazione tra ridotta funzione renale e malattia cardiovascolare nella popolazione generale[9,14,29]. Peraltro lo studio NHANES II ha documentato in oltre 6000 soggetti che l'insufficienza renale è un potente predittore indipendente di mortalità totale e cardiovascolare[14]. Ancora più recentemente è stato pubblicato uno studio che ha utilizzato come fonte di dati pazienti di età > 65 anni afferenti al Medicare System statunitense. Lo studio ha dimostrato che la prevalenza, l'incidenza e il tasso di ospedalizzazione per complicanze cardiovascolari e in particolar modo per scompenso cardiaco e per cardiopatia ischemica erano significativamente più elevati nei pazienti con CKD[30]. Pur con il limite della selezione del campione, basato sui codici di diagnosi (DRG) del sistema pubblico di assistenza, i risultati di quest'analisi sono particolarmente significativi perché si riferiscono a una popolazione di oltre 1 milione di soggetti.

L'insufficienza renale si è dimostrata invece un sicuro predittore di outcome cardiovascolare sfavorevole in pazienti a rischio cardiovascolare già aumentato. Nei pazienti ipertesi lo studio HOT (Hypertension Optimal Treatment) ha recentemente dimostrato che il rischio di sviluppare endpoint cardiovascolari maggiori era raddoppiato o addirittura triplicato nel gruppo con lieve insufficienza renale rispetto ai soggetti con normale funzione[31] e lo studio PIUMA (Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale) ha evidenziato che tale rischio aumentava del 30% per ogni incremento di circa 0.20 mg/dl della creatininemia[32]. Questi dati rappresentano la conferma di uno studio a elevata numerosità pubblicato alla fine degli anni '80 che aveva dimostrato come valori di creatininemia appena sopra la norma fossero associati a un'incidenza di mortalità 3 volte superiore a quella osservata nei soggetti con normale funzione renale[3]. Lo studio HOPE, condotto su una coorte di pazienti con patologia cardiovascolare o diabete e almeno un altro fattore di rischio, ha dimostrato che nel gruppo con clearance della creatinina ≤ 65 ml/min era presente un'aumentata incidenza dell'endpoint primario combinato costituito da morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus cerebri non fatale. Nello stesso studio anche l'incidenza di mortalità totale, di mortalità cardiovascolare, di infarto miocardico non fatale e di ospedalizzazione per scompenso cardiaco era significativamente più elevata nei pazienti con lieve disfunzione renale rispetto a quelli con funzione renale nella norma[33]. Il valore di GFR è inoltre un predittore indipendente di mortalità in pazienti con cardiopatia ischemica conclamata. In uno studio che ha valutato il tasso di sopravvivenza a 5 anni in pazienti ospedalizzati in unità coronarica, la mortalità aumentava progressivamente nei soggetti che al momento del ricovero presentavano valori di GFR più ridotti[34]. Inoltre l'incidenza di morte e di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti con cardiopatia ischemica sottoposti a procedure di rivascolarizzazione aumentava nel gruppo con insufficienza renale progressivamente più avanzata[35,36]. Infine l'insufficienza renale risultava un predittore indi-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.77 Wed, 02 Jul 2025, 01:00:05

pendente di mortalità totale a 1 anno in oltre 130 000 pazienti anziani ricoverati per infarto miocardico[37].

L'IVS, che nella popolazione generale è solitamente considerata un fattore di rischio di cardiopatia ischemica piuttosto che una malattia di per sé, è altamente frequente in corso di insufficienza renale dove è considerata una condizione patologica già manifesta al punto da diventare oggetto primario di prevenzione cardiovascolare[7]. La prevalenza di IVS aumenta progressivamente con il ridursi del GFR[38], e nella fase di ESRD, che richiede l'inizio del trattamento dialitico, è addirittura pari all'80%[39], valore estremamente elevato e nettamente superiore non solo a quanto osservato nella popolazione generale[40] ma anche a quanto riportato nel paziente con ipertensione arteriosa[27].

