

**Guida per un
linguaggio
comune
in nefrologia:
le malattie renali
croniche**

C.Grillo, M. D'Amico, M. Fraticelli



***Guida per un
linguaggio comune
in nefrologia:
le malattie renali
croniche***

*C. Grillo,
M. D'Amico,
M. Fraticelli*



Azienda Ospedaliera S. Anna, Como

U.O. NEFROLOGIA - DIALISI

Direttore: Carlo Grillo

NEFROLOGIA

Caposala

Sig.ra Pia Pedrini

Dirigenti Medici

dott. Carlo Giura

dott. Marco D'Amico

dott. Gianvincenzo Melfa

DAY HOSPITAL

Caposala

Sig.ra Pia Pedrini

Dirigenti Medici

dott. Alessandra Beltrame

dott. Giuseppe Colantonio

dott. Mariangela Ferradini

DIALISI

Caposala

Sig.ra Rossana Grilli

Dirigenti Medici

dott. Luca Bernardi

dott. Giuseppe Bonforte

dott. Daniela Martinelli

dott. Stefano Mangano

dott. Claudio Minoretti

dott. Paola Padovese

dott. Giulia Tettamanti

Carissimi Colleghi:

Il presente libretto è frutto dell'attività della nostra Unità Operativa ed ha come intento quello di favorire, nel migliore dei modi, il comune approccio al paziente con malattia renale cronica. Abbiamo inteso anzitutto esprimere la necessità di un linguaggio comune in Nefrologia, che riteniamo necessario per comprendere e condividere le scelte che proponiamo ai nostri Pazienti. Siamo consapevoli che una reale prevenzione delle malattie renali e, soprattutto, una corretta condotta per rallentarne la progressione non possa essere attuata senza la partecipazione di tutti i Medici che hanno in cura il Paziente e senza il supporto attivo del Paziente stesso e dei suoi famigliari.

Con la speranza di avere fatto un' iniziativa gradita ad ogni Medico, confermiamo il nostro desiderio di essere sempre più utili ai Pazienti che si affidano alle nostre cure.

Con stima.

Carlo Grillo

Indice

| | |
|--|---------|
| Guida per un linguaggio comune in nefrologia: le malattie renali croniche | Pag. 1 |
| Definizione e stadiazione delle nefropatie croniche | Pag. 3 |
| Popolazione ad elevato rischio di sviluppare malattie renali croniche | Pag. 6 |
| Valutazione e trattamento delle malattie renali croniche | Pag. 9 |
| Diagnosi delle malattie renali croniche | Pag. 13 |
| Valutazione degli esami per la diagnosi delle malattie renali | Pag. 15 |
| - <i>Stima del filtrato glomerulare</i> | Pag. 15 |
| - <i>Valutazione della proteinuria</i> | Pag. 21 |
| - <i>Valutazione dell'ecografia renale</i> | Pag. 28 |
| - <i>Esame delle urine e del sedimento urinario</i> | Pag. 29 |
| Associazione dei livelli di insufficienza renale con le complicanze | Pag. 32 |
| - <i>Ipertensione arteriosa</i> | Pag. 32 |
| - <i>Anemia</i> | Pag. 38 |
| - <i>Alterazioni del metabolismo calcio-fosforo</i> | Pag. 43 |
| - <i>Alterazioni dell'equilibrio acido-base</i> | Pag. 47 |
| - <i>Stato nutrizionale</i> | Pag. 48 |
| Conclusioni | Pag. 53 |

Guida per un linguaggio comune in nefrologia: le malattie renali croniche

La Nefrologia si occupa delle malattie renali che possono causare la progressiva perdita della funzione renale (insufficienza renale) e/o che possono causare complicanze derivanti dalla ridotta funzione renale stessa. Appare dunque evidente che la comprensione delle nefropatie non può prescindere dall'avere chiare quelle che sono le funzioni normali dei reni. I reni stanno all'organismo come dei depuratori, garantendo l'omeostasi del "mezzo interno", ossia costanza e adattamento alle condizioni ambientali del *volume* e della *composizione chimica* dei liquidi corporei. Nel dettaglio, i reni sono preposti a:

- ✓ regolazione del **bilancio idrico** dell'organismo, mediante le variazioni del volume urinario;
- ✓ regolazione del **bilancio degli elettroliti e del fosforo**, mediante la modulazione dell'escrezione urinaria degli stessi;
- ✓ regolazione della compartimentazione dell'acqua corporea (intracellulare *versus* extracellulare) grazie alla possibilità di separare il bilancio idrico dal bilancio del sodio;
- ✓ regolazione dell'**equilibrio acido-base**;
- ✓ eliminazione delle **scorie metaboliche** idrosolubili;
- ✓ catabolismo ed eliminazione di alcuni ormoni;
- ✓ catabolismo ed eliminazione di farmaci e/o metaboliti idrosolubili;
- ✓ produzione di ormoni (eritropoietina) e vitamine (vitamina D attiva).

Dalle funzioni renali normali si deducono le principali alterazioni poten-

ziali conseguenti all'insufficienza renale:

- ✓ sovraccarico idrico fino all'edema polmonare, ipertensione arteriosa (più raramente disidratazione, ipotensione arteriosa);
- ✓ squilibri elettrolitici (iper/iponatremia, iper/ più raramente ipopotassiemia, ipo/più raramente ipercalcemia), iperfosforemia;
- ✓ alterazione dell'equilibrio acido-base (acidosi metabolica/ più raramente alcalosi metabolica);
- ✓ tossicità legata alla ritenzione di numerosissime scorie metaboliche (ne sono state descritte centinaia), da cui il termine di *uremia*, letteralmente "urina nel sangue";
- ✓ anomalie ormonali (iperparatiroidismo);
- ✓ alterata farmacocinetica di numerosi farmaci;
- ✓ anemia iporigenerativa;
- ✓ patologie del tessuto osseo (osteodistrofia uremica) e della calcificazione dei tessuti connettivi (calcificazioni metastatiche), tra cui sono di preminente importanza le calcificazioni cardiovascolari.

Definizione e stadiazione delle nefropatie croniche

Per malattie renali croniche (o nefropatie croniche) si intendono:

- 1.** anomalie strutturali o funzionali dei reni, datanti da oltre 3 mesi, con o senza deficit funzionale, documentate da:
 - a)** alterazioni anatomo-patologiche, e/o
 - b)** marcatori di danno renale, siano essi di tipo biochimico (alterazione della composizione di sangue e/o urine, alterazioni elettrolitiche, alterazioni dell'equilibrio acido-base) o anomalie degli esami di imaging renale;
- 2.** filtrato glomerulare $<60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ di superficie corporea persistente per più di 3 mesi, indipendentemente dal punto 1.

E' utile identificare e riconoscere i fattori di rischio per lo sviluppo delle nefropatie e delle complicanze ad esse associate:

| Tipo di fattore di rischio | Definizione | Esempi |
|----------------------------|--|---|
| <i>Di suscettibilità</i> | Aumentata suscettibilità al danno renale | Età anziana, familiarità positiva per nefropatie |
| <i>Di inizio (causali)</i> | Causano direttamente il danno renale | Ipertensione arteriosa, diabete mellito, patologie autoimmuni sistemiche o limitate al rene, infezioni sistemiche, infezioni delle vie urinarie, nefrolitiasi, ostruzione delle vie urinarie, tossicità da farmaci |
| <i>Di progressione</i> | Causano il peggioramento di un danno renale innescato da altra causa | Elevati livelli di proteinuria, elevati valori di pressione arteriosa, cattivo controllo glicometabolico nel diabete, fumo |
| <i>Di uremia</i> | Aumentano la morbidità e la mortalità nell'insufficienza renale | Tardivo inizio delle cure nefrologiche e/o della terapia sostitutiva, inadeguata dose dialitica, inadeguato controllo dell'ipertensione arteriosa, anemia, anomalie del metabolismo calcio-fosforo, complicanze legate ai cateteri venosi centrali, stato infiammatorio sistemico espresso da ipoalbuminemia ed elevati valori di PCR |

Indipendentemente dalle cause che hanno portato al danno renale, le malattie renali croniche vengono stadiate in base al livello di filtrato glomerulare (GFR, *glomerular filtration rate*), che è ampiamente accettato come il migliore indice sintetico della funzione depurativa renale.

| Stadio | GFR (ml/min/1,73 m ²) | Definizione | Azioni |
|--------|-----------------------------------|----------------------------------|--|
| 1 | ≥90 | Danno renale con GFR normale o ↑ | Diagnosi e trattamento della nefropatia, trattamento delle condizioni di co-morbidità, rallentamento della progressione del danno, riduzione del rischio cardiovascolare |
| 2 | 60-89 | Lieve | Precedenti più: stima della velocità di progressione dell'IRC |
| 3 | 30-59 | Moderata | Precedenti più: valutazione e trattamento delle complicazioni |
| 4 | 15-29 | Severa | Precedenti più: preparazione alla terapia sostitutiva |
| 5 | <15 | Uremia | Terapia sostitutiva |

In base ai diversi stadi variano gli obiettivi degli interventi terapeutici: valori di GFR compresi tra 60 e 89 ml/min senza altri segni di danno renale possono essere normali per l'età considerando che dai 30-40 anni si ha un naturale declino del GFR valutabile in circa 1 ml/min/1.73 m² ogni anno.

Questo fatto deve tuttavia essere tenuto presente per le terapie potenzialmente dannose per i reni nei pazienti anziani, stante la ridotta riserva funzionale.

La riduzione del GFR può anche dipendere da cause extra-renali: insufficienza cardiaca, cirrosi epatica, deplezione del volume extracellulare, ridotta perfusione renale da malattie sistemiche.

