

La proteinuria: fisiopatologia, approccio diagnostico e terapeutico

Proteinuria: pathophysiology, diagnostic and therapeutic approach

Enrico Valvo *

Divisione Clinicizzata di Nefrologia, Azienda Ospedaliera di Verona

KEY WORDS

Proteinuria
Kidney disease
Progressive renal damage
Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI)
Angiotensin Receptor Blockers (ARB)

Summary Normal urine contains minute amounts of protein. The normal glomerular basement membrane imposes a barrier to large plasma proteins. This effect depends mainly on basement membrane pore size and electrostatic charge. However, a relevant role is also played by podocytes. Smaller proteins are filtered freely. Most of the proteins normally entering the urine are catabolized by the proximal tubules. The most frequent cause of major proteinuria is the functional failure of the glomerular barrier (*glomerular proteinuria*). In *tubular proteinuria* functional disturbances of the tubules result in a lack of catabolization of smaller proteins that can readily cross the glomerular barrier. The *overflow proteinuria* is caused by the glomerular filtration of compounds that are present in the plasma at higher concentrations in certain diseases; for example: light chain of immunoglobulins in multiple myeloma. Proteinuria may occur as a consequence of resistance to venous outflow, as in *orthostatic proteinuria*. This is asymptomatic and occurs mainly in young, slim and tall males, and it is generally benign. Proteinuria should be monitored regularly in any disease that is potentially related to glomerular damage, such as diabetes mellitus, autoimmune disorders, and hypertension. The correct diagnosis in a patient with proteinuria can only be obtained by renal biopsy. The presence of proteinuria is a well-known major independent risk factor for progressive renal damage, and for cardiovascular morbidity and mortality. The interaction of albumin with proximal tubules leads to renal damage through an increased expression of a variety of inflammatory and fibrogenic cytokines. This progression seems to be largely independent of the initial insult, and it is the final common pathway for chronic, proteinuric nephropathies in animals and humans. Both interstitial inflammation and progression of disease can be controlled by drugs that interfere with the renin angiotensin system, such as the angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI), the angiotensin receptor blockers (ARB), and the aldosterone receptor blockers. These agents strengthen the glomerular permeability barrier to protein, limit proteinuria and filtered protein-dependent inflammatory indicators.

Nozioni generali

Negli individui con reni normalmente funzionanti una piccola quantità di proteine è escreta ogni giorno nelle urine (*proteinuria fisiologica*); esse sono costituite soprattutto da proteine a basso peso molecolare (PM), cioè inferiore all'albumina, come la mucoproteina di Tamm-Horsfall secreta dal tubulo distale, e in parte dall'albumina. Un'escrezione di quest'ultima superiore a 30 mg/die è considerata anormale.

La quantità escreta è minima perché la membrana basale dei capillari glomerulari, in condizioni fisiologiche, costi-

tuisce una vera e propria barriera. Essa, infatti, si oppone al passaggio di proteine di PM uguale o superiore a quello dell'albumina, mentre le proteine di PM inferiore sono liberamente filtrate, ma vengono quasi completamente riasorbite dall'epitelio del tubulo prossimale.

L'azione di filtro del glomerulo è esercitata da vari meccanismi, che dipendono dalle dimensioni delle molecole proteiche, dalla loro carica elettrica e dalla loro configurazione spaziale.

Riguardo alla limitazione del passaggio delle proteine per dimensioni, vi sono varie teorie sulla struttura della parete capillare glomerulare. Una delle più accreditate presuppone che la maggior parte della parete dell'endotelio del capillare glomerulare sia "fenestrata", cioè perforata da una popolazione di pori cilindrici con raggio da 37 a 48 Å (ångström); una popolazione di pori, numericamente inferiore,

* Corrispondenza:

Enrico Valvo, Divisione Clinicizzata di Nefrologia,
Azienda Ospedaliera di Verona, p.le A. Stefani 1, 37126 Verona,
e-mail: evalvo46@yahoo.it

avrebbe un raggio di 60-80 Å. L'area occupata dai pori di maggiori dimensioni, assai limitata in condizioni normali, aumenterebbe di molto in condizioni patologiche [1-3].

Un forte limite al passaggio delle molecole proteiche è associato alla loro carica elettrica: la carica elettrica negativa della membrana basale glomerulare ostacola il passaggio delle proteine elettronegative, che sono la gran parte.

Già verso la fine degli anni Sessanta, inizio dei Settanta, l'ipotesi della "barriera singola" cedeva il passo a quella della "barriera doppia"; essenziali per il mantenimento della barriera glomerulare sono apparse anche la struttura e la funzione di cellule altamente specializzate, le cellule epiteliali, o podociti, con i loro processi pedicellari, tra i quali si stende lo "slit diaphragm" (diaframma fissurato), nella cui composizione rientrano varie proteine, comprese la megalina e la nefrina; la mutazione di quest'ultima è stata associata a una grave forma di sindrome nefrosica congenita.

