

## FILTRATO GLOMERULARE E RISCHIO CARDIOVASCOLARE: IMPLICAZIONI PROGNOSTICHE E TERAPEUTICHE

**E. Ratto, G. Leoncini, F. Viazzi, R. Pontremoli**

Dipartimento di Cardio-Nefrologia, Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino, Genova

### **Glomerular filtration rate and cardiovascular risk: prognostic and therapeutic implications**

*The glomerular filtration rate is generally accepted as the best overall measure of kidney function and many scientific organizations recommend the use of equations that estimate this parameter to facilitate the diagnosis, evaluation and management of chronic kidney disease. Large-scale epidemiological studies have shown that a mild to moderate reduction in glomerular filtration rate is not an uncommon condition in the general population, and its prevalence further increases in patients at higher cardiovascular risk. Moreover, a large body of evidence has recently established that even minor renal dysfunction is an independent predictor of adverse cardiovascular prognosis. The excess cardiovascular risk related to renal damage is due in part to a higher prevalence of traditional atherosclerotic risk factors, in part to nontraditional, emerging risk factors peculiar to chronic kidney disease which enhance the atherogenic process at the systemic level.*

*Therapeutic approaches in the presence of renal damage are aimed at providing simultaneous cardiovascular and renal protection. Optimal blood pressure control, as indicated by international guidelines, is of the utmost importance both to slow the progression of renal damage and to prevent cardiovascular events. Better outcomes of renal function can be obtained with inhibition of the renin-angiotensin system in both diabetic and nondiabetic renal disease, although the administration of a combination of antihypertensive drugs will be required in almost every patient to achieve the blood pressure target. Aggressive intervention on associated modifiable cardiovascular risk factors is also advisable in order to optimize the global risk profile of patients with chronic kidney disease. (G Ital Nefrol 2008; 25: 21-31)*

Conflict of interest: None

### **KEY WORDS:**

Renal dysfunction,  
Glomerular  
filtration rate,  
Cardiovascular  
risk

### **PAROLE CHIAVE:**

Disfunzione  
renale,  
Filtrato  
glomerulare,  
Rischio  
cardiovascolare

### **✉ Indirizzo degli Autori:**

Dr. Roberto Pontremoli  
Dipartimento di Cardio-Nefrologia  
Azienda Ospedaliera Universitaria  
San Martino  
Viale Benedetto XV, 6  
16132 Genova  
e-mail: roberto.pontremoli@unige.it

La diagnosi di malattia renale cronica si basa generalmente sul riscontro di una riduzione del filtrato glomerulare ovvero sulla presenza di anomalie funzionali o strutturali del rene (1).

In questa rassegna verrà analizzato il significato clinico di una riduzione del filtrato glomerulare di grado lieve-moderato e verranno illustrati i risultati dei principali studi pubblicati in letteratura sull'argomento. Per una trattazione del significato prognostico di segni di danno renale quali microalbuminuria e proteinuria, si

rimanda ad altra specifica rassegna in corso di pubblicazione in questa stessa rivista.

### **CONSIDERAZIONI METODOLOGICHE**

Il metodo più preciso per stimare il filtrato glomerulare è quello di misurare la clearance di un marcatore esogeno ideale come l'inulina, lo iotalamato, l'acido etilendiamminotetraacetico, l'acido dietilentria-

minopentacetico e lo ioexolo. Tuttavia, misurare la *clearance* di questi marcatori esogeni è complesso, costoso e difficile da realizzarsi nella pratica clinica.

Il filtrato glomerulare può anche essere misurato in termini di *clearance* di un marcatore endogeno come la creatinina. Tuttavia, la misura della *clearance* della creatinina richiede, oltre al prelievo ematico, anche la raccolta delle urine delle 24 ore, spesso gravosa per il paziente e soggetta ad errori metodologici. Per queste ragioni la misura della *clearance* della creatinina non è più raccomandata routinariamente per stimare la funzione renale.

Recentemente la cistatina C, una proteina basica a basso peso molecolare, è stata proposta come alternativa alla creatinina serica. La cistatina C è liberamente filtrata dal glomerulo, riassorbita e catabolizzata dalle cellule epiteliali tubulari e solo in piccola parte escreta nelle urine. La variabilità interindividuale della generazione della cistatina C è inferiore rispetto a quella della creatinina e recenti studi suggeriscono che la cistatina C può essere un marcatore per la stima del filtrato glomerulare migliore rispetto alla creatinina, specialmente per elevati livelli di filtrato glomerulare. Limitazioni nell'utilizzo della cistatina C sono falsi aumenti in caso di trattamento con glucocorticoidi ed ipertiroidismo e false diminuzioni in caso di ipotiroidismo. Inoltre, non sono disponibili al momento dati conclusivi riguardo ad un eventuale vantaggio della cistatina C nella stima del filtrato glomerulare rispetto alle equazioni basate sulla creatinina. Analogamente il confronto tra equazioni basate sulla creatinina ed equazioni recentemente sviluppate basate sulla cistatina C richiede ulteriori studi (2).

Un altro metodo per stimare il filtrato glomerulare è l'uso di formule a partire dai valori di creatininemia e dai dati antropometrici del paziente. Attualmente, la maggior parte delle organizzazioni Scientifiche raccomanda l'uso di queste equazioni al fine di identificare il paziente con malattia renale cronica. Nei soggetti adulti le formule più comunemente utilizzate sono la formula di *Cockcroft-Gault* (3) e la formula "*Modification of Diet in Renal Disease*" nella sua versione normale (4) o semplificata (5) (Tab. I). In ambito pediatrico si fa in genere riferimento alla formula di Schwartz (6) (Tab. I).

La formula di *Cockcroft-Gault*, a causa dell'inclusione a numeratore del peso corporeo come espressione della massa muscolare, sovrastima la *clearance* della creatinina in pazienti edematosi, sovrappeso ed obesi. Inoltre, l'equazione tende a sottostimare la *clearance* nei soggetti anziani con minori masse muscolari. Il risultato ottenuto è espresso in mL/min e non è corretto per superficie corporea. È pertanto necessario, dopo aver eseguito il calcolo, determinare la superficie corporea a partire dall'altezza ed aggiustare per 1.73 m<sup>2</sup>.