Popolazione ad elevato rischio di sviluppare malattie renali croniche

Alcune persone senza segni di danno renale o con normale o aumentato GFR sono a rischio aumentato di sviluppare nel tempo una malattia renale cronica.

Nella tabella sono elencati i potenziali fattori di rischio di suscettibilità o di inizio di malattia renale cronica:

| Fattori clinici | Fattori socio-economici |
|---|---|
| <i>Ipertensione arteriosa</i> | Età avanzata |
| <i>Diabete mellito</i> | Esposizione a determinate condizioni ambientali e/o situazioni lavorative (sostanze chimiche) |
| <i>Malattie autoimmuni</i> | |
| <i>Infezioni sistemiche</i> | |
| <i>Infezioni delle vie urinarie</i> | |
| <i>Calcolosi renale</i> | |
| <i>Ostruzione delle vie urinarie</i> | |
| <i>Neoplasie</i> | |
| <i>Esposizione a farmaci o sostanze nefrotossiche</i> | |
| <i>Riduzione di massa nefronica</i> | |
| <i>Pregressa insufficienza renale acuta</i> | |
| <i>Familiarità per malattie renali</i> | |
| <i>Basso peso alla nascita</i> | |

I pazienti con fattori di suscettibilità allo sviluppo di malattia renale cronica sono generalmente in carico ai medici di medicina genera-

le e ad alcuni specialisti non nefrologi (cardiologi, internisti, diabetologi, ipertensivologi, urologi, ecc.). E' dunque evidente che al fine della prevenzione e diagnosi precoce delle malattie renali croniche è fondamentale la sensibilizzazione dei medici non nefrologi verso i fattori di rischio per lo sviluppo di malattie renali croniche. Il follow-up delle persone con fattori di rischio, soprattutto clinici, deve comprendere esami volti alla rilevazione precoce dei segni di malattia renale cronica (creatininemia, azotemia, esame urine completo) e la misurazione sistematica della pressione arteriosa. I pazienti con malattia renale cronica devono essere sottoposti ad un'adeguata valutazione, il più precocemente possibile. I pazienti che non hanno segni di malattia renale devono essere inseriti in un programma di riduzione del rischio e di controlli periodici. La mancata attuazione dello screening precoce delle malattie renali croniche causa il cosiddetto fenomeno del "late referral", ossia del tardivo riconoscimento e cura delle malattie renali croniche.

Questo porta alle seguenti conseguenze negative:

- ✓ mancata terapia della malattia renale di base. Le malattie renali croniche, indipendentemente dalla loro causa, portano all'evoluzione sclero-atrofica dei reni; dunque le chances di essere curate con successo trattandone le cause si riducono quanto maggiore è il grado di compromissione del filtrato glomerulare;
- ✓ mancata terapia dell'insufficienza renale cronica. Gli studi dell'ultimo decennio hanno chiaramente dimostrato che, indipendentemente dall'eziologia delle singole malattie renali croniche,

esistono delle misure farmacologiche (stretto controllo pressorio, utilizzo di farmaci che hanno mostrato un effetto antiproteiurico e nefroprotettivo indipendente) e non (dieta, abolizione del fumo) che possono rallentare o addirittura arrestare la progressione dell'insufficienza renale cronica. Queste misure sono parimenti tanto meno efficaci quanto più avanzato è lo stadio della malattia renale cronica;

- ✓ mancata terapia delle anomalie metaboliche conseguenti alle malattie renali croniche con conseguente misconoscimento delle complicanze;
- ✓ mancata riduzione dell'elevatissimo rischio cardiovascolare che caratterizza i pazienti con malattia renale cronica.

Valutazione e trattamento delle malattie renali croniche

La valutazione e il trattamento dei pazienti affetti da malattia renale cronica richiede la conoscenza dei concetti distinti, ma tra loro correlati, di:

- ✓ **diagnosi della nefropatia;**
- ✓ **condizioni di co-morbidità** (diabete, ipertensione arteriosa, malattie cardiovascolari);
- ✓ **severità della malattia renale**, determinata dal livello di filtrato glomerulare;
- ✓ **complicanze della malattia renale**, legate al livello di insufficienza renale (anemia, alterazioni del metabolismo calcio-fosforo, iperparatiroidismo secondario, alterazioni dell'equilibrio acido-base, squilibri elettrolitici, sovraccarico idrico);
- ✓ rischio di **progressione dell'insufficienza renale** fino all'uremia;
- ✓ **sviluppo de novo di complicanze cardiovascolari.**

Il trattamento dei pazienti con malattia renale cronica deve includere:

- ✓ terapia specifica basata sulla diagnosi;
- ✓ valutazione e trattamento delle comorbidità;
- ✓ rallentamento della perdita di funzione renale nel tempo;
- ✓ prevenzione e trattamento precoce delle complicanze cardiovascolari;
- ✓ prevenzione e trattamento delle complicanze legate alla riduzione della funzione renale;

- ✓ preparazione tempestiva del paziente al trattamento sostitutivo.
- ✓ trattamento dell'uremia con dialisi o trapianto di rene;
- ✓ personalizzazione del trattamento dialitico per favorire la riabilitazione.

Per ogni paziente è necessario elaborare un piano clinico, basato sullo stadio della malattia renale, che dovrà essere continuamente aggiornato. Una parte fondamentale della visita medica è l'anamnesi farmacologica, che deve essere ogni volta rivisitata considerando:

- ✓ aggiustamento delle terapie basato sul livello di funzione renale;
- ✓ rilevazione di potenziali effetti avversi dei farmaci sulla funzione renale o loro effetti avversi legati all'insufficienza renale;
- ✓ rilevazione di interazioni tra i farmaci;
- ✓ monitoraggio dei livelli terapeutici dei farmaci, qualora indicato e possibile (es. digossinemia);
- ✓ **verifica dell'aderenza effettiva del paziente alle prescrizioni farmacologiche.**

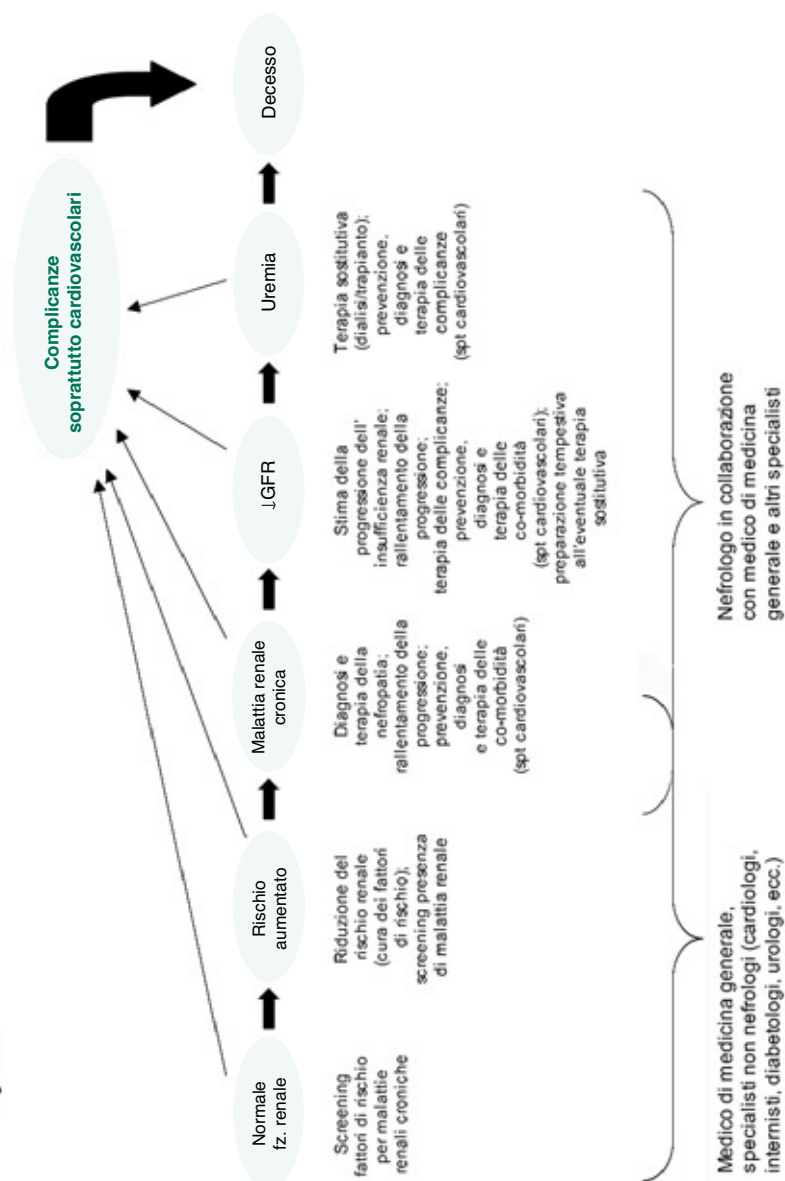
Quest'ultimo è un punto critico nella gestione dei pazienti con malattia renale cronica. Poiché questi pazienti sono sovente sottoposti a pesanti polifarmacoterapie per la malattia renale e le co-morbidità associate e poichè gli effetti avversi delle terapie farmacologiche sono più frequenti nell'insufficienza renale cronica, è molto frequente che i pazienti non assumano con esattezza, sia involontariamente che di proposito, le terapie prescritte. Molti insuccessi terapeutici o complicanze che si verificano nel paziente nefropatico sono semplicemente spiegate dalla non corretta assunzione della terapia prescritta, più

che dalla inefficacia terapeutica. Perciò, **l'educazione terapeutica** del paziente e dei famigliari, la disponibilità al dialogo e la facile reperibilità del medico che ha in carico il paziente nefropatico e – non ultimo – il rapporto di fiducia e stima che il paziente nutre verso il medico e la struttura in cui questi opera, giocano un ruolo chiave e imprescindibile nel successo terapeutico nelle malattie renali croniche. Le premesse del successo terapeutico nelle nefropatie possono essere riassunte con 3 slogan:

- ✓ riferimento precoce e tempestivo del paziente con malattia renale cronica allo specialista nefrologo per l'inquadramento di sua competenza (*in primis* diagnosi e terapia eziologica, se possibile, della nefropatia di base e rallentamento della progressione dell'insufficienza renale cronica);
- ✓ sinergia di tutti i medici che si prendono cura del paziente (medico di medicina generale e specialisti vari);
- ✓ collaborazione attiva del paziente e del contesto familiare.