Il paziente in dialisi. Le malattie cardiovascolari sono responsabili di circa il 50% della mortalità totale e rappresentano quindi la causa più frequente di morte nel paziente in dialisi. Il confronto con la popolazione generale dimostra che per ogni fascia di età la mortalità cardiovascolare è significativamente più elevata nei soggetti con ESRD in dialisi indipendentemente dal sesso e dalla razza, con la forbice maggiore per le fasce di età più giovani[6].

In effetti la prevalenza di cardiopatia ischemica è maggiore nel paziente in dialisi rispetto alla popolazione generale oscillando tra il 30 e il 40% in due casistiche ad elevata numerosità fino ad oltre l'80% quando venivano prese in considerazione popolazioni selezionate negativamente come i diabetici di età avanzata con molti anni di dialisi[41]. Inoltre la morte cardiaca improvvisa è un'evenienza frequente nel paziente dializzato dove rappresenta la causa di morte nel 10-25% dei casi[42,43]. In effetti in questa categoria di soggetti è frequente il riscontro di anomalie elettrocardiografiche di vario tipo e in particolar modo di quelle di natura ischemica[44]. Una delle cause di questa aumentata incidenza di eventi cardiovascolari è rappresentata dalla elevata prevalenza di IVS che come già detto caratterizza questa popolazione. Infatti l'IVS si è dimostrata il più potente predittore di mortalità soprattutto per cardiopatia ischemica[45]. Contrariamente a quanto documentato nel paziente iperteso con normale funzione renale, dove l'IVS concentrica rappresenta il pattern di geometria del ventricolo sinistro più sfavorevole, nel dializzato la sopravvivenza si riduce progressivamente nelle forme eccentriche o dilatative fino ad essere minima nelle forme associate a disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, una condizione molto più frequente in questa popolazione rispetto a quanto osservato in soggetti con normale funzione renale[46].

Il paziente trapiantato di rene. Anche nel paziente portatore di trapianto di rene la mortalità per cause cardiovascolari è aumentata rispetto alla popolazione generale di confronto. In effetti, circa il 34% delle cause di morte in questa categoria di pazienti è di natura cardiovascolare, con una minima riduzione rispetto a quanto osservato nel paziente in dialisi. È infatti noto che anche nel paziente trapiantato la prevalenza di patologia cardiovascolare, in particolar modo di natura ischemica, è elevata e tende a progredire nel tempo[47]. Le cause di questo fenomeno sono da ricercare innanzitutto nel fatto che il paziente portatore di trapianto presenta frequentemente una patologia cardiovascolare preesistente, legata alla sua precedente condizione di dializzato; inoltre nel corso della sua storia di trapiantato è esposto cronicamente a fattori in grado di aumentare il rischio cardiovascolare. In particolar modo la necessità di terapia immunosoppressiva può amplificare alcuni fattori tradizionali di rischio cardiovascolare, come l'ipertensione arteriosa e la dislipidemia.

Ipertensione arteriosa e rischio cardiovascolare nella malattia renale cronica

L'ipertensione arteriosa rappresenta uno dei più importanti fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica indipendentemente dalla causa e dall'entità del danno renale.

La prevalenza di ipertensione arteriosa in corso di CKD è molto elevata e varia in relazione alla malattia renale primitiva, al grado di insufficienza renale e ad altre caratteristiche. Lo studio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) ha evidenziato in un'ampia popolazione affetta da insufficienza renale cronica una significativa differenza nella prevalenza di ipertensione tra i vari sottogruppi studiati: 93% nella razza nera e 81% in quella bianca; 85% nelle glomerulopatie e 63% nelle nefropatie tubulointerstiziali; 65% per valori di GFR compresi tra 50 e 80 ml/min/1.73 m^2 e 90% per valori tra 10 e 20 ml/min/1.73 m^2 [48]. Sebbene il controllo pressorio ottimale rappresenti un cardine nella prevenzione cardiovascolare e renale, nella pratica clinica l'ipertensione arteriosa risulta scarsamente controllata. Dallo studio MDRD è emerso che malgrado oltre il 90% dei pazienti fosse in trattamento con farmaci antipertensivi, solo la metà di essi raggiungeva un controllo pressorio adeguato (pressione arteriosa ≤ 140/90 mmHg)[48]. In dialisi la prevalenza di ipertensione arteriosa è estremamente elevata e oscilla tra il 60 e il 90% a seconda delle segnalazioni. In particolare è emerso che il 53% dei pazienti in emodialisi ha valori di pressione sistolica > 150 mmHg e il 17% ha valori di pressione diastolica > 90 mmHg[49]. Infine nel paziente trapiantato di rene la prevalenza di ipertensione varia tra il 70 e l'85% e risulta più elevata rispetto a quella di pazienti con CKD a parità di funzione renale[50].