La formula "*Modification of Diet in Renal Disease*" (MDRD) fornisce un valore già espresso in mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Nella popolazione dello studio MDRD questa equazione ha fornito risultati più accurati rispetto alla formula di *Cockcroft-Gault* ed alla *clearance* della creatinina misurata anche dopo correzione per superficie corporea. Questo dato è stato confermato da numerosi studi (7, 8, 9) anche se altri hanno ottenuto risultati simili con le due formule (10, 11). Infine, la formula MDRD sembra essere più accurata di quella di *Cockcroft-Gault* nei soggetti anziani ed obesi (9, 10, 12). Entrambe le formule sono state validate in popolazioni con vario grado di insufficienza renale cronica, pertanto la loro applicabilità a popolazioni differenti non è riconosciuta. In particolare, è stato osservato che queste formule non stimano il filtrato glomerulare in maniera precisa nei pazienti con funzione renale normale, come giovani pazienti con diabete tipo 1 senza microalbuminuria e potenziali donatori di rene (7, 8, 9, 13, 14). Nei soggetti diabetici la formula MDRD è più accurata rispetto a quella di *Cockcroft-Gault*, in quanto non influenzata dall'indice di massa corporea e, quindi, dall'elevata prevalenza di sovrappeso presente in questa popolazione (15). Tuttavia, per elevati valori di filtrato glomerulare, la formula MDRD sottostima sistematicamente la funzionalità renale (7, 9). Recentemente è stato dimostrato che nei pazienti affetti da diabete mellito l'equazione quadratica della *Mayo Clinic* (16) (Tab. I), pur mostrando nel complesso un'accuratezza simile a quella della formula MDRD, permette di stimare la funzionalità renale in maniera più precisa per alti valori di filtrato glomerulare (17).

Va comunque sottolineato che, al di là di potenziali misclassificazioni, molti studi effettuati su popolazione generale hanno dimostrato che un filtrato glomerulare stimato al di sotto dei 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> è associato a una prognosi cardiovascolare sfavorevole (18).

## EPIDEMIOLOGIA

Mentre si stima che solo una piccola percentuale della popolazione generale sviluppi a lungo termine insufficienza renale progressiva, le dimensioni del problema cambiano drasticamente quando si consideri la prevalenza di danno renale lieve-moderato. Infatti, alterazioni renali minori e clinicamente silenti, come un lieve aumento della creatinina o una modesta riduzione del filtrato glomerulare, sono un riscontro relativamente frequente nella popolazione generale. Inoltre, i più recenti dati epidemiologici indicano che il problema della disfunzione renale lieve è destinato ad aumentare nel prossimo futuro, anche in relazione al continuo aumento dell'aspettativa di vita della popolazione.

Secondo il *Third National Health and Nutrition*

**TABELLA I - EQUAZIONI PER IL CALCOLO DEL FILTRATO GLOMERULARE**

<b>Formula di Cockcroft-Gault</b>
(140-età) * peso corporeo (kg)/(creatinina [mg/dl] * 72)
Il valore ottenuto viene moltiplicato per 0.85 nelle donne
<b>Formula Modification of Diet in Renal Disease</b>
$170 * \text{creatinina (mg/dl)}^{-0.999} * \text{età}^{-0.176} * \text{azoto ureico (mg/dl)}^{-0.170} * \text{albumina (g/dl)}^{-0.318}$
Il valore ottenuto viene moltiplicato per 0.762 nelle donne Il valore ottenuto viene moltiplicato per 1.180 nei soggetti di razza Afro-Americana
<b>Formula Modification of Diet in Renal Disease abbreviata</b>
$186 * \text{creatinina (mg/dl)}^{-1.154} * \text{età}^{-0.203}$
Il valore ottenuto viene moltiplicato per 0.742 nelle donne Il valore ottenuto viene moltiplicato per 1.210 nei soggetti di razza Afro-Americana
<b>Equazione quadratica Mayo Clinic</b>
$\text{exp} (1.911 + 5.249/\text{creatinina [mg/dl]} - 2.114/\text{creatinina [mg/dl]}^2 - 0.00686 * \text{età} - 0.205 \text{ nelle donne})$
Se la creatinina è <0.8 mg/dL, utilizzare comunque il valore 0.8 mg/dL
<b>Formula di Schwartz</b>
$k \times \text{altezza (cm)}/\text{creatinina (mg/dl)}$
k = 0.33 nei neonati prematuri k = 0.45 nei neonati a termine e nei bambini sino ad 1 anno di età k = 0.55 nei bambini sino a 13 anni k = 0.65 nei maschi adolescenti

*Examination Survey* (NHANES III), una delle fonti più esaurienti sullo stato di salute della popolazione Nord Americana, la prevalenza di lieve disfunzione renale, definita come valori creatinina serica  $\geq 1.6$  mg/dL negli uomini e  $\geq 1.4$  mg/dL nelle donne è pari al 3% della popolazione generale. Prendendo in considerazione valori di creatinina serica più bassi, pari a 1.4 mg/dL negli uomini e 1.2 mg/dL nelle donne, la prevalenza sale a 11.7% e 9.3% rispettivamente (19). Nel *Framingham Heart Study* la prevalenza di elevati livelli di creatinina serica, 1.5 mg/dL negli uomini e 1.4 mg/dL nelle donne, è pari al 9% e 8% rispettivamente (20).

La prevalenza di disfunzione renale lieve-moderata aumenta ulteriormente se si prendono in considerazione popolazioni a maggior rischio cardiovascolare.

Ad esempio, nel NHANES III la prevalenza di disfunzione renale raggiunge il 9% ed il 12% rispettivamente nei pazienti ipertesi e nei pazienti affetti da diabete mellito (19). Similmente, nello studio *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE), effettuato su un'ampia casistica di pazienti ad alto rischio cardiovascolare, la prevalenza di danno renale lieve, definito come valori di creatinina serica  $\geq 1.4$  mg/dL, è stimata pari al 10.6% (21).