Le strategie terapeutiche per la prevenzione e la cura delle malattie renali croniche, basato su tale approccio globale, possono essere così schematizzate (*figura 1*):

Figura 1



Diagnosi delle malattie renali croniche

Le malattie renali croniche sono solitamente silenti, almeno fino ad un avanzato grado di insufficienza renale. Perciò, la valutazione clinica si basa fortemente su esami di laboratorio e tecniche di imaging diagnostico. *Tuttavia, un'accurata anamnesi spesso fornisce gli spunti per una diagnosi corretta, come riassunto nella seguente tabella:*

| Indagine dei sistemi | Diagnosi potenziale |
|--|--|
| <i>Disuria</i> | Uropatie tipo infezioni, ostruzioni o calcoli |
| <i>Infezioni recenti</i> | Può suggerire una glomerulonefrite post-infettiva o una nefropatia HIV-associata |
| <i>Rash cutaneo o sintomi articolari</i> | Suggerisce una malattia autoimmune, es. LES o crioglobulinemia |
| <i>Fattori di rischio per malattie a trasmissione parenterale</i> | Può suggerire HIV, epatite B o epatite C con le patologie renali associate |
| Malattie croniche | |
| <i>Insufficienza cardiaca, cirrosi epatica o perdita gastrointestinale di fluidi</i> | Solitamente suggerisce ridotta perfusione renale (fattori "pre-renali") |
| <i>Diabete mellito</i> | Frequente causa di nefropatia diabetica, nel diabete tipo II è spesso associato a nefropatia ischemica micro/macrovascolare |
| <i>Iperensione arteriosa</i> | Come causa di malattia renale cronica (nefroangiosclerosi ipertensiva) è spesso caratterizzata da valori pressori elevati per un lungo arco temporale, con associato spesso un danno d'organo extrarenale (cardiaco, retinico, cerebrale, vascolare). Un recente peggioramento dell'ipertensione e/o l'associazione con un diffuso danno vascolare (arteriopatia polidistrettuale) suggeriscono una nefropatia ischemica macrovascolare (stenosi dell'arteria renale). |

| | |
|---|---|
| Anamnesi patologica | |
| <i>Referti di esami passati</i> | E' spesso il dato più informativo nel rivelare la cronicità della nefropatia |
| <i>Valutazioni urologiche passate</i> | Possono evidenziare patologie urologiche connesse a malattie renali (es. ipertrofia prostatica connessa a ritenzione urinaria) |
| <i>Neoplasie</i> | Può suggerire una complicanza urologica (ostruzione urinaria: da invasione del trigono vescicale e/o da compressione degli ureteri nelle neoplasie delle basse vie urinarie o ginecologiche, da incarceramento degli ureteri nelle neoplasie diffuse al retroperitoneo, esiti di pregresse terapie radianti) o un effetto nefrotossico di chemioterapici (es. cisplatino) |
| Familiarità positiva per nefropatie | |
| <i>Presente in tutte le generazioni e ugualmente frequente nei maschi e nelle femmine</i> | Suggerisce una patologia ereditaria a trasmissione autosomica dominante, es. il rene policistico dell'adulto |
| <i>Presente in tutte le generazioni, prevalente nel sesso maschile</i> | Suggerisce una patologia ereditaria recessiva legata al cromosoma X, come la malattia di Alport |
| <i>Non presente in tutte le generazioni</i> | Suggerisce una patologia ereditaria a trasmissione autosomica recessiva, es. rene policistico infantile, rene a spugna midollare |

Gli esami di 1° livello per la diagnosi delle malattie renali croniche sono:

- ✓ creatininemia;
- ✓ clearance della creatinina (misurata con raccolta urinaria delle 24 ore o stimata dalla creatininemia con appositi algoritmi);
- ✓ esame delle urine con valutazione microscopica del sedimento urinario;
- ✓ determinazione quantitativa della proteinuria nelle 24 ore;
- ✓ elettroliti plasmatici (Na-K-Cl-Ca) e bicarbonati venosi;
- ✓ imaging dei reni (di prima scelta l'ecografia).

Valutazione degli esami per la diagnosi delle malattie renali

Stima del filtrato glomerulare

Nonostante le molteplici e complesse funzioni dei reni, dal punto di vista clinico la valutazione della velocità di filtrazione glomerulare (GFR) è l'indice più utile per valutare il livello di funzione renale. Il parametro laboratoristico più semplice e di primo livello, anche se poco accurato, per la stima del filtrato glomerulare è la creatininemia. E' importante avere presente che la creatininemia comincia ad aumentare oltre i valori normali quando più del 50% della funzione renale è compromessa. Successivamente, l'aumento della creatininemia non è lineare rispetto alla riduzione del filtrato glomerulare, bensì proporzionalmente maggiore quanto maggiore è il grado di compromissione funzionale.

Da ciò conseguono i seguenti messaggi pratici:

- ✓ una creatinemia solo moderatamente elevata (1.4-1.8 mg/dl) non è sinonimo di danno renale lieve, bensì può rispecchiare un danno renale già severo (soprattutto nei pazienti in cui la creatininemia tende ad essere falsamente ridotta per malnutrizione e/o riduzione delle masse muscolari – bambini e anziani). Pertanto è un dato che non va assolutamente considerato “parafisiologico” e trascurato.
- ✓ una creatininemia >2 mg/dl rispecchia una insufficienza renale da moderata a severa e perciò necessita di una valutazione specialistica e delle misure di intervento illustrate in precedenza.

La tabella seguente riassume i principali fattori che influenzano la creatininemia (a prescindere dalle metodiche laboratoristiche di dosaggio della creatininemia e dal problema della standardizzazione di queste ultime):

| | Effetto sulla creatininemia | Meccanismo/commento |
|--|-----------------------------|---|
| Insufficienza renale | Aumenta | Riduzione del filtrato glomerulare; tuttavia, l'aumento è ridotto dalla aumentata secrezione tubulare di creatinina e dalla ridotta generazione di creatinina |
| Ridotta massa muscolare | Diminuisce | Ridotta generazione di creatinina; frequente in bambini, donne, pazienti anziani e malnutriti |
| Malnutrizione | Diminuisce | Ridotta generazione di creatinina dovuta alla riduzione della massa muscolare e al ridotto apporto alimentare di carne |
| <i>Ingestione di carne cotta</i> | Aumenta | Aumento transitorio della generazione di creatinina |
| <i>Trimethoprim, cimetidina</i> | Aumenta | Inibizione della secrezione tubulare di creatinina |
| <i>Flucitosina, alcune cefalosporine</i> | Aumenta | Interferenza con alcune metodiche di laboratorio |
| <i>Chetoacidosi</i> | Aumenta | Interferenza positiva con il dosaggio con acido picrico |

In conclusione, la creatininemia può essere utile nell'approccio di primo livello alle malattie renali croniche (screening, diagnosi), tuttavia essa **non può assolutamente essere utilizzata né per la stadiazione né per la stima della velocità di progressione delle malattie renali croniche**. Il filtrato glomerulare può essere stimato dalla deter-

minazione della clearance della creatinina sulla raccolta delle urine di 24 ore, secondo la formula:

$$\text{clear. creat. (ml/min)} = \frac{Vu \text{ (ml/24ore)} \times Ucreat \text{ (mg/dl)}}{Pcreat \text{ (mg/dl)} \times 1440}$$

Vu Volume urinario nelle 24 ore

Ucreat Concentrazione urinaria di creatinina

Pcreat Concentrazione plasmatica di creatinina

1440 Tempo della raccolta urinaria in minuti

La clearance della creatinina viene normalizzata per la superficie corporea di riferimento di 1.73 m² dividendo per la superficie corporea del paziente e moltiplicando per 1.73.

La superficie corporea viene derivata da peso e altezza utilizzando degli algoritmi, di cui il più diffuso è la **formula di Du Bois**:

$$\text{superf. (m}^2\text{)} = 0.007184 \times \text{peso (Kg)}^{0.425} \times \text{altezza (cm)}^{0.725}$$

Ovviamente, l'accuratezza della determinazione dipende strettamente dall'accuratezza della raccolta delle urine, nel senso che una raccolta incompleta (sottostima del volume urinario nelle 24 ore) porta alla sottostima della clearance della creatinina (dimenticanza del pz. nella raccolta delle urine, ritenzione parziale di urina es. in pz. prostatici). Il filtrato glomerulare può alternativamente essere stimato dalla sola determinazione della creatininemia per mezzo di formule che tengono in considerazione altre variabili: età, sesso, peso corporeo (razza). La formula più semplice e più utilizzata nell'adulto è la **formula di Cockcroft-Gault**:

$$\text{clear. creat. (ml/min)} = \frac{(140 - \text{età}) \times \text{peso (Kg)}}{Pcreat \text{ (mg/dl)} \times 72} \quad (\times 0,85 \text{ nelle donne})$$

La formula di Cockcroft-Gault è relativamente semplice da memorizzare ed applicare “al letto del malatto”, tuttavia richiede la determinazione del peso corporeo, che in certe situazioni può risultare inconveniente (ad es. soggetti forzatamente allettati, non disponibilità o inaccuratezza della bilancia). Essa inoltre, analogamente alla determinazione della clearance della creatinina con raccolta urinaria, fornisce una stima del filtrato glomerulare non corretta per superficie corporea, il che è utile per il dosaggio dei farmaci ma rende difficoltoso il paragone del filtrato glomerulare con i valori normali e con gli stadi della malattia renale cronica.