Analogamente a quanto osservato nella popolazione generale, nei pazienti affetti da CKD l'ipertensione arteriosa si associa ad aumentata morbilità e mortalità cardiovascolare. In dialisi l'associazione tra ipertensione arteriosa e mortalità è stata ben documentata in nu-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.77 Wed, 02 Jul 2025, 01:00:05

merosi studi prevalentemente retrospettivi e un incremento del rischio di circa il 40% di sviluppare endpoint cardiovascolari maggiori come IVS, cardiopatia ischemica e insufficienza cardiaca è stato segnalato in dializzati ipertesi per ogni incremento di 10 mmHg di pressione arteriosa media[51]. Anche nel paziente trapiantato di rene l'ipertensione arteriosa è associata ad aumentata morbilità e mortalità cardiovascolare[50].

In assenza di studi clinici prospettici ed estrapolando ai pazienti con CKD le evidenze supportate dai grandi trial clinici condotti nella popolazione generale è ragionevole pensare che la riduzione dei valori pressori possa determinare un miglioramento della prognosi. Tuttavia per la prevenzione cardiovascolare in corso di insufficienza renale non sono ancora stati definiti in maniera rigorosa gli obiettivi pressori da raggiungere e non è stata individuata una classe di farmaci a maggiore efficacia. Lo studio SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) è l'unico trial di intervento ad elevata numerosità attualmente disponibile che abbia valutato l'effetto della riduzione pressoria, ottenuta con un regime terapeutico basato su diuretico, sull'incidenza di endpoint cardiovascolari in relazione alla funzione renale. Nel gruppo in trattamento attivo il numero di eventi cardiovascolari/anno era significativamente minore rispetto al gruppo di controllo per ogni valore di creatininemia, ma la differenza più significativa tra i due gruppi si rilevava nei soggetti con insufficienza renale lieve[52]. Per quanto riguarda l'effetto cardioprotettivo addizionale di particolari classi di farmaci antipertensivi, lo studio HOPE ha dimostrato che l'inibizione del sistema renina-angiotensina (SRA) con l'ACE-inibitore ramipril è in grado di ridurre l'incidenza di morte sia da tutte le cause, sia cardiaca proprio nel gruppo con CKD, mentre nessuna differenza si è osservata negli stessi endpoint tra i pazienti trattati e quelli in placebo nel sottogruppo con normale funzione renale[33]. Infine i recenti risultati degli studi IDNT (Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial) e RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) hanno evidenziato che l'inibizione del SRA con un antagonista del recettore AT1 dell'angiotensina II determina una riduzione del rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco in pazienti affetti da nefropatia diabetica conclamata[53,54]. In sintesi le evidenze che emergono da questi trial sembrano dimostrare che il controllo pressorio ottimale e l'inibizione del SRA rappresentano i cardini della prevenzione cardiovascolare nel paziente con insufficienza renale non ancora in fase uremica. Pertanto le linee guida della NKF raccomandano i seguenti target pressori in questa categoria di pazienti: < 130/85 mmHg per valori di proteinuria < 1 g/24 ore; < 125/75 mmHg per valori di proteinuria > 1 g/24 ore[50].