I podociti formano pertanto la barriera finale alla perdita di proteine, e ciò spiega perché il loro danno sia tipicamente connesso a una marcata proteinuria. I podociti hanno una limitata capacità di rigenerazione e di riparazione, e sono considerati elementi critici e vulnerabili nel danno glomerulare.

L'alterazione del rapporto anatomico tra i processi pedicellari, e tra i processi pedicellari e la membrana basale glomerulare, è una caratteristica morfologica precoce delle lesioni glomerulari nelle quali la proteinuria è il tratto essenziale [4].

Si ritiene generalmente che i podociti non siano soltanto obiettivi passivi del danno sia immunologico sia non immunologico. Nei modelli sperimentali essi si dimostrano fortemente suscettibili a numerosi agenti (come il complemento e le speci reattive dell'ossigeno, ROS) e tossine (come l'aminoglicoside puromicina). I podociti sono l'obiettivo principale del danno immune complemento-mediato nella glomerulonefrite membranosa [5].

Sembra comunque che essi abbiano anche funzioni attive, che siano cioè in grado di aumentare il danno glomerulare immunologico e non immunologico in risposta ai vari stimoli patogeni [6]. Nella nefropatia diabetica sta emergendo l'acquisizione di capacità proinfiammatorie dei podociti, che contribuiscono alla perpetuazione del danno [7]. Stimoli sia emodinamici sia metabolici concorrono a queste modifiche dei podociti. Per esempio, lo stiramento meccanico può indurre l'espressione di angiotensina II nei podociti coltivati [8]. In tal modo vengono spiegate la proteinuria e la glomerulosclerosi nei ratti diabetici [9]. Il loro distacco e il conseguente ritrovamento nelle urine sono ora considerati un riscontro caratteristico precoce nel diabete sperimentale e dell'uomo.

Infine, anche la configurazione spaziale delle proteine condiziona il loro passaggio attraverso i pori della membrana basale; a parità di raggio, è facilitato il passaggio delle proteine con configurazione spiraleiforme e struttura flessibile rispetto a quelle con configurazione sferica e struttura rigida. Tuttavia, le dimensioni e la carica appaiono più importanti della configurazione.

Le proteine che riescono a superare la barriera sono riassorbite dalle cellule tubulari prossimali e vengono inizialmente concentrate nel citoplasma sotto forma di vescicole. Queste successivamente si fondono con i lisosomi citoplasmatici; le proteine vengono quindi idrolizzate dagli enzimi lisosomiali e ritornano in circolo sotto forma di aminoacidi [10].

Il metodo di rilevamento più veloce e più semplice che svela la presenza di proteine nelle urine, eseguibile anche al letto del paziente, o nel corso di una visita ambulatoriale, è costituito dall'uso di appositi stick. Si tratta di una valutazione ad alta sensibilità e bassa specificità, e il risultato ottenuto è semiquantitativo. Quando lo stick indica presenza di proteine nelle urine, è necessario avere una conferma quantitativa, ricorrendo o alla raccolta delle 24 ore, o al rapporto proteine/creatinina.

La raccolta delle urine delle 24 ore non è sempre agevole, anzi risulta spesso impegnativa: comporta perdita di tempo, è fonte di errore, è poco praticabile per numerosi soggetti, gli anziani in particolare. Per tutte queste ragioni è stata proposta da qualche tempo l'alternativa del rapporto proteine/creatinina in campioni casuali, preferibilmente del mattino. È bene ricordare, infatti, che la creatinuria è costante nel tempo, mentre la proteinuria è variabile nelle 24 ore, dipendendo da diversi fattori; la valutazione quantitativa andrebbe pertanto eseguita in campioni raccolti nella stessa fascia oraria.

Si è visto che i valori calcolati con tale modalità correlano bene con quelli ottenuti mediante una corretta raccolta delle urine delle 24 ore. I valori numerici in assoluto sono pressoché sovrapponibili, per esempio: un rapporto inferiore a 0,2 corrisponde a una proteinuria inferiore a 0,2 g/die; un rapporto proteine/creatinina di 3,5 a una proteinuria di 3,5 g/die.

- Quando la quantità di albumina, in un campione di urine delle 24 ore, è superiore a 0,3 g (o 300 mg/die), o il rapporto proteine/creatinina, in un campione casuale, è superiore a 0,3 g/g (o 300 mg/g), si parla di *proteinuria clinica* o *albuminuria*.
- Quantità minori rientrano nella definizione di *microalbuminuria*, i cui limiti sono rispettivamente 30-299 mg/die, e 30-299 mg/g di creatinina.
- La proteinuria può essere sufficientemente elevata da poter far insorgere la *sindrome nefrosica*: essa è definita dalla presenza di proteinuria > 3,5 g/die, associata a edema, ipodisprotidemia o ipoalbuminemia, e iperdislipidemia.