L'equazione derivata dallo studio **MDRD** non necessita della misura del peso corporeo, consentendo la stima del filtrato glomerulare a partire da creatininemia, età, sesso e razza:

$$\text{clear. creat.} = \frac{186 \times P_{\text{creat}} \text{ (mg/dl)} - 1.154 \times \text{Età} - 0.203}{\text{(ml/min/1.73 m}^2\text{)}} \quad (\times 0.742 \text{ se donna}) \quad (\times 1.210 \text{ se Afro-Americano}).$$

Essa ha il vantaggio di fornire direttamente la stima del filtrato glomerulare normalizzato per superficie corporea (1.73 m²) e di essere stata validata in soggetti appartenenti a razze diverse (Europeo-Americani, Afro-Americani). Certamente non è di semplice memorizzazione e applicazione “a mano”, tuttavia essa può essere facilmente applicata con l'utilizzo di computers o palmari e incorporata nei sistemi di laboratorio.

E' stato dimostrato che la determinazione della clearance della creatinina utilizzando la raccolta delle urine non è più accurata di quella

fornita dalle equazioni che utilizzano la sola creatininemia. Tuttavia, la raccolta urinaria delle 24 ore fornisce informazioni ulteriori di fondamentale importanza nel follow-up clinico dei pazienti affetti da malattia renale cronica, quali:

- ✓ monitoraggio dell'evoluzione della proteinuria (marker fondamentale di malattia renale cronica);
- ✓ valutazione degli aspetti dietetici (apporto di sodio, intake proteico) e dello stato nutrizionale;
- ✓ stima del filtrato glomerulare in individui con diete inusuali (vegetariani, uso di supplementi di creatina) e/o con anomalie delle masse muscolari che inficiano i presupposti delle equazioni di predizione del filtrato glomerulare (soggetti amputati, malnutriti, cachettici, paraplegici e tetraplegici, grandi obesi);
- ✓ valutazione della necessità di iniziare il trattamento sostitutivo o monitorare rapide variazioni del filtrato glomerulare;
- ✓ prima di somministrare farmaci nefrotossici con escrezione renale.

In conclusione, la raccolta delle urine delle 24 ore per la determinazione non solo della creatinina clearance, ma anche di altri importanti dati (quali: sodiuria, urea urinaria, proteinuria) è strumento indispensabile nel follow-up specialistico delle malattie renali croniche per la valutazione dell'attività della malattia renale cronica (proteinuria), della progressione (clearance creatinina), della compliance alle prescrizioni dietetiche (sodiuria e urea urinaria) e dello stato nutrizionale. Le equazioni di predizione della clearance della creatinina senza raccolta urinaria dovrebbero essere utilizzate in parallelo alla raccolta urinaria per

verificarne l'accuratezza. In alternativa alla raccolta urinaria, esse possono essere utilizzate nei casi in cui questa sia difficilmente realizzabile (soggetti impossibilitati a raccogliere le urine per condizioni cliniche concomitanti – es. pz affetti da deficit neurologici o cognitivi in cui non si voglia ricorrere al cateterismo vescicale). In un'ottica di razionalizzazione delle risorse, considerando l'impegno comunque richiesto al pz. dalla raccolta delle urine delle 24 ore e i costi degli esami, nel corso del follow-up delle malattie renali croniche si potrebbe alternare la raccolta urinaria delle 24 ore con la sola determinazione dei dati ematici e stima del filtrato glomerulare mediante formule. In questo modo si potrebbe monitorare la progressione della malattia renale cronica con accuratezza senza rinunciare incondizionatamente alle preziose informazioni aggiuntive derivanti dalla raccolta urinaria. Ovviamente, il timing dei controlli emato-chimici e del ricorso alla raccolta urinaria va deciso in sede specialistica caso per caso. Sarebbe infine veramente auspicabile che i laboratori di analisi, in risposta alla richiesta di dosaggio della creatininemia, riportassero in automatico una stima del filtrato glomerulare utilizzando un'equazione predittiva (es. l'equazione MDRD, che non richiede l'input del peso corporeo) incorporata nel sistema informatico del laboratorio. In questo modo, sarebbe immediato per i clinici verificare che valori di creatininemia <2.0 mg/dl (comunemente interpretati come insufficienza renale di grado "lieve") corrispondono a stime del filtrato glomerulare oscillanti tra 50 e 25 ml/min/1.73 m² (in relazione a età, sesso, razza), ossia a stadi di malattia renale cronica da lieve a severo.

Valutazione della proteinuria

In condizioni normali l'eliminazione urinaria di proteine è molto bassa. L'aumento persistente dell'escrezione urinaria di proteine è un segno cardine di malattia renale cronica. L'escrezione di specifici tipi di proteine dipende dal tipo di malattia renale.

La prevalente perdita di albumina è presente nelle nefropatie glomerulari, quali nefropatia diabetica, glomerulonefriti e nefropatia ipertensiva. La perdita di globuline a basso peso molecolare (α_1 -microglobulina, β_2 -microglobulina, proteina legante il retinolo e alcuni enzimi) è presente in malattie tubulo-interstiziali.

Per **proteinuria** si intende l'aumentata escrezione urinaria di proteine totali, per albuminuria si intende specificamente l'aumentata escrezione urinaria di albumina.

Per **microalbuminuria** si intende l'aumentata escrezione urinaria di albumina rispetto ai valori normali, ma quantitativamente al di sotto del livello minimo di sensibilità dei test utilizzati per identificare l'aumentata escrezione urinaria di proteine totali.

Nella pratica clinica lo screening per rilevare la presenza di proteinuria può essere fatto utilizzando gli appositi dipstick con reagenti colorimetrici, che identificano la presenza di proteine a concentrazioni maggiori di 10-20 mg/dL. Il principio su cui si basa lo screening è quello colorimetrico: il reagente cambia di colore all'aumentare del pH quando si lega alle cariche negative delle proteine, quali l'albumina e la gran parte delle globuline.

Tuttavia, vanno tenute presente alcune limitazioni:

- a)** il test non è sensibile nel range delle basse concentrazioni di albumina quali si osservano negli individui con microalbuminuria; ne consegue che lo screening della microalbuminuria va effettuata con metodiche specifiche;
- b)** il test non è sensibile nel rilevare la presenza nelle urine di proteine cationiche, quali le catene leggere; ciò va tenuto ben presente nel sospetto clinico di discrasie plasmacellulari;
- c)** un pH urinario particolarmente alcalino (>8) può interferire con il reagente dando una falsa positività.

La tabella seguente riassume le più comuni cause di falsi risultati nell'esame routinario delle urine:

| | Falsamente positivo | Falsamente negativo |
|--|---|--|
| <i>Bilancio idrico</i> | La disidratazione aumenta concentrazione delle proteine nelle urine | L'eccessiva idratazione riduce la concentrazione di proteine nelle urine |
| <i>Ematuria</i> | Aumenta la quantità di proteine nelle urine | |
| <i>Esercizio fisico</i> | Aumenta l'escrezione urinaria di proteine, soprattutto di albumina | |
| <i>Infezione</i> | Aumenta la quantità di proteine nelle urine, derivanti dai microrganismi e dalle reazioni cellulari conseguenti all'infezione | |
| <i>Proteine urinarie diverse dall'albumina</i> | | Queste proteine solitamente non reagiscono altrettanto bene quanto l'albumina nei test routinari impiegati dagli stick |
| <i>PH urinario >8 (es. per agenti farmaceutici)</i> | Interferenza con il reagente colorimetrico | |

Attualmente, sono disponibili in commercio dipstick specifici per identificare l'albumina. L'esame delle urine andrebbe effettuato di preferenza su un campione emesso nel primo mattino, per evitare l'interferenza con la proteinuria ortostatica, condizione parafisiologica, benigna, frequente soprattutto nei giovani e nei soggetti che praticano intensa attività fisica.

In caso di positività per proteinuria di un campione emesso nell'arco della giornata in un momento casuale, il test deve essere ripetuto su un campione urinario prodotto dopo il risveglio, onde escludere una proteinuria ortostatica. In caso di ulteriore positività, bisogna ricorrere a un test di conferma mediante il dosaggio quantitativo della proteinuria. Se la presenza di proteinuria viene confermata da 2 o più test quantitativi nell'arco di 2 settimane, l'interessato viene considerato affetto da proteinuria persistente e indirizzato agli accertamenti inerenti la presenza e stadiazione di malattia renale cronica. La presenza di proteine nelle urine viene fornita sempre come concentrazione. Tuttavia, essa è fortemente influenzata dal volume urinario e pertanto non rispecchia l'effettiva gravità della proteinuria. Ad esempio, un'escrezione di 500 mg di proteine nelle 24 ore corrisponde a una concentrazione variabile da 100 mg/dl (2+ su dipstick) se il volume urinario è 500 ml/24h a 20 mg/dl (tracce su dipstick) se il volume urinario è 2500 ml/24h.