Nel paziente in dialisi, in mancanza di trial controllati che abbiano valutato il ruolo del controllo pressorio nel ridurre la mortalità, le linee guida della NKF raccomandano un target di pressione arteriosa < 140/90 mmHg all'inizio della seduta emodialitica[50]. Gli studi di intervento attualmente disponibili nel paziente dializzato si riferiscono per lo più a endpoint intermedi e in particolare all'IVS, data la sua elevatissima prevalenza in questa popolazione. Si tratta di studi condotti su piccole coorti, che hanno comunque dimostrato come il trattamento aggressivo dell'ipertensione arteriosa utilizzando come farmaco di prima scelta l'ACE-inibitore sia in grado di determinare una riduzione dell'IVS in pazienti emodializzati[55,56]. Tali segnalazioni hanno trovato conferma in uno studio di London et al.[57] in cui pazienti che rispondevano a un trattamento prolungato con ACE-inibitore con una riduzione dell'IVS presentavano una sopravvivenza migliore e libera da eventi cardiovascolari maggiori e ancora più recentemente in uno studio di Efrati et al.[58] si è dimostrato che l'incidenza di mortalità era ridotta nei pazienti emodializzati trattati con ACE-inibitore rispetto a quelli trattati con altre classi di farmaci. Pertanto sembra esistere evidenza che il controllo pressorio e l'inibizione del SRA rappresentino la strategia da adottare per migliorare la prognosi cardiovascolare dei pazienti in trattamento sostitutivo dialitico.

Nel paziente portatore di trapianto di rene non sono attualmente disponibili studi clinici di intervento che abbiano valutato il ruolo del controllo pressorio e di specifiche classi di farmaci antipertensivi nella prevenzione cardiovascolare. La NKF raccomanda i seguenti target pressori in questa categoria di pazienti: < 130/85 mmHg per valori di proteinuria < 1 g/24 ore; < 125/75 mmHg per valori di proteinuria > 1 g/24 ore, mentre per quanto riguarda l'uso di specifiche classi di farmaci antipertensivi la scelta è per lo più affidata all'esperienza del singolo centro trapianti[50].

Dislipidemia e rischio cardiovascolare nella malattia renale cronica

Tra i fattori tradizionali di rischio cardiovascolare la dislipidemia è molto frequente nei pazienti con CKD e la sua prevalenza varia in relazione alla malattia renale primitiva, al grado di insufficienza renale e al tipo di terapia sostitutiva della funzione renale (Tab. III)[59].

Esistono pochi dati relativi alla prevalenza di dislipidemia nella CKD di grado lieve o moderato[59]. In generale è stato osservato che tale prevalenza aumenta con il peggiorare della funzione renale e addirittura, secondo i criteri delle linee guida dell'ATP III (Adult Treatment Panel III) dell'NCEP (National Cholesterol Education Program)[60], solo il 20% dei pazienti in emodialisi ha un normale profilo lipidico. In questi pazienti sono spesso presenti normali valori di colesterolo LDL associati a bassi livelli di colesterolo HDL ed elevati di trigliceridi. Nel paziente trapiantato di rene l'elevata prevalenza di dislipidemia (60-90% a seconda degli studi) è invece caratterizzata da aumentati livelli di colesterolo totale e LDL con normali valori di HDL[61].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.77 Wed, 02 Jul 2025, 01:00:05

Tabella III. Percentuali (%) di soggetti con alterazioni delle lipoproteine plasmatiche in corso di malattia renale cronica.

	Colesterolo			Trigliceridi > 200 mg/dl
	Totale > 240 mg/dl	LDL > 130 mg/dl	HDL < 35 mg/dl	
Popolazione generale	20	40	15	15
Insufficienza renale				
Con sindrome nefrosica	90	85	50	60
Senza sindrome nefrosica	30	10	35	40
ESRD				
In emodialisi	20	30	50	45
In dialisi peritoneale	25	45	20	50
Trapianto	60	60	15	35

ESRD = insufficienza renale terminale; HDL = lipoproteine ad alta densità; LDL = lipoproteine a bassa densità.