Il danno renale lieve diviene ancora più comune quando, invece di valutare i valori di creatininemia, più correttamente, si considerino i valori di *clearance* della creatinina. Nello studio HOPE, per esempio, la prevalenza di danno renale, definito come *clearance* della creatinina <65 mL/min, sale sino al 36.6% (21). Nello studio *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) la prevalenza di disfunzione renale lieve (60-89 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>) e moderata (30-59 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>) è rispettivamente 57% e 17% (22). Nello studio *Hypertension Optimal Treatment* (HOT), effettuato su più di 18000 pazienti con ipertensione arteriosa, la prevalenza di danno renale sale dal 2.5% al 15% quando si considerano valori creatinina serica >1.5 mg/dL e di *clearance* della creatinina  $\leq 60$  mL/min rispettivamente (23). Nello studio *Intervention as a Goal in Hypertension Treatment* (INSIGHT), effettuato su più di 6000 pazienti ipertesi con età compresa tra 55 e 80 anni ed almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare, la prevalenza di disfunzione renale definita come valori di creatinina serica >1.5 mg/dL negli uomini e >1.4 nelle donne è pari al 3%, ma sale sino al 29% considerando valori di *clearance* della creatinina <60 mL/min (24).

#### TEST DI VERIFICA

##### 1) La formula "Modification of Diet in Renal Disease":

- Permette di stimare il filtrato glomerulare in maniera migliore rispetto alla formula di *Cockcroft-Gault* nei soggetti anziani ed obesi
- Si è dimostrata più accurata della formula di *Cockcroft-Gault* in diversi studi clinici
- È più accurata della formula di *Cockcroft-Gault* nei pazienti con funzione renale normale
- È stata validata anche in soggetti con funzione renale normale
- Solo le risposte 1 e 2 sono corrette

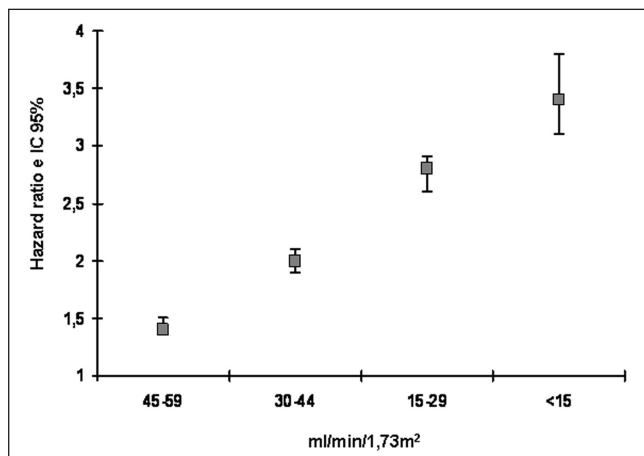
##### 2) Nei soggetti diabetici:

- La formula di *Cockcroft-Gault* è più accurata della formula MDRD

- b. La formula MDRD è più accurata della formula di *Cockcroft-Gault*
- c. L'equazione quadratica della *Mayo Clinic* permette di stimare in maniera più accurata rispetto alla formula MDRD la funzionalità renale
- d. L'equazione quadratica della *Mayo Clinic* permette di stimare in maniera più accurata la funzionalità renale rispetto alla formula MDRD solo per bassi valori di filtrato glomerulare
- e. Solo le risposte 1 e 4 sono corrette.

**3) La prevalenza di disfunzione renale lieve moderata:**

- a. È maggiore se si prendono in considerazione i valori del filtrato glomerulare invece che quelli di creatinemia
- b. Aumenta nei pazienti con ipertensione arteriosa e nei pazienti con diabete mellito
- c. Aumenta nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare dove può superare il 50%
- d. Tutte le risposte sono corrette
- e. Solo la risposta 1 e 2 sono corrette.



**Fig. 1** - Rischio di eventi cardiovascolari in relazione al filtrato glomerulare. *N*=1120295 soggetti adulti provenienti dal Kaiser Permanente Renal Registry. Sono esclusi i soggetti in terapia sostitutiva della funzione renale. Il rischio viene calcolato rispetto agli individui con filtrato glomerulare  $\geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ed è corretto per età, sesso, reddito, scolarità, diabete mellito, ipertensione, dislipidemia, neoplasie, demenza, cirrosi o malattia epatica, albuminemia  $\leq 3.5$  mg/dL, malattia polmonare, proteinuria, terapia sostitutiva della funzione renale e storia di cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco, ictus ischemico o attacco ischemico transitorio, arteriopatia periferica ed ospedalizzazione.

## FILTRATO GLOMERULARE COME SENSORE DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Il rene costituisce un vero e proprio sensore del rischio cardiovascolare. Infatti, la prevalenza di malattie cardiovascolari correla in modo lineare con il deterioramento della funzione renale: più basso è il valore di filtrato glomerulare, più alta è la prevalenza di complicanze (Fig. 1) (25).

L'associazione tra insufficienza renale cronica e malattie cardiovascolari è stata dapprima evidenziata nei pazienti uremici in trattamento dialitico. Più recentemente è stato dimostrato che anche la presenza di alterazioni lievi della funzione renale, come un modesto aumento della creatinina serica e/o una riduzione del filtrato glomerulare, comporta un significativo aumento degli eventi cardiovascolari, che risultano di gran lunga più frequenti rispetto allo sviluppo di insufficienza renale terminale, come recentemente evidenziato da un'analisi *post hoc* dello studio ALLHAT (26).

### Evidenze nella popolazione generale

In una sottoanalisi del *National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study*, studio prospettico su una coorte di più di 6000 pazienti rappresentativa della popolazione Americana, è stato dimostrato che i soggetti con un filtrato glomerulare  $<70$  mL/min hanno un aumentato rischio di mortalità da tutte le

cause (RR 1.51, IC95% 1.19-1.91), mortalità cardiovascolare (RR 1.68, IC95% 1.33-2.13) e mortalità coronarica (RR 1.68 IC95%, 1.23-2.30) se paragonati ai soggetti con filtrato glomerulare  $\geq 90$  mL/min. Il rischio conferito dalla presenza di disfunzione renale è indipendente da età, sesso, razza, tabagismo, pressione arteriosa, colesterolemia, indice di massa corporea, diabete, precedenti cardiovascolari, attività fisica e livello di istruzione (27).