Non è raro osservare pazienti con edemi vistosi agli arti inferiori che vengono sottoposti a indagini cardiologiche, flebologiche, epatologiche, e anche reumatologiche, mentre il semplice esame delle urine viene eseguito con molto ritardo, perdendo in tal modo tempo prezioso per un corretto inquadramento diagnostico e terapeutico della nefropatia.

La prevalenza di proteinuria nella popolazione generale è piuttosto bassa: si stima che essa sia intorno all'1% nei bianchi e al 2% nei neri; aumenta con l'età (è presente in circa il 4% degli individui ultrasettantenni) ed è molto più frequente nei soggetti affetti da ipertensione arteriosa e da

diabete mellito [7,11]. La proteinuria, quindi, dovrebbe essere controllata regolarmente in qualsiasi malattia potenzialmente a rischio di danno glomerulare, non solo nel diabete mellito e nell'ipertensione, ma anche nell'amiloidosi e nelle malattie autoimmuni.

Come nel plasma, anche nelle urine, oltre alla valutazione quantitativa, può essere eseguita l'analisi qualitativa delle proteine per mezzo dell'elettroforesi.

In questa breve rassegna ci occuperemo soltanto della proteinuria clinica, tralasciando le problematiche cliniche connesse alla microalbuminuria. In condizioni patologiche distinguiamo la proteinuria glomerulare, la proteinuria tubulare, la proteinuria da sovraccarico e la proteinuria benigna.

- **Proteinuria glomerulare:** compare quando la membrana basale glomerulare viene danneggiata; ne consegue la filtrazione di quantità anche elevate di proteine ad alto PM, che superano la limitata capacità di riassorbimento da parte del tubulo prossimale. È tipica delle glomerulopatie.
- **Proteinuria tubulare:** si osserva quando a essere danneggiati sono i tubuli, con compromissione della normale capacità di riassorbimento e di catabolizzazione di quelli prossimali, con conseguente comparsa di proteine nelle urine. Sono proteine a basso PM, normalmente ultrafiltrate oltre la barriera glomerulare: alfa1-microglobulina, beta2-microglobulina. La proteinuria tubulare è caratteristica delle nefropatie tubulari e interstiziali, frequente espressione di intossicazione da farmaci o da agenti ambientali (aminoglicosidi, tracce di metalli) o di malattie congenite (cistinosi).
- **Proteinuria da sovraccarico:** è dovuta all'aumentata produzione o all'aumentato rilascio di proteine a basso PM, che, dopo aver oltrepassato facilmente la barriera glomerulare, superano la capacità di riassorbimento dei tubuli. Esempi: catene leggere (proteinuria di Bence-Jones), lisozimi, emoglobina, mioglobina.
- **Proteinuria benigna:** si riscontra durante *episodi febbrili*, è di tipo glomerulare e tubulare, e tende a scomparire con la risoluzione del problema clinico; può insorgere anche dopo *esercizio fisico*, più o meno intenso, e si risolve spontaneamente. Quest'ultima forma comprende anche la cosiddetta *proteinuria posturale* o *ortostatica*, presente nei campioni di urine del giorno, quando si mantiene la posizione eretta, e assente in quelli della notte, cioè in posizione sdraiata, che non supera abitualmente 1 g/die. La prognosi a lungo termine, tranne rare eccezioni, è generalmente favorevole.

Vi sono, infine, alcune altre condizioni cliniche in cui la proteinuria può essere transitoria: lo *scompenso cardiaco congestizio* e le *convulsioni*.

Problemi diagnostici in presenza di proteinuria

La **Tab. 1** illustra le condizioni cliniche in cui si riscontrano proteinuria e/o sindrome nefrosica [12].

Le malattie glomerulari possono essere idiopatiche, cioè da causa sconosciuta, o conseguenti a patologie sistemi-

che. Anche le malattie tubulari possono essere causa di proteinuria, benché questa, come detto sopra, sia in genere di lieve entità.

La proteinuria si può osservare anche come conseguenza di resistenza al flusso venoso, come si verifica nella proteinuria ortostatica e nella trombosi delle vene renali.

