

# LO STUDIO SHARP: APPROFONDIMENTI SULLA RILEVANZA CLINICA

**ROBERTO PONTREMOLI**

*Università degli Studi di Genova*

La prevalenza e l'incidenza di malattia renale cronica sono in forte aumento, specie nei Paesi occidentali e principalmente nei soggetti anziani. Gli studi osservazionali stimano che circa l'8-10% della popolazione sperimenti una qualche forma di danno renale, percentuale che aumenta al 20-30% in sottogruppi di soggetti particolarmente a rischio; per alcuni di questi pazienti si tratta semplicemente di riduzione del filtrato glomerulare (GFR), di un aumento dell'escrezione urinaria di albumina o di proteinuria, condizioni asintomatiche e misconosciute.

È una condizione che comporta un aumento del rischio cardiovascolare, anche in caso di danno renale lieve. Questo è ancora più evidente nelle fasce d'età più giovani, prima che l'età diventi il determinante di rischio preponderante. Una recente meta-analisi ha confermato su larga scala il valore prognostico sfavorevole per mortalità generale e cardiovascolare di un aumento anche modesto dell'albuminuria o di una riduzione di GFR. La valutazione di questi parametri e l'identificazione dei pazienti con malattia renale cronica consente di modulare la terapia a favore di un approccio più aggressivo volto a controllare i fattori di rischio cardiovascolare. Questo anche alla luce dell'evidenza epidemiologica che i pazienti con insufficienza renale cronica, anche nelle fasi iniziali, hanno una probabilità di morire per cause cardiovascolari assai più elevata rispetto a quella di raggiungere lo stadio di insufficienza renale terminale.

La dislipidemia nel paziente nefropati-

co è spesso poco eclatante: lieve aumento delle LDL (ma con aumento della frazione di quella sottopopolazione di LDL maggiormente aterogena), lieve aumento dei trigliceridi, riduzione del colesterolo HDL. Per ridurre l'elevato rischio cardiovascolare di questi pazienti, i medici hanno pochi strumenti a disposizione: perciò è importante ottimizzare gli approcci esistenti. In questi soggetti, infatti, anche un modesto miglioramento del profilo lipidico comporta notevoli vantaggi in termini di morbilità e mortalità cardiovascolare.

Il paziente nefropatico sembrerebbe perciò il destinatario ideale dell'approccio ipolipemizzante intensivo. Tuttavia i dati di trial condotti su pazienti diabetici in dialisi (4D e AURORA) non hanno mostrato un'associazione significativa tra la riduzione massiva della colesterolemia con la terapia statinica e un effetto significativo sugli eventi cardiovascolari. Questi studi sembravano affermare che il rischio di questa tipologia di pazienti fosse talmente elevato da rendere inefficace anche un approccio ipolipemizzante intensivo.

In realtà, i dati epidemiologici mostrano che sebbene le malattie cardiovascolari siano la prima causa di morte dei pazienti dializzati, la patologia aterosclerotica è responsabile solo di una parte di questi decessi. Un end point definito come "eventi cardiovascolari" comprende sia eventi sui quali si evidenzia il beneficio della terapia ipolipemizzante (eventi di natura aterosclerotica), sia eventi meno influenzati dalle mo-

dificazioni dei livelli lipidici (eventi di natura elettrica).

In questo contesto si è sviluppato lo studio SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*), uno studio che ha arruolato oltre 9000 pazienti con malattia renale cronica a diversi stadi (in trattamento dialitico o in trattamento conservativo), senza storia di infarto miocardico o rivascolarizzazione miocardica e senza indicazione precisa al trattamento ipolipemizzante. L'end point primario era la riduzione degli eventi aterosclerotici maggiori (morte coronarica, infarto miocardico, ictus non emorragico o rivascolarizzazione); tra gli end point secondari vi erano alcuni eventi vascolari e la progressione del danno renale.

Dopo una media di osservazione di 5

anni, i pazienti randomizzati a ricevere l'associazione fissa presentavano una riduzione di circa il 17% dell'incidenza di eventi aterosclerotici maggiori rispetto al gruppo placebo, valore in linea con le altre evidenze dai trial in letteratura. L'effetto era più evidente nei pazienti con valori di LDL più elevati al basale e in pazienti non in dialisi, ma la non eterogeneità tra i due gruppi e lo spostamento dei pazienti dal trattamento conservativo a quello sostitutivo nei 5 anni di follow-up portano a confermare la presenza di un beneficio indipendentemente dallo stadio di nefropatia. Ciò significa che trattando per 5 anni 1.000 pazienti con la terapia di associazione si risparmierebbero 30 eventi tra i pazienti non in dialisi e 40 eventi tra pazienti in dialisi. Non sono stati osservati problemi di safety, né in termini di miopatie o epatiti, né in termini di tumori, pur trattandosi di pazienti immunodepressi, cioè esposti ad un rischio aumentato di neoplasie. Nessuna differenza fra i due gruppi è stata notata nel rallentamento della progressione verso gli stadi terminali della *end-stage renal disease*.

Questo studio supporta la decisione di introdurre la terapia ipolipemizzante nel trattamento dei pazienti nefropatici. I limiti del trial 4D e AURORA erano principalmente la bassa numerosità dei soggetti arruolati e la definizione inappropriata dell'end point primario. L'esito cardiovascolare nel paziente nefropatico è dovuto all'interazione a lungo termine di fattori di rischio diversi e diversamente rilevanti e il peso di ciascuno cambia col passare del tempo e col progredire della malattia. Il margine di intervento, il gap tra rischio attuale e rischio residuo, è maggiore nelle fasi precoci della nefropatia e si riduce progressivamente per il moltiplicarsi dei fattori di rischio. Queste evidenze supportano la necessità di terapie costo-efficaci mirate al controllo di specifici fattori di rischio nelle fasi della patologia in cui questi sono maggiormente determinanti per lo stato di salute e il quadro di rischio complessivo del paziente.