I risultati del *National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study* sono confermati da una sottoanalisi dello studio *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) effettuata su 15350 pazienti con età compresa tra 45 e 64 anni. Durante un *follow-up* di 6.2 anni, il filtrato glomerulare si dimostra un predittore indipendente di eventi cardiovascolari, ed ogni riduzione del filtrato glomerulare pari a 10 mL/min si associa ad un aumento del rischio di sviluppare eventi cardiovascolari pari al 5% (28). Analogamente, un'analisi effettuata su un campione di 631 soggetti partecipanti allo studio HOORN ha confermato che il filtrato glomerulare basale è significativamente associato alla mortalità cardiovascolare durante un *follow-up* di 8.7 anni e che ogni riduzione del filtrato pari a 5 mL/min si associa ad un aumento del rischio di mortalità cardiovascolare pari al 26% (29). L'aumento del rischio rimane significativo (21%) anche dopo correzione per numerosi fattori confondenti quali età, sesso, tolleranza al glucosio, precedenti cardiovascolari,

pressione arteriosa, colesterolo LDL, omocisteina, albuminuria, fattore di *von Willebrand*, proteina C reattiva e *soluble vascular adhesion molecole-1* (sVCAM-1).

Molto recentemente infine uno studio belga di popolazione su 8913 soggetti non diabetici senza precedenti cardiovascolari ha mostrato che il declino del filtrato glomerulare si accompagna ad un aumento progressivo del rischio cardiovascolare. L'incremento del rischio è già presente per valori di filtrato glomerulare <90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> e permane anche dopo correzione per i fattori di rischio tradizionali (RR 2.48, IC95% 1.26-4.87) (30).

### Evidenze nei sottogruppi a rischio

L'associazione tra disfunzione renale e malattia cardiovascolare è ancora più marcata se si prendono in considerazione popolazioni a maggior rischio cardiovascolare, come per esempio i soggetti affetti da ipertensione arteriosa.

The *Hypertension Detection and Follow-up Program* (HDFP), uno studio randomizzato su 10940 pazienti ipertesi, ha fornito la prima evidenza della relazione tra disfunzione renale di grado lieve ed aumentato rischio cardiovascolare. In questo studio, i soggetti con una creatinina serica  $\geq 1.7$  mg/dL mostravano durante il *follow-up* una mortalità tripla rispetto a quella degli altri partecipanti (31).

Una sottoanalisi dello studio HOT ha recentemente confermato che un lieve aumento della creatininemia (creatinina serica >1.5 mg/dL) ovvero una diminuzione del filtrato glomerulare (*clearance* della creatinina <60 mL/min) comportano un aumento significativo del rischio di mortalità cardiovascolare (RR 3.24, IC95% 2.13-4.94; RR 1.80, IC95% 1.33-2.44 rispettivamente) (23). Analogamente, lo studio INSIGHT, condotto su oltre 6000 pazienti ipertesi ad alto rischio cardiovascolare, ha dimostrato che un lieve aumento della creatininemia è un predittore di eventi cardiovascolari significativo ed indipendente dalla presenza di proteinuria e di altri fattori di rischio tradizionali (RR 1.23 IC95% 1.12-1.34) (24).

Lo studio Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale (PIUMA), condotto su una casistica di 1829 ipertesi Italiani con valori di creatinina serica ai limiti alti della norma (<1.5 mg/dL negli uomini, <1.4 mg/dL nelle donne), ha permesso di evidenziare, durante un *follow-up* medio di quattro anni, un aumento progressivo degli eventi cardiovascolari al crescere dei quartili di creatininemia (1.5, 2.3, 2.3 e 3.5 eventi per 100 pazienti/anno rispettivamente; P=0.03). La creatininemia si conferma un predittore indipendente di prognosi cardiovascolare sfavorevole anche dopo correzione per terapia antiipertensiva e comuni fattori di rischio

quali età, sesso, fumo, indice di massa corporea, diabete, colesterolo, valori pressori, ipertrofia ventricolare sinistra, proteinuria e familiarità per eventi cardiovascolari precoci (RR 1.30, IC 95% 1.07-1.59 per un incremento della creatininemia pari a 0.2 mg/dL) (32).

Recentemente, infine, uno studio prospettico di *coorte* su 9939 pazienti con ipertensione arteriosa essenziale, ha mostrato che, durante un *follow-up* medio di 9.6 anni, il filtrato glomerulare basale si associa alla mortalità per cardiopatia ischemica indipendentemente rispetto ai fattori di rischio tradizionali. Il rischio cresce progressivamente al ridursi del filtrato glomerulare e, al di sotto dei 90 mL/min, ogni riduzione del filtrato pari a 10 mL/min comporta un aumento del rischio pari al 33% (33).

La relazione tra funzione renale e rischio cardiovascolare non è ristretta ai pazienti con ipertensione arteriosa, ma si estende anche ai pazienti con altri fattori di rischio cardiovascolare.

Nello studio HOPE, condotto su una casistica di più di 9000 pazienti ad alto rischio cardiovascolare (età >55 anni e malattia cardiovascolare preesistente o diabete associato ad un altro fattore di rischio cardiovascolare), la disfunzione renale lieve-moderata definita come valori di creatininemia  $\geq 1.4$  mg/dL o come valori di *clearance* della creatinina  $\leq 65$  mL/min si è confermata un importante predittore dell'*endpoint* composito morte cardiovascolare, infarto miocardico ed ictus (RR 1.40, IC95% 1.16-1.69; RR 1.41, IC95% 1.28-1.69). Anche in questo studio il rischio conferito dalla presenza di disfunzione renale è indipendente dalla presenza di fattori di rischio tradizionali come precedenti cardiovascolari, ipertensione arteriosa, diabete mellito, microalbuminuria (21).

Occorre sottolineare che gli studi citati non sono rivolti specificamente alla popolazione affetta da malattia renale cronica e sono spesso estrapolati da analisi di sottogruppo o studi *post hoc*. Per questa ragione le popolazioni analizzate sono estremamente eterogenee e poco confrontabili tra di loro. Infine, la tendenza di alcuni lavori ad impiegare la creatininemia come indice di insufficienza renale contribuisce a rendere ancora più difficile il confronto e sottolinea una volta di più la necessità del ricorso alla stima del filtrato glomerulare. Queste limitazioni non consentono una chiara quantificazione del rischio cardiovascolare al ridursi del filtrato glomerulare e non permettono neppure l'identificazione univoca di un livello funzionale al di sotto del quale il rischio possa considerarsi clinicamente rilevante. Inoltre, non tutti i lavori contemplano la correzione per altri fattori di rischio tradizionali e per la microalbuminuria, noto fattore indipendente di rischio cardiovascolare, e solo pochi studi correggono i risultati ottenuti per la terapia che potrebbe invece costituire un fattore significativo per la prognosi del paziente.