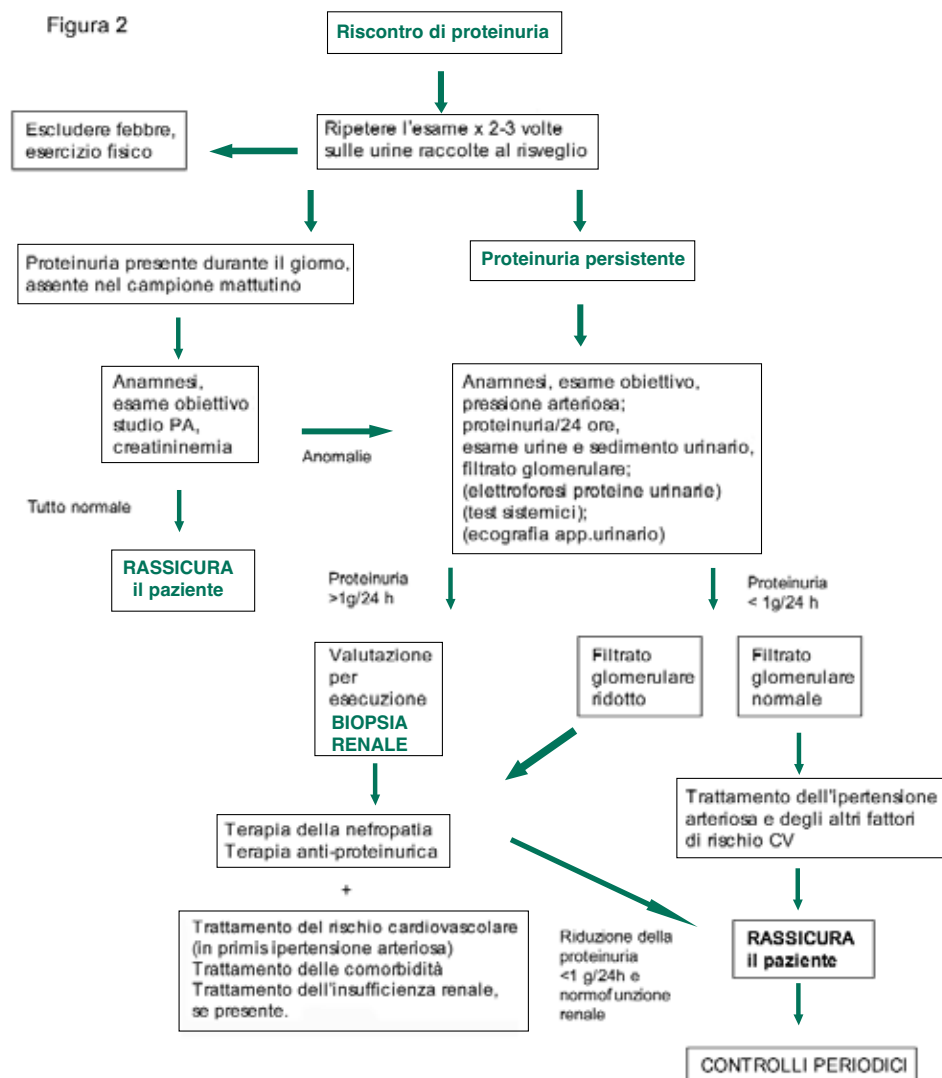
Ne consegue che per quantificare l'entità della perdita di proteine con le urine è necessario riferirsi alla proteinuria sulle urine delle 24 ore o, in alternativa, se la raccolta urinaria nelle 24 ore fosse problematica,

si potrà utilizzare il rapporto proteinuria (mg/dl)/creatininuria (g/l) su singolo campione minzionale ("spot").

La tabella seguente riassume i valori normali e patologici nell'escrezione urinaria di proteine:

| | Metodo di raccolta | NORMALE | MICRO ALBUMINURIA | PROTEINURIA CLINICA |
|------------------------|---|-----------|-------------------|---------------------|
| <i>Proteine totali</i> | Spot dipstick | <30 mg/dl | - | >30 mg/dl |
| | 24 ore | <300 mg | - | >300 mg |
| | Spot proteinuria (mg/dl) Creatininuria (g/l) | <200 mg/g | - | >200 mg/g |
| <i>Albumina</i> | Spot dipstick per micro-albuminuria | < 3 mg/dl | > 3 mg/dl | |
| | 24 ore | <30 mg | 30-300 mg | >300 mg |
| | Spot albuminuria(mg/dl) Creatininuria (g/l) | <30 mg/g | 30-300 mg/g | >300 mg/g |

La **figura 2** rappresenta una proposta di algoritmo diagnostico in caso di riscontro di proteinuria.



Significato clinico della proteinuria

La proteinuria persistente assume i seguenti significati:

- ✓ marker di presenza di malattia renale cronica;
- ✓ marker di severità della nefropatia e di rischio di progressione, perché tanto maggiore la proteinuria tanto più severa è la nefropatia di base e perché è stato ampiamente dimostrato che **la proteinuria di per sé è nefrotossica e accelera la perdita di funzione renale da qualunque causa generata;**
- ✓ marker di risposta alla terapia.

La proteinuria, dunque, rappresenta non solo un indicatore di malattia, ma anche un **target terapeutico**. I grossi trial degli ultimi 10 anni, infatti, hanno mostrato che la riduzione della proteinuria, sia essa spontanea o indotta dalla terapia, si associa a una significativa riduzione del rischio di progressione delle malattie renali.

La valutazione della proteinuria diventa, dunque, un parametro fondamentale per il follow-up clinico delle nefropatie, per il quale va sempre utilizzato un metodo di dosaggio quantitativo.

La terapia della proteinuria si basa sulle seguenti misure:

- ✓ terapia della nefropatia di base (se possibile);
- ✓ dieta iposodica, se presente sovraccarico idrico (3-5 g di NaCl), e ipocalorica, se presente sovrappeso/obesità, diabete, dislipidemia;
- ✓ **stretto controllo della pressione arteriosa**; la riduzione dei valori di pressione arteriosa è associata di per sé alla riduzione della proteinuria;

- ✓ utilizzo di farmaci interferenti con il sistema renina-angiotensina (ACE-inibitori, sartanici), che esplicano un'azione selettiva anti-proteinurica dose-dipendente;
- ✓ utilizzo di statine: oltre alla correzione metabolica della dislipidemia, studi recenti hanno mostrato che alcune molecole (es. atorvastatina) eserciterebbero un effetto anti-proteinurico.

Significato clinico della microalbuminuria

La microalbuminuria si è dimostrata essere marcatore di danno renale precoce nella nefropatia diabetica incipiente e nell'ipertensione arteriosa. Recentemente è stato dimostrato che la microalbuminuria rappresenta un fattore predittivo indipendente di rischio cardiovascolare. La microalbuminuria rappresenta l'espressione renale di una patologia generalizzata dell'endotelio caratterizzata da un'aumentata permeabilità endoteliale. Il dosaggio della microalbuminuria deve dunque costituire uno degli esami per l'individuazione precoce del danno d'organo subclinico nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa e diabete mellito, due condizioni associate ad elevato rischio di sviluppare una nefropatia cronica.

Indipendentemente dalle diverse procedure utilizzate per raccogliere i campioni di urina (raccolta giornaliera, notturna o campione spot dell'urina del mattino), la misurazione della microalbuminuria è affetta da un'elevata variabilità biologica. Tra le interferenze con l'escrezione urinaria di albumina, sono note quelle legate al sesso e all'attività fisica diurna. Ecco perché nella gran parte dei centri si preferisce ricor-

rere al dosaggio su raccolta urinaria “overnight” o su campione emesso nel primo mattino. E’ inoltre raccomandato effettuare il dosaggio in tre circostanze distinte.

Valutazione dell’ecografia renale

L’ecografia renale è l’esame di imaging di prima scelta nella diagnostica dell’insufficienza renale. Le informazioni irrinunciabili che il referto di qualsiasi ecografia renale deve fornire sono: indicazioni su eventuali malformazioni/anomalie renali (di numero, sede, morfologia); determinazione delle dimensioni di ciascun rene (fornendo almeno il dato della misurazione del diametro polo-polare), misurazione dello spessore della corticale renale, informazioni sull’ecogenicità della corticale renale (usualmente aumentata nelle nefropatie croniche); informazioni sull’eventuale presenza di idroureteronefrosi. Informazioni accessorie molto utili sono la determinazione degli indici di resistenza vascolare intraparenchimale di ciascun rene.

L’ecografia renale può essere combinata con l’esame ecocolor-Doppler delle arterie renali nel sospetto di stenosi dell’arteria renale. E’ buona norma che l’ecografista, nell’ambito dell’ecografia renale, valuti anche il calibro dell’aorta addominale e la presenza di placche aterosclerotiche. L’ecografia renale è inoltre informativa circa la presenza di calcoli nel bacinetto renale e di neoformazioni renali/surrenali, nonché circa eventuali neoformazioni estrinseche che comprimano gli ureteri; usualmente viene completata con la valutazione delle basse vie uro-genitali, ossia vescica e prostata/utero.

Esame delle urine e del sedimento urinario

L'esame delle urine e del sedimento urinario è di grande valore per la diagnosi delle malattie renali, in particolare può aiutare a diagnosticare la presenza di una malattia renale prima che si instauri un'insufficienza funzionale.

Prendendo in considerazione i costituenti più utilizzati nell'esame delle urine, sottolineiamo:

Peso specifico. Informazioni sulla capacità di concentrazione/diluizione delle urine. Un P.S.>1020 in assenza di glicosuria, proteinuria o eliminazione di mezzi di contrasto iodato è indice di normale potere di concentrazione delle urine. La capacità di concentrazione delle urine viene persa in determinate malattie renali anche con filtrato glomerulare normale (es. diabete insipido nefrogeno).

pH. Normalmente è acido, il range è variabile tra 4.5 e 8.5, è strettamente connesso con la dieta e varia durante la giornata in rapporto ai pasti e all'attività fisica (diminuisce). Nelle infezioni delle vie urinarie da batteri ureasi-positivi (E. Coli, Proteus) le urine sono alcaline. Le urine alcaline tendono a dissolvere i cilindri e ad aumentare la precipitazione di cristalli di calcio mentre quelle acide fanno aumentare la precipitazione di cristalli di urato.