Pochi studi hanno esaminato la relazione tra anomalie del profilo lipidico e morbilità e mortalità cardiovascolare in corso di insufficienza renale iniziale[59]. Tuttavia l'associazione tra dislipidemia e complicanze cardiovascolari è chiaramente documentata nella popolazione generale dove è stata dimostrata in molti sottogruppi (uomini e donne; ipertesi e normotesi; fumatori e non fumatori; diabetici e non diabetici; individui con colesterolemia alta o normale). È pertanto possibile ipotizzare che la dislipidemia possa contribuire al danno cardiovascolare anche in corso di CKD. Nel paziente in dialisi una relazione tra dislipidemia e malattia cardiovascolare non è sicuramente documentata. Addirittura è stata riportata un'associazione paradossale tra bassi valori di colesterolemia totale e aumentata mortalità nei pazienti in emodialisi. Tuttavia tale dato probabilmente riflette l'elevata prevalenza di malnutrizione e microambiente infiammatorio, che rende ragione dell'aumentata mortalità che si osserva nel paziente in dialisi[61]. Invece la maggior parte degli studi condotti nel trapianto di rene riportano un'associazione positiva tra dislipidemia e malattia cardiovascolare[61].

In assenza di studi di intervento indirizzati a valutare il ruolo della terapia ipolipemizzante nella prevenzione cardiovascolare in corso di CKD, i dati attualmente disponibili sono rappresentati da analisi *post-hoc* di ampi trial clinici condotti nella popolazione generale (HPS-Heart Protection Study, CARE-Cholesterol and Recurrent Events, ASCOT-LLA-Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm) che hanno valutato gli effetti della terapia con statine nel sottogruppo dei pazienti con insufficienza renale[62-64]. Da questi studi, pur con i limiti di un'analisi statistica *a posteriori*, è emerso che il trattamento con statine è in grado di ridurre del 30-40% il rischio di eventi cardiovascolari. Nei pazienti in dialisi sono attualmente in corso studi clinici di intervento (4D-Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie, SHARP-Study of Heart and Renal Protection) con l'obiettivo di verificare il ruolo cardioprotettivo delle statine[65,66]. Attualmente le maggiori informazioni disponibili provengono da uno studio retrospettivo che ha preso in considerazione i pazienti dializzati afferenti allo United States Renal Data System. Questo studio ha dimostrato che il trattamento con statine è associato a una riduzione del 37% del rischio di morte per cause cardiovascolari[67]. Invece proprio nel trapiantato di rene è disponibile l'unico studio clinico prospettico di intervento condotto nel paziente renale. Lo studio ALERT (Assessment of Lescol in Renal Transplantation)[68] è un trial multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, che ha valutato oltre 2000 pazienti sottoposti a trapianto di rene o di rene-pancreas da almeno 6 mesi, in trattamento con ciclosporina e con funzione renale stabile. I partecipanti sono stati randomizzati a trattamento con fluvastatina o con placebo e seguiti per 5-6 anni. Contestualmente alla riduzione della colesterolemia LDL, risultata pari al 32% al termine dello studio, nel gruppo trattato con fluvastatina si è osservata una riduzione del 38% del rischio di morte per cause cardiache e del 32% di infarto miocardico non fatale (Fig. 2)[68].

In sintesi, per la gestione della dislipidemia nel paziente nefropatico le linee guida della NKF-K/DOQI raccomandano l'utilizzo delle linee guida dell'ATP III dell'NCEP valide per la popolazione generale[60]. Inoltre la NKF-K/DOQI, proprio per l'elevata incidenza di complicanze cardiovascolari, propone di considerare la CKD un equivalente di malattia coronarica includendo pertanto i pazienti nefropatici nella categoria a rischio più elevato. È quindi consigliato un trattamento aggressivo della dislipidemia con l'obiettivo di raggiungere valori di colesterolo LDL < 100 mg/dl ed è suggerito l'impiego di statine come farmaci di prima scelta[61].