Nel complesso comunque le numerose evidenze disponibili in letteratura riguardo l'associazione tra disfunzione renale lieve-moderata e rischio cardiovascolare, sottolineano l'importanza della valutazione routinaria della creatininemia e della *clearance* della creatinina nella pratica clinica. La valutazione di questi parametri consente, infatti, di identificare un gruppo di soggetti ad alto rischio di complicanze cardiovascolari e quindi suscettibili di interventi preventivi e terapeutici mirati.

## MECCANISMI PATOGENETICI

L'associazione tra disfunzione renale e complicanze cardiovascolari sembra essere legata sia all'aumentata prevalenza dei fattori di rischio tradizionali, sia alla presenza di fattori di rischio non tradizionali, propri della malattia renale. La prevalenza di ipertensione arteriosa, diabete, obesità e dislipidemia è infatti più elevata nei pazienti con disfunzione renale iniziale rispetto ai soggetti con normale funzione renale. Inoltre, la riduzione del filtrato glomerulare si associa, di per sé, alla presenza di fattori di rischio emergenti quali iperomocisteinemia, microinfiammazione e disfunzione endoteliale in grado di promuovere il processo aterosclerotico a livello sistemico.

### Iperomocisteinemia

L'omocisteina è un aminoacido solforato che si forma in seguito alla perdita di un gruppo metilico da parte della metionina. L'omocisteina viene oggi considerata come un importante fattore di rischio cardiovascolare. Essa, infatti, è in grado di agire sull'endotelio, sulle fibrocellule muscolari lisce vascolari, sulle piastrine e sulla cascata coagulativa promuovendo lo sviluppo dei fenomeni aterosclerotici e della trombosi vascolare. La maggior parte degli studi epidemiologici ha dimostrato l'esistenza di un'associazione positiva tra omocisteina e malattia cardiovascolare nella popolazione generale. Risultati contrastanti sono stati ottenuti in casistiche di pazienti dializzati a causa dell'effetto confondente della malnutrizione, che si associa a bassi livelli di omocisteina e che, essendo un importante predittore di mortalità, può mascherare la relazione tra questo aminoacido e gli eventi cardiovascolari (34, 35). Recentemente è stato inoltre dimostrato che l'omocisteina, oltre a favorire lo sviluppo di eventi cardiovascolari, può essere promotore dello sviluppo di danno renale e favorire sia la comparsa di microalbuminuria (36) che la riduzione del filtrato glomerulare (37).

Alti livelli di omocisteina possono essere ridotti mediante la supplementazione di acido folico e vitamine del gruppo B. Tuttavia, le evidenze disponibili

nella popolazione generale al momento non sono tali da raccomandare questo tipo di intervento (38). Lo studio *Folic Acid for Vascular Outcome Reduction In Transplantation* (FAVORIT), volto a stabilire gli effetti della riduzione dell'omocisteina sulle complicanze cardiovascolari nei pazienti portatori di trapianto renale, fornirà informazioni potenzialmente applicabili ai pazienti con insufficienza renale cronica.

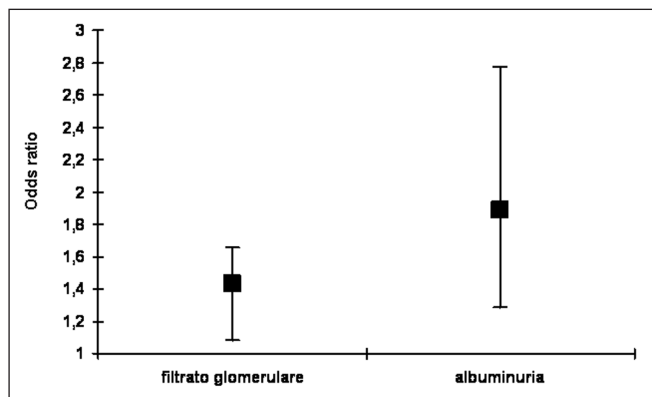
### Microinfiammazione

Negli ultimi anni studi sperimentali hanno evidenziato come l'infiammazione giochi un ruolo fondamentale in tutti gli stadi dell'aterosclerosi, dalle fasi precoci di attivazione endoteliale alla progressione della placca, alla sua destabilizzazione e conseguente rottura. La relazione tra infiammazione ed alterazione della funzionalità renale è stata dimostrata già nelle fasi iniziali del danno renale (39). Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato l'esistenza di una relazione tra microinfiammazione ed eventi cardiovascolari (40), anche se una recente metanalisi ha ridimensionato il ruolo della microinfiammazione come predittore di eventi cardiovascolari nella popolazione generale (41). Tuttavia considerazioni valide nella popolazione generale non necessariamente sono applicabili ai pazienti con danno renale dove alcuni studi hanno dimostrato una forte associazione tra proteina C reattiva e rischio di morte ed eventi cardiovascolari (42, 43). Ad oggi, non sono disponibili risultati di studi di intervento volti a valutare l'effetto della riduzione dei livelli di proteina C reattiva sulla progressione del danno renale e lo sviluppo di complicanze cardiovascolari.

### Disfunzione endoteliale

La relazione tra disfunzione endoteliale e danno renale è nota sin dalle prime fasi del danno renale (44). Di primaria importanza nello sviluppo della disfunzione endoteliale in corso di danno renale sembra essere l'incremento dei livelli di un inibitore dell'ossido nitrico sintetasi, la dimetilarginina asimmetrica, che aumenta progressivamente con il declino della funzione renale e può essere già elevata negli stadi iniziali della malattia renale, quando il filtrato glomerulare è ancora nel *range* normale (45). La dimetilarginina asimmetrica predice il deterioramento della funzione renale (46) ed è un importante fattore di rischio cardiovascolare sia nella popolazione generale (47) sia nei pazienti con insufficienza renale cronica (48).