Emoglobina. Si associa alla ematuria. In caso sia presente con sedimento urinario negativo per eritrociti, si tratta di emoglobinuria da emolisi eritrocitaria intravascolare o mioglobinuria.

Leucociti. Lo stick rivela la presenza di leucociti attraverso una reazione che evidenzia la esterasi leucocitaria.

Nitriti. Rivela la presenza di soli batteri che riducono i nitrati a nitriti. E' negativo con gli *Pseudomonas* che riducono i nitrati ad azoto gassoso.

L'esame microscopico del sedimento urinario è tanto più utile quanto più è osservato accuratamente e a fresco. Il sedimento urinario, oltre ad avere un ruolo diagnostico, consente di valutare l'evoluzione di una malattia glomerulare. Nel sedimento urinario sono riconoscibili:

Emazie. Possono essere morfologicamente normali, più spesso in rapporto alla perdita dalle vie urinarie, o morfologicamente alterate (dismorfiche), più spesso in relazione al passaggio attraverso la parete dei capillari glomerulari, espressione di patologia a tale livello. Il riscontro di emazie contenute nei cilindri è sempre espressione di provenienza parenchimale renale.

Leucociti. Normalmente sono polimorfonucleati ed esprimono la presenza di processi infiammatori localizzati in qualsiasi distretto dal rene all'uretra; quando contenuti nei cilindri sono segni di sofferenza parenchimale. Il riscontro di granulociti eosinofili (messi in evidenza con colorazioni particolari) è frequente nelle nefriti interstiziali da ipersensibilità farmacologica.

Cellule tubulari e di sfaldamento. Normalmente rotonde od ovoidali, possono confondersi con le cellule di sfaldamento dello strato profondo dell'urotelio che sono usualmente più grandi, mentre le cellule di sfaldamento degli strati superficiali sono molto più grosse.

Cilindri. Si formano all'interno del sistema tubulare per conglomerazione delle cellule che ivi si liberano con una matrice proteica.

Sono espressione di danno parenchimale renale.

Alcuni sono patognomonicici: cilindri leucocitari → pielonefrite acuta;

cilindri ematici → sindrome nefritica acuta.

Cristalli. E' necessario che siano cercati su urine fresche per essere certi che siano di origine renale, poiché possono formarsi dopo la minzione per cause chimico-fisiche. La loro presenza è spesso in rapporto all'alimentazione e non necessariamente danno informazioni sull'eventuale natura di calcoli renali. La presenza di abbondante cristalluria può giustificare una microematuria.

Batteri. La presenza di batteri nel sedimento è indicativa di infezione delle vie urinarie solo se le urine sono state raccolte e contenute sterilmente. E' indicativa di infezione la presenza di batteri + leucociti (+ cellule di sfaldamento delle vie urinarie).

Associazione dei livelli di insufficienza renale con le complicanze

Ad ogni livello di insufficienza renale diventano più frequenti alcune complicanze, il cui riconoscimento e trattamento precoce è necessario per rallentare la progressione dell'insufficienza renale e soprattutto per evitare danni ad altri organi e sistemi, in primis il sistema cardio-circolatorio. Infatti, i pazienti con insufficienza renale cronica hanno un aumentato rischio cardiovascolare, che progredisce come importanza e velocità parallelamente al progressivo ridursi del filtrato glomerulare.

Ipertensione arteriosa

L'ipertensione arteriosa complica con estrema frequenza le nefropatie croniche, spesso quando il filtrato glomerulare è ancora nella norma ($>60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). Essa, inoltre, è considerata un'importante causa di insufficienza renale, anzi la più frequente al giorno d'oggi insieme alla nefropatia diabetica. E' stato calcolato, infatti, che nei paesi industrializzati l'incidenza di nuovi casi di insufficienza renale terminale causata dall'ipertensione arteriosa ha raggiunto il 20-30%. L'ipertensione arteriosa acquista un triplice significato nelle nefropatie croniche:

- 1)** è di per sé frequente causa di nefropatia cronica (nefropatia ischemica macro/microvascolare);
- 2)** è il principale fattore di progressione del danno renale da qualsiasi

si causa indotto, in particolare quando associato a proteinuria;

- 3)** è fattore di rischio cardiovascolare maggiore, in una popolazione già caratterizzata da elevato profilo di rischio cardiovascolare.

Il trattamento precoce ed aggressivo dell'ipertensione arteriosa riveste un ruolo assolutamente preminente nella terapia “conservativa” delle malattie renali croniche, ovviamente senza prescindere dal riconoscimento e dal trattamento adeguato dei fattori di rischio cardiovascolare associati (fumo, dislipidemia, diabete, etc.).

In accordo con le più recenti linee guida, *la tabella seguente ricapitola la definizione dei livelli di pressione arteriosa:*

| Categorie | PA sistolica (mmHg) | PA diastolica (mmHg) |
|---------------------------------|---------------------|----------------------|
| Ottimale | <120 | <80 |
| Normale | 120-129 | 80-84 |
| Normale-alta | 130-139 | 85-89 |
| Ipertensione grado 1 (lieve) | 140-159 | 90-99 |
| Ipertensione grado 2 (moderata) | 160-179 | 100-109 |
| Ipertensione grado 3 (severa) | ≥180 | ≥110 |
| Ipertensione sistolica isolata | >140 | <90 |

Il target pressorio che deve essere ottenuto per massimizzare la nefroprotezione deve tenere conto dei valori di proteinuria e del grado di compromissione della funzione renale già esistente. Tale target inoltre va personalizzato tenendo conto dell'età del paziente.

Nei pazienti proteinurici è necessario raggiungere un target pressorio inferiore, mentre nei pazienti con proteinuria <1g/24h, e quindi a

minore rischio di progressione dell'insufficienza renale, è indicato raggiungere almeno il target pressorio consigliato dalle linee guida internazionali sull'ipertensione arteriosa (<140/90 mmHg), con lo scopo di ridurre il rischio di mortalità cardiovascolare.

Dunque, il valore di pressione arteriosa da raggiungere nelle malattie renali croniche deve essere almeno pari a quello consigliato nella popolazione generale nei pazienti a basso rischio di progressione (proteinuria < 1g/24h); mentre deve essere ridotto nei pazienti con proteinuria più elevata, in accordo con quanto recentemente consigliato dalle linee guida italiane:

TARGET CONTROLLO PRESSORIO

Pazienti di età < 60 anni:

| | |
|-----------------------|---|
| Proteinuria <1 g/24h | -130/85 mmHg |
| Proteinuria 1-3 g/24h | -125/75 mmHg se GFR tra 55-25 |
| Proteinuria > 3 g/24h | -125/75 mmHg -130/85 mmHg se GFR < 25 mL/min |

Pazienti di età ≥ 60 anni:

| | |
|-----------------------|---|
| Proteinuria <1 g/24h | -140/90 mmHg |
| Proteinuria 1-3 g/24h | -140/75 mmHg se GFR tra 55-25 mL/min |
| Proteinuria >3 g/24h | -140/75 mmHg -140/90 mmHg se GFR < 25 mL/min |

Il trattamento dell'ipertensione arteriosa si basa anzitutto su misure non farmacologiche: calo ponderale in caso di sovrappeso/obesità, dieta iposodica (3-5 g NaCl/die), regolare attività fisica aerobica, abolizione del fumo, limitazione del consumo di alcolici, aumento dell'apporto dietetico di fibre e acidi grassi insaturi omega-3.

Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, è stato ormai ampiamente dimostrato che il trattamento dell'ipertensione arteriosa nelle nefropatie croniche richiede quasi sempre una polifarmacoterapia d'associazione per ottenere valori pressori adeguatamente controllati. E' dunque poco utile concentrarsi ostinatamente su quali siano i farmaci anti-ipertensivi di prima scelta, considerando le diverse classi di antiipertensivi come se fossero in antagonismo; la realtà clinica è quella dell'associazione e della ricerca di sinergismo delle diverse classi. La prima e fondamentale misura da applicare è la **riduzione dei valori di pressione arteriosa** al di sotto dei target consigliati dalle linee guida. Ciò è di per sé efficace nel ridurre la proteinuria, rallentare la progressione dell'insufficienza renale cronica e proteggere dal danno d'organo.

Ciò premesso, è stato dimostrato che i farmaci anti-ipertensivi non sono tutti ugualmente efficaci nel ridurre la proteinuria e la velocità di progressione dell'insufficienza renale cronica, probabilmente perché alcuni di questi bloccano una parte dei meccanismi patogenetici coinvolti nello sviluppo e nella progressione del danno glomerulare e tubulo-interstiziale. Questo sembra riflettersi in una differente efficacia antiproteinurica delle diverse classi di farmaci, più marcata per gli

ACE-inibitori, gli antagonisti del recettore 1 dell'angiotensina II e i calcio antagonisti non-diidropiridinici.

In particolare, un numero di studi oramai consolidati ha dimostrato che gli ACE-inibitori sono efficaci nel rallentare la progressione dell'insufficienza renale cronica nelle nefropatie sia di tipo diabetico che non diabetico, con un effetto che è in parte indipendente dalla riduzione dei valori pressori. Studi recenti hanno mostrato l'efficacia degli inibitori degli antagonisti del recettore 1 dell'angiotensina II nel rallentare la progressione della nefropatia diabetica, mentre mancano ad oggi studi altrettanto validi nelle nefropatie non diabetiche. In caso di proteinuria importante, è possibile associare ACE-inibitori con antagonisti del recettore dell'angiotensina II per ottenere un effetto antiproteiurico sinergico.