La proteinuria ortostatica si presenta come problema isolato, asintomatico, in giovani maschi, magri e alti. Essa è

Tabella 1 Condizioni cliniche in cui si riscontrano proteinuria e/o sindrome nefrosica

Proteinuria glomerulare
<ul style="list-style-type: none"> • Malattie infettive <ul style="list-style-type: none"> Infezioni batteriche (poststreptococciche, endocardite, sifilide) Infezioni virali (epatite B e C, <i>Cytomegalovirus</i>, Epstein-Barr) Infezioni tropicali (malaria quartana, schistosomiasi) • Neoplasie • Malattie sistemiche <ul style="list-style-type: none"> Collagenopatie, crioglobulinemia, amiloidosi, sindrome di Sjögren, artrite reumatoide • Malattie metaboliche <ul style="list-style-type: none"> Diabete mellito, mixedema • Malattie ereditarie <ul style="list-style-type: none"> Sindrome di Alport, malattia di Fabry, anemia falciforme • Sindrome nefrosica congenita (tipo finnico) • Da farmaci e tossine <ul style="list-style-type: none"> Derivati del mercurio, oro, penicillamina, ACE-inibitori, puntura di vespa • Preeclampsia • Rigetto di trapianto renale • Nefroangiosclerosi • Reflusso vescico-ureterale • Stenosi della vena renale • Proteinuria ortostatica • Destrocardia • Idiopatica <ul style="list-style-type: none"> Nefropatia a lesioni minime, glomerulonefrite membranosa, glomerulonefrite membrano-proliferativa, glomerulosclerosi focale e segmentale, nefropatia da IgA
Proteinuria tubulare
<ul style="list-style-type: none"> • Intossicazione • Farmaci <ul style="list-style-type: none"> Aminoglicosidi • Agenti ambientali <ul style="list-style-type: none"> Metalli • Malattie congenite <ul style="list-style-type: none"> Cistinosi, sindrome di Lowe, sindrome di Sjögren, sindrome di Fanconi • Proteinuria da catene leggere • Tubercolosi
Proteinuria da sovraccarico
<ul style="list-style-type: none"> • Emoglobinuria • Mioglobinuria • Proteinuria da catene leggere

Fonte: Vanholder R. Asymptomatic urinary abnormalities. In: Scheina FP (ed). *Nephrology*. London: McGraw-Hill, 2001: pp. 35-42.

assente in posizione sdraiata, quindi l'urina del mattino può essere del tutto negativa, mentre compare e diventa dosabile dopo qualche ora di mantenimento della posizione eretta o di marcia. Questa proteinuria è abitualmente benigna, benché essa possa costituire il primo segno di una glomerulopatia sottostante, per cui si raccomanda di non minimizzare il problema e di programmare controlli periodici, per esempio annuali.

La trombosi della vena renale, benché potenzialmente causa di proteinuria, è più frequentemente conseguenza piuttosto che causa di sindrome nefrosica, dovuta alle note alterazioni della coagulazione e alla maggiore aggregabilità piastrinica, caratteristiche della sindrome.

La diagnosi certa e corretta del tipo di glomerulopatia si ottiene mediante la biopsia renale. Alcune volte la diagnosi può sembrare semplice dal punto di vista clinico, tale da indurre a escludere la necessità di ricorso alla biopsia; ciò può succedere, per esempio, in caso di riscontro di proteinuria in un paziente diabetico, in cui si è portati a formulare quasi automaticamente la diagnosi di nefropatia diabetica. Questa è la diagnosi clinica, cioè senza effettuare la biopsia, che ha però un margine di errore: basso nel diabete di tipo 1, più elevato nel diabete di tipo 2. Per porre

una diagnosi clinica è necessario tenere presenti alcuni elementi in grado di sostenere maggiormente l'ipotesi diagnostica: sappiamo, per esempio, che occorrono circa 10 anni di malattia diabetica prima di veder comparire i segni del danno renale; inoltre la nefropatia, espressione di microangiopatia, si accompagna abitualmente a un'altra complicanza microangiopatica, cioè la retinopatia, e facilmente si associa alla neuropatia.

Una proteinuria nel range della sindrome nefrosica, specie in un diabetico, di tipo 1 o 2, soprattutto se con meno di 10 anni di malattia, dovrebbe costituire sempre una valida ragione per eseguire la biopsia renale ai fini di una diagnosi sicuramente corretta; ciò consentirebbe, qualora fosse diagnosticato un danno renale diverso da quello secondario al diabete, l'utilizzo di eventuali agenti terapeutici più specifici (per esempio steroidi, o altro).

In alcune condizioni morbose già diagnosticate, come per esempio il lupus eritematoso sistemico, la biopsia renale può essere utile per una stadiazione più precisa, che permetterebbe l'impiego di schemi terapeutici più o meno aggressivi.

La **Fig. 1** mostra una flow-chart dell'approccio clinico-diagnostico nei pazienti che presentino proteinuria.