L'esposizione prolungata nel tempo ai fattori di rischio tradizionali ed emergenti comporta lo sviluppo di alterazioni funzionali e strutturali a livello cardiaco e vascolare. Non sorprende, pertanto, che nei pazienti ipertesi la presenza di disfunzione renale implichi un



**Fig. 2** - Disfunzione renale e rischio di danno d'organo cardiovascolare (ipertrofia ventricolare sinistra e/o aumentato spessore medio-intimale carotideo) in pazienti con ipertensione arteriosa essenziale. Studio trasversale su 358 pazienti con ipertensione arteriosa essenziale non diabetici, non trattati e senza precedenti cardiovascolari. Il rischio è corretto per età, durata di ipertensione, pressione arteriosa media e tabagismo e si riferisce ad una riduzione del filtrato glomerulare pari a 21 mL/min e ad un aumento dell'escrezione urinaria di albumina pari a 0,5 mg/mmol.

maggior rischio di ipertrofia ventricolare sinistra e/o aumentato spessore medio-intimale carotideo (Fig. 2) (49). Tali lesioni cardiovascolari subcliniche rappresentano uno stadio intermedio tra l'esposizione ai fattori di rischio e gli eventi e sono, a loro volta, un potente predittore indipendente di quegli eventi cardiovascolari maggiori che condizionano pesantemente la prognosi e la qualità di vita del paziente.

### FILTRATO GLOMERULARE E STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE

La valutazione del profilo di rischio cardiovascolare è uno strumento indispensabile per mettere a punto strategie terapeutiche efficaci nel paziente affetto da ipertensione arteriosa. Essa aiuta, infatti, a decidere quando iniziare il trattamento nei pazienti con ipertensione lieve o *borderline*, consente di identificare gli obiettivi pressori più adeguati e può fornire il razionale per un intervento terapeutico sui fattori di rischio associati (50).

La ricerca non invasiva del danno d'organo è un elemento chiave nella valutazione dei pazienti con ipertensione arteriosa perché può significativamente modificarne il profilo di rischio individuale. Tuttavia, per ragioni logistiche ed economiche, un'accurata valutazione ultrasonografica del cuore e dei vasi non può essere effettuata sistematicamente su larga scala. D'altra parte, un approccio diagnostico troppo restrittivo può condurre a classificare erroneamente e a sottovalutare il rischio del paziente con conseguenze pratiche e finanziarie sfavorevoli. Perciò risulta di fonda-

mentale importanza sviluppare test accurati e a basso costo che possano essere applicati routinariamente al fine di identificare i pazienti a maggior rischio.

In una casistica Italiana di pazienti con ipertensione arteriosa essenziale non trattati l'utilizzo di un particolare algoritmo di calcolo (Reti Neurali Artificiali) a partire da dati clinici routinari e filtrato glomerulare stimato ha consentito di prevedere con accuratezza la presenza di danno d'organo e, conseguentemente, la classe di rischio del singolo paziente (Fig. 3) (51). Inoltre, la clearance della creatinina è stata utilizzata con successo per calcolare il rischio cardiovascolare nello studio "The Individual Data Analysis of Antihypertensive Intervention Trials" (INDANA), effettuato su 47008 pazienti ipertesi inclusi in diversi studi clinici randomizzati volti a valutare l'efficacia di differenti farmaci antiipertensivi rispetto al placebo (52).

Pertanto, l'impiego sistematico della *clearance* della creatinina, test semplice e a basso costo, nella diagnostica del paziente con ipertensione arteriosa potrebbe consentire una elevata sensibilità nell'identificazione dei pazienti a rischio permettendo di limitare i costi.

### TEST DI VERIFICA

#### 4) Una riduzione del filtrato glomerulare pari a 10 mL/min:

- Si associa ad un aumento degli eventi cardiovascolari che in alcuni studi raggiunge il 5%
- Si associa ad un aumento degli eventi cardiovascolari che in alcuni studi raggiunge il 15%
- Si associa ad un aumento degli eventi cardiovascolari che in alcuni studi supera il 30%
- Si associa ad un aumento degli eventi cardiovascolari che in alcuni studi raggiunge il 10%
- Si associa ad un aumento degli eventi cardiovascolari che in alcuni studi supera il >60%.

#### 5) I pazienti con disfunzione renale lieve moderata:

- Hanno una incidenza di insufficienza renale terminale maggiore rispetto a quella degli eventi cardiovascolari
- Hanno una maggiore prevalenza di danno d'organo ipertensivo
- Non presentano ancora segni di disfunzione endoteliale, evidenti solo nelle fasi più avanzate della progressione della malattia renale
- La somministrazione di vitamine del gruppo B e folati è in grado di ridurre lo sviluppo di complicanze cardiovascolari
- Tutte le risposte sono corrette.

### 6. Il filtrato glomerulare nel paziente con ipertensione arteriosa essenziale:

- È un esame semplice che dovrebbe essere valutato routinariamente su larga scala
- Con l'ausilio di particolari algoritmi di calcolo e di dati clinici routinari può essere utile ad identificare i pazienti a maggior rischio cardiovascolare permettendo di limitare i costi
- Quando ridotto si associa ad una aumentata prevalenza di fattori di rischio in grado di promuovere il processo aterosclerotico a livello sistemico
- Solo le risposte 1 e 3 sono corrette
- Tutte le risposte sono corrette.

### IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE

Gli obiettivi del trattamento del paziente con disfunzione renale sono il rallentamento della progressione della nefropatia cronica e la riduzione delle complicanze cardiovascolari nel lungo termine.

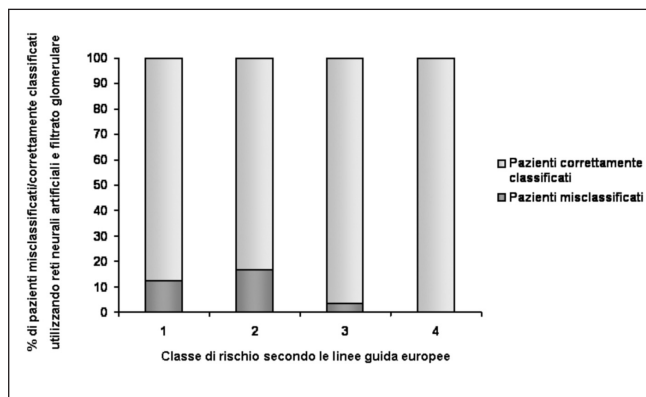
#### Controllo pressorio: nefro e cardioprotezione

Per quanto riguarda la terapia antiipertensiva, è indubbio che il raggiungimento di valori pressori ottimali risulti di fondamentale importanza sia per rallentare la progressione del danno renale sia per prevenire le complicanze cardiovascolari. Tuttavia, mentre numerosi studi hanno evidenziato il beneficio di un controllo pressorio più stretto sulla protezione nefro e cardiovascolare nei pazienti affetti da diabete mellito, esistono pochi dati prospettici nei pazienti non diabetici con disfunzione renale lieve-moderata.