Va sottolineato che la maggior parte dei pazienti trattati con farmaci interferenti con il sistema renina-angiotensina (ACE-inibitori, inibitori del recettore tipo 1 dell'angiotensina II) presenta un iniziale peggioramento della funzione renale (aumento dei valori di creatinina plasmatica fino al 30% rispetto al dato basale), **seguito poi da un significativo rallentamento della velocità di progressione rispetto al dato precedente la terapia**. Tale peggioramento iniziale è solo funzionale (infatti è reversibile) e deve essere quindi considerato come segno di efficacia di tali farmaci a livello renale. Tuttavia quando l'entità del peggioramento della creatinina plasmatica è maggiore del 20% rispetto al valore basale, e tale peggioramento è persistente e progressivo, va valutata l'eventuale sospensione del farmaco e deve essere esclu-

sa la presenza di stenosi dell'arteria renale. È necessaria inoltre particolare cautela nella somministrazione di farmaci interferenti con il sistema renina-angiotensina in caso di età avanzata, terapia diuretica e/o di anti-infiammatori non steroidei per un aumentato rischio di peggioramento della funzionalità renale secondario all'inibizione degli effetti renali del sistema renina-angiotensina.

L'altro potenziale effetto collaterale dei farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina è l'iperpotassiemia. Anche se l'incidenza d'iperkaliemia severa è relativamente bassa nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica trattati con ACE-inibitore o sartanico, la potassiemia va attentamente monitorata in corso di terapia. Per valori di potassiemia > 5.5 mEq/L deve essere studiata e trattata la causa (diabete, acidosi metabolica, ipercatabolismo proteico, uso di antialdosteronici, FANS). Se tali misure si rivelassero inadeguate deve essere presa in considerazione la sospensione del farmaco. Particolare attenzione va riservata alla potassiemia in caso di associazione con diuretici risparmiatori di potassio, che non dovrebbero essere somministrati a dosi superiori a 25 mg di spironolattone. In conclusione, gli ACE-inibitori sono di prima scelta nella terapia dell'ipertensione arteriosa nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica e nei pazienti normotesi con proteinuria >1 g/die. Si consiglia di iniziare con basse dosi ed effettuare un controllo della funzionalità renale e della potassiemia dopo 1 settimana dall'inizio della terapia e/o dall'incremento della posologia dell'ACE-inibitore. In caso di persistente peggioramento della funzionalità renale (aumento della crea-

tinina plasmatica > 20%) dopo l'inizio della terapia, e/o d'iperpotassiemia persistente (> 5.5 mEq/L), va valutata la sospensione del farmaco. Le stesse raccomandazioni sono da estendere ai pazienti trattati con antagonisti del recettore tipo 1 dell'angiotensina II, che possono essere considerati come alternativa agli ACE-inibitori nei pazienti intolleranti a quest'ultima classe di farmaci.

I calcio-antagonisti e i diuretici vanno considerati come seconda linea di trattamento nei pazienti con insufficienza renale cronica. Sembra ragionevole associare i calcio antagonisti e/o i diuretici agli ACE inibitori quando la monoterapia non è sufficiente ad ottenere un adeguato controllo dei valori pressori.

L'associazione tra ACE inibitori ed antagonisti del recettore dell'angiotensina II potrebbe essere indicata nei casi di proteinuria resistente alla terapia con solo ACE inibitore. I farmaci anti-ipertensivi delle altre classi vanno aggiunti progressivamente, per ottenere un adeguato controllo dei valori pressori, quando i farmaci di prima e/o seconda linea non risultino sufficienti nel raggiungere i target pressori.

Anemia

L'anemia costituisce uno stimolo iperdinamico cronico per la pompa cardiaca e, in quanto tale, rappresenta un importante fattore causale nella genesi dell'ipertrofia ventricolare sinistra nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica. Essa, inoltre, interferisce con la sensazione di benessere fisico. Diversi studi hanno evidenziato come livelli di emoglobina progressivamente più bassi siano associati ad un aumen-

to della mortalità e dell'ospedalizzazione. La patogenesi dell'anemia nell'insufficienza renale cronica riconosce come elemento centrale la deficitaria produzione renale di eritropoietina. Da quando si è resa disponibile l'eritropoietina umana ricombinante, il trattamento dell'anemia ha significativamente contribuito a migliorare la qualità di vita dei pazienti nefropatici.

Il livello di insufficienza renale cronica al quale i pazienti diventano anemici è molto variabile, ma frequentemente si osserva per valori di filtrato glomerulare $< 30\text{-}40$ mL/min, corrispondenti, nell'adulto di taglia media, a valori di creatininemia > 2 mg/dL. Tutti i pazienti con filtrato glomerulare < 60 ml/min/1.73 m² devono essere indagati per la presenza di anemia (la misura dell'emoglobina è preferibile rispetto all'ematocrito). Una volta appurata la presenza di anemia, il paziente va indagato per la presenza di possibili cause di anemizzazione diverse dalla carenza di eritropoietina (carenti scorte marziali, perdite ematiche occulte croniche, infezioni, stato infiammatorio sistemico, iperparatiroidismo grave, malattie del midollo osseo, carenza di vitamina B₁₂ o folati).

Indagini di base, prima dell'inizio della terapia con eritropoietina:

- ✓ emoglobina (Hb);
- ✓ indici eritrocitari (MCV, MCH, MCHC), conta dei reticolociti;
- ✓ metabolismo del ferro (ferro, ferritina, transferrina, calcolo della saturazione della transferrina);
- ✓ proteina C reattiva (PCR).

Indagini complementari per una valutazione completa:

- ✓ dosaggio sierico della vitamina B₁₂, concentrazioni sieriche e/o intraeritrocitarie dei folati;
- ✓ conta e formula leucocitaria;
- ✓ test per emolisi (aptoglobina, LDH, bilirubina, test di Coombs);
- ✓ elettroforesi sierica e urinaria (quando possibile);
- ✓ ricerca di sangue occulto nelle feci;
- ✓ PTH, alluminemia;
- ✓ biopsia midollare (casi particolari).

Nei pazienti con anemia senza insufficienza renale cronica i valori di eritropoietina sono generalmente elevati per compenso. Nei pazienti con insufficienza renale cronica e anemia normocromica-normocitica i livelli serici di eritropoietina, pur oscillando frequentemente entro l'intervallo normale, non rappresentano uno stimolo adeguato per una sintesi sufficiente di emoglobina. Pertanto il dosaggio dell'ormone in questi pazienti non offre utili elementi di guida nella terapia con eritropoietine ricombinanti.

Quando in un paziente con malattia renale cronica (anche di grado lieve) siano state escluse altre cause di anemia, reversibile o meno, il trattamento con eritropoietine ricombinanti consente la correzione dell'anemia nella maggior parte dei pazienti (è il fattore eziologico determinante).

Il trattamento con eritropoietina ricombinante è finalizzato a mantenere livelli di emoglobina compresi tra 11-12 g/dl.

La carenza di ferro è il principale fattore limitante l'efficacia dell'eritro-

poietina. In corso di terapia con eritropoietina ricombinante, virtualmente in tutti i soggetti trattati, anche senza insufficienza renale cronica, e in oltre 90% dei pazienti in dialisi sono evidenti i segni di sideropenia. La supplementazione di ferro migliora sensibilmente l'eritropoiesi, a parità di posologia di eritropoietina, ovvero può ridurre del 41% il fabbisogno di eritropoietina, a parità di livelli di emoglobina. E' stato stimato che nella fase di induzione della terapia con eritropoietina, per ogni aumento atteso di 1 g/dL di emoglobina sono necessari 150 mg di ferro; nella fase di mantenimento della terapia con eritropoietina il fabbisogno è minore (possono essere sufficienti 30 mg/settimana). Lo stato delle scorte marziali viene valutato con la ferritinemia (target ferritinemia: 100-500 µg/l) e la saturazione della transferrina, corrispondente alla quota dei siti della transferrina effettivamente legati al ferro (target: 20-50%).

La saturazione della transferrina può venire calcolata con la seguente formula:

$$\text{Sat. transf. (\%)} = \frac{\text{Sideremia (\mu g/dl)} \times 70.9}{\text{Transferrina (mg/dl)}}$$

La posologia di eritropoietina ricombinante è individuale con una variabilità di oltre 10 volte fra individui per uno stesso obiettivo di emoglobinemia, e non esistono parametri clinici o bioumorali di previsione della posologia necessaria. La finestra terapeutica è molto ampia, senza effetti tossici per le posologie di impiego clinico fino a 100.000 U/settimana. Dopo aver escluso altre cause di anemia, è preferibile iniziare la terapia appena Hb < 11 g/dL per prevenire la

patologia da anemia e per ridurre il costo della terapia (la correzione dell'anemia richiede un incremento di posologia fino al 100% rispetto al mantenimento di Hb 11-12 g/dL). L'obiettivo Hb 11-12 g/dL viene raggiunto nella maggioranza dei pazienti con anemia lieve-moderata dopo 2 mesi di trattamento con 4.000-10.000 U di epoetina (20-50 mcg di darbepoetina alfa) per settimana. Alcuni pazienti rispondono a posologie aumentate di tre-quattro volte. L'obiettivo Hb 11-12 g/dL viene mantenuto nel 90-95% dei pazienti somministrando 1.000-30.000 U di epoetina (5-150 mcg darbepoetina alfa) per settimana, in presenza di adeguate riserve di ferro. Posologie superiori definiscono convenzionalmente uno stato di resistenza alla posologia standard o una patogenesi mista dell'anemia.