Conclusioni

Le complicanze cardiovascolari rappresentano la principale causa di morbilità e mortalità nel paziente con CKD. È stato calcolato che i pazienti con CKD presentano un rischio > 20% di sviluppare nell'arco di 10 anni almeno un evento cardiovascolare. Pertanto per tali pazienti sono necessarie misure preventive e strategie terapeutiche aggressive indirizzate al controllo ottima-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.77 Wed, 02 Jul 2025, 01:00:05

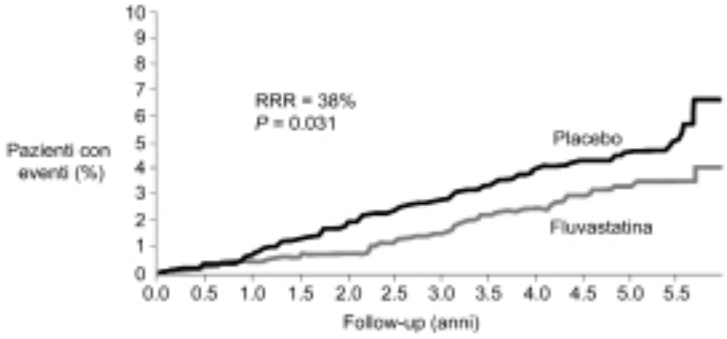

Figura 2. *Incidenza di morte cardiaca e terapia con fluvastatina in 2102 pazienti trapiantati di rene: lo studio ALERT. RRR = riduzione del rischio relativo. Da Holdaas et al.[68], modificata.*

le dei fattori di rischio cardiovascolare. In particolare le raccomandazioni per la gestione dell'ipertensione arteriosa formulate dalla NKF, dal Joint National Committee e dall'European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Committee sottolineano la necessità di un controllo pressorio ottimale e l'uso di farmaci che inibiscono il SRA[7,50,69,70]. Le linee guida della NKF-K/DOQI per la gestione della dislipidemia raccomandano target ottimali di colesterolo LDL e l'uso di statine come farmaci di prima scelta[61].

Nella pratica clinica, invece, l'uso dei farmaci cardioprotettivi resta molto sottoutilizzato. In un recente studio di Tonelli et al.[71] il controllo pressorio, la terapia antipertensiva con farmaci ad azione sul SRA e il trattamento con statine non solo non erano estesi alla maggioranza dei pazienti con nefropatia, ma neanche a quelli che avevano già sviluppato patologia cardiovascolare. Invece un approccio multifattoriale aggressivo costituisce la strategia ottimale, come dimostrano i risultati di uno studio condotto su diabetici con nefropatia, in cui un trattamento intensivo riduceva significativamente l'incidenza di eventi cardiovascolari[72].

Infine, considerata l'elevata prevalenza di CKD soprattutto negli stadi iniziali, appare indispensabile l'attuazione di una differente politica sanitaria: non solo il nefrologo ma anche i medici di base e altri specialisti dovrebbero essere sensibilizzati a identificare precocemente e quindi a trattare aggressivamente i pazienti con CKD.

Riassunto

Le complicanze cardiovascolari rappresentano la principale causa di morbilità e di mortalità nel paziente affetto da malattia renale cronica (CKD). Recentemente è emerso che la presenza di CKD, caratterizzata negli stadi iniziali da aumentata escrezione urinaria di albumina e negli stadi più avanzati da riduzione del filtrato glomerulare, costituisce un fattore indipendente di rischio cardiovascolare.

Le cause principali sono da ricercare nell'aumentata prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare tradizionali e nella progressiva comparsa di fattori non tradizionali, propri della CKD. In questa rassegna viene trattato in dettaglio il ruolo dell'ipertensione arteriosa e della dislipidemia nel determinare il rischio cardiovascolare nella CKD.

L'analisi dei principali studi di intervento indirizzati a valutare l'efficacia della terapia antipertensiva e ipolipemizzante conferma che in tutti gli stadi della CKD il controllo della pressione arteriosa e il trattamento della dislipidemia sono associati a una riduzione dell'incidenza di mortalità e di eventi cardiovascolari maggiori. Pertanto secondo le recenti linee guida della National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) i pazienti affetti da CKD dovrebbero essere considerati nella categoria a rischio cardiovascolare più elevato. Per tali pazienti le linee guida della NKF-K/DOQI raccomandano uno stretto controllo dei valori pressori, l'inibizione del sistema renina-angiotensina e l'uso delle statine con l'obiettivo di valori di colesterolo LDL < 100 mg/dl.