Due studi clinici randomizzati hanno analizzato l'effetto di un controllo pressorio più aggressivo sulla progressione delle nefropatie non diabetiche.

Nell'*African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK)* sono stati analizzati 1094 soggetti Afro-Americani con nefroangiosclerosi. In questo studio, un controllo pressorio più stretto non ha mostrato nessun beneficio sul declino del filtrato glomerulare e su un *endpoint* composito costituito da riduzione del filtrato glomerulare del 50%, insufficienza renale terminale e mortalità da tutte le cause (53).

Nello studio MDRD sono stati analizzati soggetti con disfunzione renale moderata-severa e con una mediana di proteinuria pari a 0.35 g/die. I risultati di questo studio hanno mostrato che, durante un *follow-up* di tre anni, un controllo pressorio più aggressivo



**Fig. 3** - Predizione del rischio cardiovascolare ottenuta mediante l'impiego di reti neurali a partire da dati clinici routinari e filtrato glomerulare. Studio trasversale su 404 pazienti con ipertensione arteriosa essenziale non diabetici, non trattati e senza precedenti cardiovascolari. I numeri 1, 2, 3 e 4 indicano classi di rischio progressivamente maggiore (basso, medio, alto e molto alto) ottenute secondo le indicazioni delle Linee Guida dell'European Society of Hypertension, European Society of Cardiology. La porzione di barra grigio chiaro indica i pazienti la cui classe di rischio veniva correttamente identificata dalla rete neurale, la porzione di barra grigio scuro indica i pazienti classificati erroneamente.

(<125/75 versus <140/90) era protettivo nei confronti del declino della funzione renale soltanto nei pazienti con proteinuria >1 g/die (54). Tuttavia, l'analisi dei pazienti a 10 anni dal termine dello studio ha mostrato che i pazienti randomizzati ad un controllo pressorio più stretto avevano una minore incidenza di insufficienza renale terminale e di un *endpoint* composito costituito da insufficienza renale terminale e mortalità da tutte le cause (55).

Sulla base delle evidenze scientifiche disponibili, le attuali Linee Guida raccomandano un target pressorio <130/80 mmHg nei pazienti con malattia renale cronica (1, 56) e <125/75 mmHg nei pazienti con insufficienza renale e proteinuria >1 g/die (50).

Da quanto detto sino ad ora risulta indubbio che i pazienti con disfunzione renale di grado lieve-moderato devono essere considerati ad aumentato rischio cardiovascolare anche in assenza di fattori di rischio tradizionali. Nei pazienti con lievi alterazioni della funzionalità renale lo studio HOPE ha evidenziato che il beneficio degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina rispetto al placebo su mortalità cardiovascolare, mortalità totale, scompenso cardiaco ed ospedalizzazione è maggiore rispetto ai pazienti con funzione renale normale. Pochi studi, tuttavia, hanno analizzato l'efficacia di uno stretto controllo pressorio sulla prognosi cardiovascolare a lungo termine sui pazienti non diabetici con disfunzione renale lieve-moderata. Una sottoanalisi dello studio HOT ristretta ai pazienti con disfunzione renale non ha dimostrato una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari nei

pazienti con un più stretto controllo pressorio. Va segnalato, comunque, che nessun *trial* ha mai dimostrato un aumento del rischio cardiovascolare nei pazienti con disfunzione renale che raggiungono target pressori più bassi.

#### **Inibizione del sistema renina angiotensina aldosterone**

L'attivazione del sistema renina angiotensina svolge, attraverso molteplici meccanismi, un ruolo determinante nello sviluppo e nella progressione del danno cardiovascolare e renale. L'impiego di farmaci che inibiscono tale sistema è in grado di rallentare la progressione delle nefropatie sia diabetiche (57-59) che non diabetiche (60) soprattutto in presenza di proteinuria. Per questo motivo, le attuali Linee Guida consigliano di utilizzare come primo farmaco nei pazienti diabetici e non diabetici con ridotta funzionalità renale un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina o un sartanico, pur sottolineando che la difficoltà nel raggiungimento degli obiettivi pressori nel paziente nefropatico richiede spesso l'utilizzo di una terapia antiipertensiva di associazione.

#### **Terapia multifattoriale**

L'ottimizzazione del profilo di rischio cardiovascolare richiede infine un approccio multifattoriale volto alla correzione di tutti i fattori di rischio associati alla disfunzione renale e potenzialmente correggibili. Particolare attenzione va pertanto rivolta alla correzione della dislipidemia mediante l'utilizzo di statine, al controllo glicometabolico e al miglioramento dell'insulina resistenza (metformina e glitazoni) e all'impiego, se non controindicato, di antiaggreganti piastrinici.

Appropriate misure igienico-dietetiche (riduzione dell'apporto sodico, abolizione del fumo, esercizio fisico), anche se troppo spesso trascurate nella pratica clinica, sono un presidio valido ed efficace che consente di rallentare la progressione del danno renale e di ridurre le complicanze cardiovascolari.

#### **TEST DI VERIFICA**

**7) Nel paziente con insufficienza renale cronica e proteinuria clinica (>1 g/die) i livelli di pressione consigliati sono:**

- <140/90 mmHg
- <135/85 mmHg
- <130/80 mmHg
- <125/75 mmHg
- <115/70 mmHg.

#### **8) Una efficace terapia antiipertensiva nel paziente con disfunzione renale:**

- È in grado di rallentare la progressione del danno renale
- È efficace nel rallentare la progressione del danno renale solo in presenza di proteinuria
- Richiede spesso l'impiego di una terapia antiipertensiva di associazione
- Solo le risposte 1 e 3 sono corrette
- Tutte le risposte sono corrette.

#### **9) Il trattamento del paziente con disfunzione renale prevede:**

- Uno stretto controllo della pressione sanguigna
- L'utilizzo di un inibitore del enzima di conversione dell'angiotensina
- L'utilizzo di un sartano
- L'utilizzo di statine ed aspirina
- Tutte le precedenti.