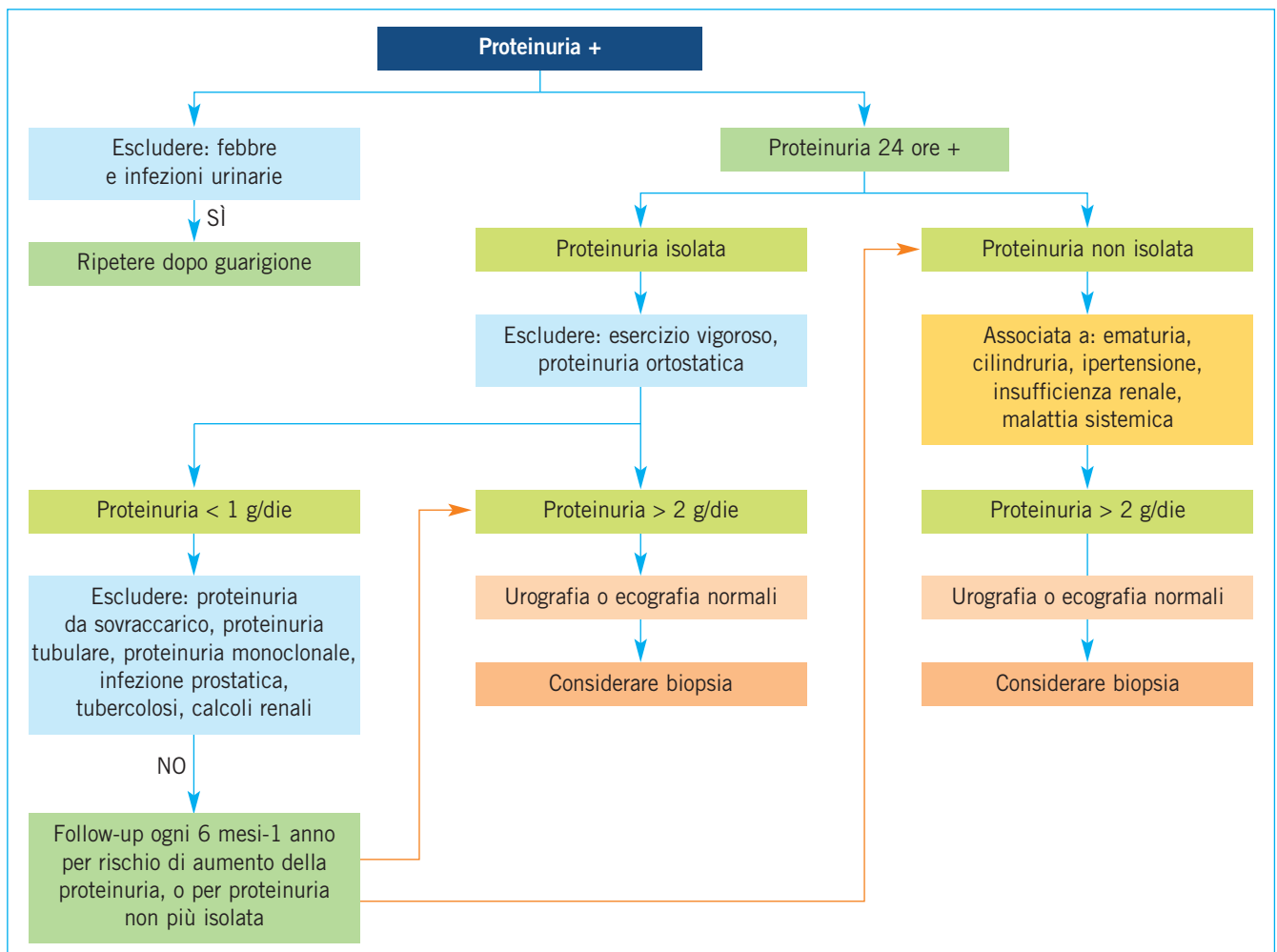


Figura 1 Flow-chart dell'approccio clinico-diagnostico nei pazienti con proteinuria

Proteinuria: fattore di rischio di progressione del danno renale e cardiovascolare

L'importanza clinica della proteinuria va ben al di là dell'essere marker di danno delle strutture renali; la proteinuria, infatti, si associa anche al rischio di progressione del danno renale, assumendo essa stessa il ruolo di fattore in grado di danneggiare il rene, ed è altresì in relazione con il rischio di comparsa e di progressione di malattie cardiovascolari [13]. Le implicazioni prognostiche renali e cardiovascolari sono indipendenti dalla nefropatia da cui la proteinuria origina. Non solo, l'associazione tra livelli di proteinuria e rischio di eventi o mortalità cardiovascolari è continua. Ciò ha indotto diverse società medico-scientifiche a considerare sia la microalbuminuria sia la proteinuria autentici fattori di rischio cardiovascolare.

La dimostrazione della loro validità come fattori di rischio è che la riduzione della loro entità, mediante idonee terapie, correla sia con il rallentamento della progressione delle nefropatie sia con la diminuzione della morbosità e della mortalità cardiovascolare [14]. Ridurre la proteinuria, soprattutto con agenti antipertensivi inibitori del sistema renina-angiotensina, dovrebbe pertanto costituire un obiettivo di prim'ordine nel trattamento dei pazienti con danno renale cronico.