Parole chiave: Dislipidemie; Ipertensione.

Bibliografia

1. US Renal Data System: USRD 2000 Annual Data Report. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD, 2000.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39 (Suppl 1): S1-S266.
3. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, et al. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Hypertension 1989; 13 (Suppl): I80-I93.
4. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. J Am Soc Nephrol 1998; 9 (Suppl): S16-S23.
5. Excerpts from the USRDS 2001 Annual Data Report: international comparisons. Am J Kidney Dis 2001; 38: S147-S158.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.77 Wed, 02 Jul 2025, 01:00:05

6. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Am J Kidney Dis 1998; 32 (Suppl 3): S112-S119.
7. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease. What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. Am J Kidney Dis 1998; 32: 853-906.
8. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. Am J Kidney Dis 2000; 35 (Suppl 1): S117-S131.
9. Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. Kidney Int 1999; 56: 2214-9.
10. Locatelli F, Bommer J, London GM, et al. Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 459-68.
11. Rigatto C. Clinical epidemiology of cardiac disease in renal transplant recipients. Semin Dial 2003; 16: 106-10.
12. Kannel WB, Stampfer MJ, Castelli WP, Verter J. The prognostic significance of proteinuria: the Framingham study. Am Heart J 1984; 108: 1347-52.
13. Wagner DK, Harris T, Madans JH. Proteinuria as a biomarker: risk of subsequent morbidity and mortality. Environ Res 1994; 66: 160-72.
14. Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 745-53.
15. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, et al, for the Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. Circulation 2002; 106: 1777-82.
16. Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. Stroke 1996; 27: 2033-9.
17. Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Jensen JS. Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 1992-7.
18. Stephenson JM, Kenny S, Stevens LK, Fuller JH, Lee E. Proteinuria and mortality in diabetes: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. Diabet Med 1995; 12: 149-55.
19. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al, for the HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. JAMA 2001; 286: 421-6.
20. De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH, et al, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 2213-22.
21. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 617-24.
22. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. Hypertension 2000; 35: 898-903.
23. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. Ann Intern Med 2003; 139: 901-6.
24. Diercks GF, Hillege HL, van Boven AJ, et al. Microalbuminuria modifies the mortality risk associated with electrocardiographic ST-T segment changes. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1401-7.
25. Berton G, Cordiano R, Palmieri R, Cucchini F, De Toni R, Palatini P. Microalbuminuria during acute myocardial infarction; a strong predictor for 1-year mortality. Eur Heart J 2001; 22: 1466-75.
26. Wachtell K, Palmieri V, Olsen MH, et al. Urine albumin/creatinine ratio and echocardiographic left ventricular structure and function in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. Losartan Intervention for Endpoint Reduction. Am Heart J 2002; 143: 319-26.
27. Pontremoli R, Ravera, M, Bezante GP, et al. Left ventricular geometry and function in patients with essential hypertension and microalbuminuria. J Hypertens 1999; 17: 993-1000.
28. de Simone G, Devereux RB, Koren MJ, Mensah GA, Casale PN, Laragh JH. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. Circulation 1996; 93: 259-65.
29. Garg AX, Clark WF, Haynes RB, House AA. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES I. Kidney Int 2002; 61: 1486-94.
30. Collins AJ, Li S, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC, Herzog CA. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population. Kidney Int Suppl 2003; 87: S24-S31.
31. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 218-25.
32. Schillaci G, Reboldi G, Verdecchia P. High-normal serum creatinine concentration is a predictor of cardiovascular risk in essential hypertension. Arch Intern Med 2001; 161: 886-91.
33. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. Ann Intern Med 2001; 134: 629-36.
34. McCullough PA, Soman SS, Shah SS, et al. Risks associated with renal dysfunction in patients in the coronary care unit. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 679-84.
35. Szczech LA, Reddan DN, Owen WF, et al. Differential survival after coronary revascularization procedures among patients with renal insufficiency. Kidney Int 2001; 60: 292-9.
36. Best PJ, Lennon R, Ting HH, et al. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1113-9.
37. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. Ann Intern Med 2002; 137: 555-62.
38. Leoncini G, Viazzi F, Parodi D, et al. Mild renal dysfunction and cardiovascular risk in hypertensive patients. J Am Soc Nephrol 2004; 15 (Suppl 1): S88-S90.
39. Foley RN, Parfrey PS. Cardiovascular disease and mortality in ESRD. J Nephrol 1998; 11: 239-45.
40. Levy D, Anderson KM, Savage DD, Kannel WB, Christiansen JC, Castelli WP. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. Ann Intern Med 1988; 108: 7-13.
41. Goldsmith DJ, Covic A. Coronary artery disease in uremia: etiology, diagnosis, and therapy. Kidney Int 2001; 60: 2059-78.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.77 Wed, 02 Jul 2025, 01:00:05