#### **RIASSUNTO**

*Il filtrato glomerulare viene generalmente considerato come il metodo migliore per misurare la funzionalità renale e la maggior parte delle organizzazioni scientifiche suggerisce l'uso di equazioni che stimano questo parametro al fine di facilitare la diagnosi e la gestione dell'insufficienza renale cronica.*

*Numerosi studi epidemiologici hanno evidenziato che una riduzione del filtrato glomerulare di grado lieve-moderato non è un riscontro infrequente nella popolazione generale e che la prevalenza di questa condizione aumenta ulteriormente se si considerano soggetti a maggior rischio cardiovascolare. Recentemente, inoltre, è stato dimostrato che la presenza di alterazioni anche modeste della funzionalità renale predice in maniera indipendente una prognosi cardiovascolare sfavorevole. L'aumento del rischio cardiovascolare correlato alla disfunzione renale è in parte riconducibile ad un'aumentata prevalenza di fattori di rischio tradizionali ed in parte legato alla presenza di fattori di rischio emergenti propri della malattia renale in grado di promuovere lo sviluppo del processo aterosclerotico a livello sistemico.*

*Gli obiettivi del trattamento del paziente con disfunzione renale sono il rallentamento della progressione della nefropatia cronica e la riduzione delle complicanze cardiovascolari nel lungo termine. Uno stretto controllo pressorio è di fondamentale importanza al fine di rallentare la progressione del danno renale e di prevenire gli eventi cardiovascolari. L'utilizzo di inibitori del sistema renina angiotensina aldosterone sembra offrire un vantaggio addizionale nel rallentamento della nefro-*

patia. Un approccio multifattoriale volto alla correzione di tutti i fattori di rischio associati alla disfunzione renale e potenzialmente correggibili è infine auspicabile al fine di ottimizzare il profilo di rischio cardiovascolare globale.

#### DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

#### BIBLIOGRAFIA

- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-266.
- Madero M, Sarnak MJ, Stevens LA. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 610-6.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70.
- Levey AS, Greene T, Kusek J, Beck G. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 155A.
- Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58: 259-63.
- Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 459-66.
- Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004; 141: 929-37.
- Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 763-73.
- Verhave JC, Fesler P, Ribstein J, du Cailar G, Mimran A. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 233-41.
- Rule AD, Gussak HM, Pond GR, et al. Measured and estimated GFR in healthy potential kidney donors. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 112-9.
- Cirillo M, Anastasio P, De Santo NG. Relationship of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1791-8.
- Lin J, Knight EL, Hogan ML, Singh AK. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2573-80.
- Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2140-4.
- Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, et al. Estimation of glomerular filtration rate in diabetic subjects: Cockcroft formula or modification of Diet in Renal Disease study equation? *Diabetes Care* 2005; 28: 838-43.
- Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004; 141: 929-37.
- Rigalleau V, Lasseur C, Raffaitin C, et al. The Mayo Clinic quadratic equation improves the prediction of glomerular filtration rate in diabetic subjects. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 813-8.
- Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473-83.
- Coresh J, Wei GL, McQuillan G, et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2001; 161: 1207-16.
- Culleton BF, Larson MG, Evans JC, et al. Prevalence and correlates of elevated serum creatinine levels: the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1785-90.
- 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.
- Rahman M, Brown CD, Coresh J, et al. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group. The prevalence of reduced glomerular filtration rate in older hypertensive patients and its association with cardiovascular disease: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *Arch Intern Med* 2004; 164: 969-76.
- 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.
- de Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, et al. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2459-64.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
- Rahman M, Pressel S, Davis BR, et al. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 144: 172-80.
- 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.
- Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 47-55.

29. Henry RM, Kostense PJ, Bos G, et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study. *Kidney Int* 2002; 62: 1402-7.
30. Van Biesen W, De Bacquer D, Verbeke F, Delanghe J, Lameire N, Vanholder R. The glomerular filtration rate in an apparently healthy population and its relation with cardiovascular mortality during 10 years. *Eur Heart J* 2007; 28: 478-83.
31. 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: 180-93.
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. Hailpern SM, Cohen HW, Alderman MH. Renal dysfunction and ischemic heart disease mortality in a hypertensive population. *J Hypertens* 2005; 23: 1809-16.
34. Ducloux D, Klein A, Kazory A, Devillard N, Chalopin JM. Impact of malnutrition-inflammation on the association between homocysteine and mortality. *Kidney Int* 2006; 69 (2): 331-5.
35. Zoccali C, Mallamaci F. Homocysteine and risk in end-stage renal disease: a matter of context. *Kidney Int* 2006; 69: 204-6.
36. Jager A, Kostense PJ, Nijpels G, et al. Serum homocysteine levels are associated with the development of (micro)albuminuria: the Hoorn study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 74-81.
37. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, et al. Hyperhomocysteinemia and the development of chronic kidney disease in a general population: the Hisayama study. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 437-45.
38. Loscalzo J. Homocysteine trials—clear outcomes for complex reasons. *N Engl J Med* 2006; 354: 1629-32.
39. Stuveling EM, Hillege HL, Bakker SJ, Gans RO, De Jong PE, De Zeeuw D. C-reactive protein is associated with renal function abnormalities in a non-diabetic population. *Kidney Int* 2003; 63: 654-61.
40. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000; 321: 199-204.
41. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1387-97.
42. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 469-76.
43. Menon V, Greene T, Wang X, et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 766-72.
44. Perticone F, Maio R, Tripepi G, Zoccali C. Endothelial dysfunction and mild renal insufficiency in essential hypertension. *Circulation* 2004; 110: 821-5.
45. Kielstein JT, Boger RH, Bode-Boger SM, et al. Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 170-6.
46. Fliser D, Kronenberg F, Kielstein JT, et al. Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2456-61.
47. Valkonen VP, Paiva H, Salonen JT, et al. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetric dimethylarginine. *Lancet* 2001; 358: 2127-8.
48. Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, et al. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2113-7.
49. Leoncini G, Viazzi F, Parodi D, et al. Mild renal dysfunction and subclinical cardiovascular damage in primary hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 14-8.
50. 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.
51. Viazzi F, Leoncini G, Sacchi G, et al. Predicting cardiovascular risk using creatinine clearance and an artificial neural network in primary hypertension. *J Hypertens* 2006; 24: 1281-6.
52. Pocock SJ, McCormack V, Gueyffier F, Boutitie F, Fagard RH, Boissel JP. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. *BMJ* 2001; 323: 75-81.
53. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421-31.
54. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-62.
55. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005; 142: 342-51.
56. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. 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.
57. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
58. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. 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.
59. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8.
60. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73-87.