Risalgono agli anni Ottanta le prime osservazioni negli animali da esperimento, resi nefropatici, nei quali le lesioni sclerotiche glomerulari più estese erano osservate nei casi di proteinuria più elevata, facendo presumere un possibile nesso tra la proteinuria e il danno sclerotico glomerulare.

Nel 1986 il gruppo del dottor Remuzzi di Bergamo, in un modello di ratti trattati con adriamicina, dimostrava che, a seguito del passaggio di proteine attraverso i capillari glomerulari e al loro riassorbimento da parte delle cellule tubulari, veniva innescata una serie di lesioni nello spazio tubulo-interstiziale. Il riassorbimento delle proteine filtrate, infatti, attivava l'epitelio tubulare prossimale, in cui si verificavano eventi biochimici con produzione di sostanze vasoattive e infiammatorie, come l'endotelina-1, proteine in grado di attrarre i monociti dal circolo. Tali sostanze, prodotte in eccesso dai tubuli, venivano secrete nel compartimento basocellulare, dando origine a processi di flogosi e fibrosi interstiziale. Veniva così ipotizzato per la prima volta il concetto che le proteine, e tra esse maggiormente l'albumina, potessero essere responsabili del progressivo deterioramento del danno parenchimale, e quindi della funzione renale.

I possibili mediatori di tali danni sono diventati numerosi nel corso degli anni: transferrina, fattore di crescita tumorale (TNF), fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF), sistema del complemento, molecole di adesione ecc. In altre parole, l'eccessivo riassorbimento di proteine da parte delle cellule tubulari prossimali determina, oltre a un danno diretto, una sovraregolazione dell'espressione cellulare di alcuni geni che modulano la produzione di citochine, fattori di crescita e sostanze vasoattive, con conseguente liberazione nell'interstizio di tali mediatori che in-

ducono infiltrazione interstiziale di cellule infiammatorie, proliferazione dei fibroblasti residenti, aumento della produzione di matrice extracellulare e fibrosi interstiziale [15].

L'effetto flogistico si estenderebbe progressivamente ai nefroni adiacenti, cioè a quelli inizialmente più risparmiati. Oggi la proteinuria è ritenuta un reale, vero e proprio "tossico tubulare".

È ormai nozione acquisita che nelle principali forme di glomerulonefrite primitiva – dalla glomerulosclerosi focale alla glomerulonefrite membranosa, alla glomerulonefrite membranosa-proliferativa ecc. – la progressione verso l'insufficienza renale cronica si associa significativamente all'entità della proteinuria [16-19] e all'estensione delle alterazioni tubulo-interstiziali, più che all'entità del danno glomerulare [20,21].

Risale sempre agli anni Ottanta la comparsa in letteratura di una serie di lavori sperimentali che dimostravano un'attenuazione delle alterazioni tubulo-interstiziali in seguito a manovre terapeutiche idonee a ridurre la proteinuria: dieta ipoproteica, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), ACE-inibitori, ipolipemizzanti, anticoagulanti [18]. Da questi studi emergeva chiaramente che l'effetto nefroprotettivo passava sempre attraverso l'abolizione o l'attenuazione della proteinuria, e nessuno studio mostrava benefici renali in presenza di proteinuria di grado massivo.

Perché la proteinuria è un fattore di rischio indipendente per progressione del danno sia renale sia cardiovascolare? La spiegazione più verosimile nella letteratura corrente è che essa rifletta una disfunzione endoteliale generalizzata, che può essere causa di aterosclerosi accelerata; in alternativa, il passaggio di proteine attraverso i vasi può indurre infiammazione, e quindi danneggiamento dei microvasi.

Terapia

Nei pazienti con grave ipoalbuminemia, soltanto se con importanti sintomi associati a tale condizione, può essere utile la somministrazione per via venosa di supplementi di albumina. Va tuttavia tenuto presente che essa viene in gran parte e prontamente perduta nelle urine, e il carico può danneggiare ulteriormente il rene. L'unica ragione valida che oggi giustifica la somministrazione venosa di albumina è quella di veicolare i diuretici, come la furosemide, per renderli più efficaci, nel momento dell'espansione del volume plasmatico, con lo scopo di ottenere una maggiore mobilizzazione e una più marcata rimozione dei liquidi tissutali.

Il trattamento più ovvio della proteinuria, specialmente in presenza di sindrome nefrosica, consiste nel correggere direttamente la causa che l'ha determinata. Per tale ragione vengono frequentemente utilizzati, in ambienti specialistici nefrologici, schemi complessi che includono steroidi e agenti immunosoppressori.