42. US Renal Data System: USRDS 2001 Annual Data Report. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD, 2001.
43. van Dijk PC, Jager KJ, de Charro F, et al, for the ERA-EDTA Registry. Renal replacement therapy in Europe: the results of a collaborative effort by the ERA-EDTA registry and six national or regional registries. Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 1120-9.
44. Abe S. Electrocardiographic abnormalities in patients receiving hemodialysis. Am Heart J 1998; 136: 364.
45. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. Ann Intern Med 1989; 110: 101-7.
46. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 1277-85.
47. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ. Cardiovascular disease after renal transplantation. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 158-65.
48. Buckalew VM Jr, Berg RL, Wang SR, Porush JG, Rauch S, Schulman G. Prevalence of hypertension in 1795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Am J Kidney Dis 1996; 28: 811-21.
49. HCFA-1995: 1995 Annual Report. ESRD core indicators project. Opportunities to improve care for adult in-center hemodyalisis patients. Baltimore, MD: Health Care Financing Administration, DHHS, 1996.
50. Mailloux LU, Levey AS. Hypertension in patients with chronic renal disease. Am J Kidney Dis 1998; 32 (Suppl 3): S120-S141.
51. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end stage renal disease. Kidney Int 1996; 49: 1379-85.
52. Pahor M, Shorr RI, Somes GW, et al. Diuretic-based treatment and cardiovascular events in patients with mild renal dysfunction enrolled in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. Arch Intern Med 1998; 158: 1340-5.
53. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al, for the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 851-60.
54. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al, for the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345: 861-9.
55. Cannella G, Paoletti E, Delfino R, Peloso G, Molinari S, Traverso GB. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive dialyzed uremic patients on long-term antihypertensive therapy. Kidney Int 1993; 44: 881-6.
56. London GM, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, Cuche JL. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. Circulation 1994; 90: 2786-96.
57. London GM, Pannier B, Guerin AP, et al. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 2759-67.
58. Efrati S, Zaidenstein R, Dishy V, et al. ACE inhibitors and survival of hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2002; 40: 1023-9.
59. Kasiske BL. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. Am J Kidney Dis 1998; 32 (Suppl 3): S142-S156.
60. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97.
61. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2003; 41: S8-S91.
62. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360: 7-22.
63. Tonelli M, Moye L, Sacks FM, Kiberd B, Curhan G, for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. Ann Intern Med 2003; 138: 98-104.
64. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al, for the ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or 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: 1149-58.
65. Wanner C, Krane V, Ruf G, Marz W, Ritz E. Rationale and design of a trial improving outcome of type 2 diabetics on hemodialysis. Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie Investigators. Kidney Int Suppl 1999; 71: S222-S226.
66. Baigent C, Landry M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). Kidney Int Suppl 2003; 84: S207-S210.
67. Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL, et al. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. Kidney Int 2002; 61: 297-304.
68. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, et al, for the Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2003; 361: 2024-31.
69. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al, for the National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289: 2560-72.
70. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1011-53.
71. Tonelli M, Bohn C, Pandeya S, Gill J, Levin A, Kibert BA. Cardiac risk factors and the use of cardiovascular medications in patients with chronic renal insufficiency. Am J Kidney Dis 2001; 37: 484-9.
72. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003; 348: 383-93.