Anche i FANS sono efficaci nella proteinuria, ma il loro effetto è dovuto in gran parte alla riduzione del filtrato glomerulare, e quindi tali farmaci non hanno trovato una collocazione nell'armamentario della terapia clinica nefrologica.

ca, anche perché sono teoricamente nefrotossici, in particolare se associati ad ACE-inibitori, sartani e diuretici [22].

Un provvedimento da adottare nel trattamento cronico delle nefropatie, specialmente se la funzione renale non è più conservata, benché possa apparire di per sé un contro-senso, è la restrizione delle proteine con la dieta, che esplica un effetto nefroprotettivo aspecifico [12].

Una nefroprotezione aspecifica è fornita anche dalla somministrazione degli ACE-inibitori, in grado di ridurre efficacemente la proteinuria, ancor più se associati a un'adeguata restrizione di sale e a diuretici.

Nella seconda metà degli anni Ottanta, soprattutto a opera di medici diabetologi [23], venivano pubblicati lavori su piccoli numeri di pazienti, con nefropatia diabetica, nei quali gli ACE-inibitori si dimostravano in grado di proteggere la funzione renale, e questo avveniva in associazione con la riduzione della proteinuria, e appariva evidente che il loro effetto antiproteinurico era indipendente da quello sulla pressione arteriosa.

Nei primi anni Novanta, venivano portati a conoscenza della comunità medico-scientifica risultati simili a quelli ottenuti nei diabetici anche in pazienti con nefropatie non diabetiche.

Gli agenti antipertensivi che interferiscono con il sistema renina-angiotensina, quindi gli ACE-inibitori e i bloccanti recettoriali dell'angiotensina II (ARB), sono i farmaci più potenti in grado di ridurre la proteinuria e il progressivo deterioramento della funzione renale, in pazienti con nefropatia sia diabetica sia non diabetica, indipendentemente dai livelli di pressione arteriosa.

Dal 1993 al 1997 sono stati pubblicati i primi trial clinici, numericamente e metodologicamente adeguati, nei quali gli ACE-inibitori risultavano francamente "nefroprotettivi" in pazienti con nefropatia diabetica di tipo 1 e con nefropatie non diabetiche: lo studio cooperativo sulla nefropatia diabetica di tipo 1 [24], gli studi Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency (AIPRI) e Ramipril Efficacy in Nephropathy (REIN) [25,26] nelle nefropatie non diabetiche. La nefroprotezione esercitata da questi farmaci appariva sì legata alla riduzione della pressione arteriosa, ma soprattutto alla diminuzione della proteinuria, tant'è che gli obiettivi erano marginalmente influenzati nei pazienti senza o con proteinuria subclinica.

Un altro aspetto di rilievo che merita di essere rimarcato, nell'ambito della protezione renale, è il fatto che se vengono somministrati dosaggi più elevati di ACE-inibitori, questi non riducono ulteriormente la pressione arteriosa, mentre il loro effetto sulla proteinuria risulta più elevato. Da ciò si ricava il suggerimento che riferirsi soltanto ai livelli di pressione arteriosa raggiunta per stabilire il dosaggio massimo del farmaco da somministrare, in un nefropatico proteinurico, può essere limitativo per fornire il massimo effetto nefroprotettivo [27].

In contrasto con tali risultati favorevoli, successivi trial – UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) – e una metanalisi [28-30] hanno messo forte-

mente in dubbio la proprietà nefroprotettiva degli ACE-inibitori, indicando che essa è legata soltanto alla riduzione della pressione arteriosa.

Vi sono diversi appunti da muovere a tali studi che hanno negato capacità nefroprotettive specifiche agli ACE-inibitori, al di là della loro potenza nel ridurre la pressione arteriosa. Sappiamo ormai per certo che *conditio sine qua non* per l'effetto nefroprotettivo degli ACE-inibitori è rappresentata dal livello di proteinuria di base e dallo stadio della nefropatia; l'effetto è tanto maggiore quanto più elevata è l'entità della proteinuria, e quanto più avanzato è lo stadio di danno, e quindi di insufficienza renale [31]. Gli studi sopra citati, che hanno negato la proprietà nefroprotettiva, hanno trascurato queste importanti premesse.

Gli ARB, noti anche come "sartani", si sono affacciati più tardivamente sulla scena della protezione d'organo, anche renale. Due grandi trial clinici sono stati pubblicati nel 2001, RENAAL (con losartan) e IDNT (con irbesartan) in pazienti con nefropatia diabetica di tipo 2 [32,33]. Questi studi hanno confermato la stretta relazione tra proteinuria di base e rischio di progressione del danno renale. La nefroprotezione dei due ARB è apparsa correlata più all'effetto antiproteinurico che alla riduzione della pressione arteriosa.

Finora non sono stati pubblicati trial clinici che dimostrino capacità simili degli ARB in pazienti con nefropatie non diabetiche.

I sartani dovrebbero essere preferiti agli ACE-inibitori, in alcune condizioni cliniche, in quanto sono generalmente meglio tollerati: hanno un'incidenza più bassa di tosse, di iperkaliemia e soprattutto del temibile angioedema.

Va infine ricordato che anche farmaci antagonisti dei recettori dell'aldosterone, lo spironolattone e più recentemente l'eplerenone, sono in grado di ridurre la proteinuria, maggiormente se associati ad ACE-inibitori o ARB [34,35], quando possibile, soprattutto per il rischio di iperkaliemia.

Bibliografia

- [1] Myers DB, Guash A. Mechanisms of massive proteinuria. *J Nephrol* 1994;7:254.
- [2] Tencer J, Frick IM, Oquist BW, Alm P, Rippe B. Size-selectivity of the glomerular barrier to high molecular weight proteins: upper size limitations of shunt pathways. *Kidney Int* 1998;53(3):709-15.
- [3] Bakoush O, Tencer J, Tapia J, Rippe B, Torffvit O. Higher urinary IgM excretion in type 2 diabetic nephropathy compared to type 1 diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2002;61(1):203-8.
- [4] Tipping PG. Are podocytes passive or provocative in proteinuric glomerular pathology? *J Am Soc Nephrol* 2008;19(4):651-3.
- [5] Abe K, Miyazaki M, Koji T, et al. Enhanced expression of complement C5a receptor mRNA in human diseased kidney assessed by in situ hybridization. *Kidney Int* 2001;60(1):137-46.
- [6] Banas MC, Banas B, Hudkins KL, et al. TLR4 links podocytes with the innate immune system to mediate glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(4):704-13.

- [7] Chen HC, Chen CA, Guh JY, Chang JM, Shin SJ, Lai YH. Altering expression of alpha3beta1 integrin on podocytes of human and rats with diabetes. *Life Sci* 2000;67(19):2345-53.
- [8] Durvasula RV, Petermann AT, Hironomura K, et al. Activation of a local tissue angiotensin system in podocytes by mechanical strain. *Kidney Int* 2004;65(1):30-9.
- [9] Hoffmann S, Podlich D, Hähnel B, Kriz W, Gretz N. Angiotensin II type 1 receptor overexpression in podocytes induces glomerulosclerosis in transgenic rats. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(6):1475-87.
- [10] Bazzi C. Composizione della proteinuria nelle glomerulonefriti primitive: associazione con il danno tubulo-interstiziale, la prognosi e la risposta alla terapia. *G Ital Nefrol* 2003;20(4):346-55.
- [11] Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(1):180-8.
- [12] Vanholder R. Asymptomatic urinary abnormalities. In: Schena FP (ed). *Nephrology*. London: McGraw-Hill, 2001: pp. 35-42.
- [13] Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25(6):1105-87.
- [14] Sarafidis PA, Bakris GL. Kidney diseases and hypertension. In: Lip GY, Hall JE (eds). *Comprehensive Hypertension*. New York, NY: Elsevier, 2006: pp. 426-57.
- [15] Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998;339(20):1448-56.
- [16] Cameron JS. Proteinuria and progression in human glomerular diseases. *Am J Nephrol* 1990;10(Suppl 1):81-7.
- [17] Williams JD, Coles GA. Proteinuria: a direct cause of renal morbidity? *Kidney Int* 1994;45(2):443-50.
- [18] D'Amico G, Bazzi C. Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int* 2003;63(3):809-25.
- [19] Remuzzi G, Bertani T. Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 1990;38(3):384-94.
- [20] Fine LG, Ong AC, Norman JT. Mechanisms of tubulo-interstitial injury in progressive renal diseases. *Eur J Clin Invest* 1993;23(5):259-65.
- [21] D'Amico G, Ferrario F, Rastaldi MP. Tubulointerstitial damage in glomerular diseases: its role in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 1995;26(1):124-32.
- [22] Thomas MC. Diuretics, ACE inhibitors and NSAIDs: the triple whammy. *Med J Aust* 2000;172(4):184-5.
- [23] Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Hommel E, Mathiesen ER, Svendsen PA. Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294(6585):1443-7.
- [24] Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329(20):1456-62.
- [25] Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996;334(15):939-45.
- [26] The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349(9069):1857-63.
- [27] Ruggenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 2001;357(9268):1601-8.
- [28] UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317(7160):713-20.
- [29] Rahman M, Pressel S, Davis BR, et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005;165(8):936-46.
- [30] Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366(9502):2026-33.
- [31] Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 2007;49(1):12-26.
- [32] Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al; 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(12):861-9.
- [33] Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al; 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(12):851-60.
- [34] Epstein M, Buckalew V, Martinez F. Eplerenone reduces proteinuria in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:249.
- [35] Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Antagonists of aldosterone and proteinuria in patients with CKD: an uncontrolled pilot study. *Am J Kidney Dis* 2005;46(1):45-51.