La causa più comune di resistenza all'eritropoietina è la carenza marziale, che va esclusa o risolta per prima. Successivamente vanno escluse, ricercate, identificate e, se possibile trattate, altre cause:

- ✓ malattie infiammatorie: LES, artrite reumatoide, sclerodermia, amiloidosi, sarcoidosi, morbo di Crohn;
- ✓ infezioni: accesso vascolare in emodialisi, peritoniti in dialisi peritoneale, broncopneumopatie, diverticolosi intestinale, TBC, endocardite, AIDS, ulcere degli arti inferiori in diabetici e vasculopatici;
- ✓ vasculiti: poliarteriti, vasculiti renali, porpora di Schonlein-Henoch;
- ✓ neoplasie solide attive, emopatie sistemiche (mieloma multiplo);
- ✓ rigetto di trapianto;
- ✓ malnutrizione, carenze vitaminiche (vitamina B₁₂, acido folico);
- ✓ dialisi inadeguata;

- ✓ iperparatiroidismo e intossicazione da alluminio;
- ✓ perdite croniche di sangue;
- ✓ emolisi, emoglobinopatie (alfa e beta talassemia, anemia falciforme);
- ✓ utilizzo di ACE-inibitori o antagonisti dell'angiotensina II;
- ✓ formazione di anticorpi anti-eritropoietina.

Alterazioni del metabolismo calcio-fosforo

Il decorso delle malattie renali croniche è complicato da alterazioni del metabolismo calcio-fosforo che condizionano l'insorgenza di patologia ossea (osteodistrofia uremica) e rappresentano un importante fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo. Con il progredire dell'insufficienza renale cronica, diminuisce la produzione di vitamina D attiva (1,25 diidrossi-colecalciferolo), cui il rene è fisiologicamente preposto, e l'escrezione urinaria di fosfati. Ne conseguono:

- a)** tendenza a ipocalcemia e iperfosforemia;
- b)** aumento dei livelli sierici di paratormone (stimolato da ipocalcemia e iperfosforemia e dalla mancata inibizione fisiologicamente operata dalla vitamina D attiva).

L'iperparatiroidismo secondario stimola il riassorbimento di calcio dal tessuto osseo, di cui aumenta il turnover (cosiddetta "osteopatia ad alto turnover"). Pertanto, man mano che l'iperparatiroidismo si aggrava, i livelli di calcemia possono risultare nella norma o addirittura elevati e il prodotto calcio x fosforo aumenta. L'iperparatiroidismo secondario, oltre a depauperare il contenuto minerale osseo favoren-

do nel lungo termine la comparsa di dolori ossei e fratture ossee patologiche, promuove la calcificazione dei tessuti molli (le cosiddette “calcificazioni metastatiche o ectopiche”), in particolare in presenza di elevati valori di calcemia e di prodotto calcio-fosforo. Di particolare rilievo clinico è la calcificazione delle arterie, cui conseguono ridotta distensibilità arteriosa, ipertensione sistolica di difficile trattamento, arteriosclerosi accelerata.

L'iperparatiroidismo esercita inoltre un effetto cardiotossico di per sé, promuovendo la fibrosi e l'ipertrofia del miocardio e deprimendone l'inotropismo.

Le possibili conseguenze sono lo sviluppo di cardiomiopatia ipertrofica ad impronta restrittiva, con scompenso cardiaco diastolico, e di potenziali aritmie ipocinetiche causate dalla calcificazione e fibrosi del tessuto di conduzione.

In accordo con le premesse fisiopatologiche, ampi studi condotti sulla popolazione uremica americana hanno dimostrato che elevati livelli di fosforemia e di prodotto calcio-fosforo sono significativamente associati all'aumento della mortalità e morbidità cardiovascolare.

All'estremo opposto della patologia ossea ad alto turnover, che caratterizza l'iperparatiroidismo secondario, sta l'osteopatia a basso turnover, condizione di sempre più frequente riscontro, sia in relazione alle caratteristiche della popolazione attualmente a maggior rischio di nefropatie croniche (anziani, diabetici), sia in relazione a cause iatrogene (quali utilizzo di sali di alluminio per il trattamento dell'iperfosforemia, eccessiva soppressione del paratormone con calcio e vitamina

D). La riduzione del fisiologico turnover dell'osso assume i quadri dell'osteomalacia (difettosa mineralizzazione di matrice osteoide), associata all'accumulo di alluminio, e dell'osso adinamico (assenza di processi di rimodellamento ed estrema povertà cellulare su superfici di riassorbimento e apposizione), associata a deficit assoluto o relativo di paratormone. In entrambi i casi viene ridotta la resistenza meccanica dell'osso, con predisposizione a fratture patologiche. Inoltre, poiché viene meno l'attività metabolica dell'osso di "deposito" di calcio e fosforo, le osteopatie a basso turnover si associano anch'esse alla tendenza ad elevata fosforemia, elevato prodotto calcio-fosforo e calcificazioni cardiovascolari.

Stanti le premesse, tutti i pazienti con filtrato glomerulare < 60 ml/min/1.73 m² devono essere valutati per la presenza di anomalie del metabolismo calcio-fosforo e trattati precocemente.

Gli esami di primo livello sono:

- ✓ calcemia totale. Ricordare di correggere la calcemia totale per l'albuminemia, in caso di ipoalbuminemia, onde ottenere la calcemia effettiva, secondo la formula:

$$\text{Ca corr.} = \text{Ca misurato (mg/dl)} + 0.8 \times (4.0 - \text{albuminemia, g/dl}) \text{ (mg/dl)}.$$

Alternativamente si può ricorrere direttamente al dosaggio della calcemia ionizzata;

- ✓ fosforemia;
- ✓ dosaggio del paratormone intatto;
- ✓ fosfatasi alcalina;

La prevenzione dell'osteodistrofia renale deve iniziare a valori di filtrato glomerulare compresi tra 60 e 90 ml/min con la riduzione dell'introito dietetico di fosforo a circa 800 mg/die. Il fosforo è contenuto prevalentemente in latte, formaggi e proteine in genere. Una volta instaurata l'iperfosforemia, il trattamento, oltre che sulla restrizione dietetica dell'apporto di fosforo, si basa sui cosiddetti chelanti del fosforo, farmaci che riducono l'assorbimento intestinale di fosfati, promuovendone l'eliminazione fecale, e che usualmente vanno assunti con il cibo. I sali di alluminio sono certamente efficaci, tuttavia sono gravati dalle complicanze a lungo termine dell'accumulo di alluminio (osteomalacia, anemia microcitica, encefalopatia) e pertanto sono oggi sconsigliati. I chelanti a base di calcio (calcio carbonato e calcio acetato) sono di prima scelta nella terapia conservativa dell'insufficienza renale cronica, anche perché l'apporto sistemico di calcio compensa il bilancio calcico negativo dovuto alla carenza di vitamina D attiva. I chelanti privi di calcio e di alluminio, recentemente disponibili in commercio, sono utili nel trattamento dell'iperfosforemia associata a ipercalcemia ed elevato prodotto calcio-fosforo (condizione quest'ultima assai più frequente nello stato uremico in trattamento dialitico). L'ipocalcemia viene trattata inizialmente con supplementi di calcio, da assumere preferibilmente fuori pasto se l'obiettivo primario è correggere il bilancio calcico negativo. Va tenuto presente che, al ridursi della funzione renale, i valori di calcemia si mantengono spesso nella norma a spese di un incremento compensatorio del paratormone. Per tale motivo, è consigliato ricorrere alla supplementazione

calcica sin dalle prime fasi dell'insufficienza renale cronica. Nei casi in cui il paratormone sia elevato, è indicato il ricorso alla terapia con vitamina D attiva per correggere l'ipocalcemia e sopprimere la secrezione di paratormone.

Considerando che nell'insufficienza renale l'osso è resistente all'azione del paratormone, il target terapeutico in cui mantenere i livelli dell'ormone paratiroideo è più elevato rispetto ai livelli plasmatici normali, allo scopo di mantenere un fisiologico turnover del tessuto osseo.

I valori target attualmente consigliati sono:

| | |
|-----------------|--|
| PTH intero | 120-250 pg/ml |
| Calcemia totale | 9.2-10.4 mg/dl |
| Fosforemia | 3.4-5.5 mg/dl |
| Prodotto Ca x P | 30-55 mg ² /dl ² |

Alterazioni dell'equilibrio acido-base

Nelle nefropatie croniche, con il ridursi del filtrato glomerulare si può sviluppare acidosi metabolica connessa alla ritenzione renale di acidi non volatili. L'acidosi è particolarmente frequente nei soggetti che assumono un elevato contenuto di proteine con la dieta, nei diabetici, nei pazienti trattati con inibitori del sistema renina-angiotensina e con farmaci antialdosteronici e nei pazienti con nefropatia ostruttiva. L'acidosi metabolica cronica è dannosa in quanto causa ipercatabolismo proteico, demineralizzazione ossea e peggiora l'iperpotassiemia. La terapia si basa sull'apporto esogeno di alcali allo scopo di mantenere la bicarbonatemia nel range 20-24 mEq/l.

Stato nutrizionale

La questione della nutrizione nell'insufficienza renale cronica rappresenta uno dei temi più dibattuti in Nefrologia nell'ultimo ventennio. Da un lato è ben noto che nel corso dell'insufficienza renale cronica si può sviluppare uno stato di malnutrizione calorico-proteica. Dall'altro lato una dieta ipoproteica a contenuto calorico adeguato si è dimostrata un presidio terapeutico importante certamente per controllare alcune delle anomalie metaboliche dell'insufficienza renale cronica e possibilmente per rallentarne la progressione.

La malnutrizione calorico-proteica è caratterizzata dalla perdita, progressiva e insidiosa, di grasso corporeo e riserve proteiche, dalla ridotta concentrazione di proteine sieriche e da ridotte performance fisiche e mentali. Un eccessivamente basso apporto di proteine e calorie con la dieta contribuisce certamente in modo rilevante a questo processo catabolico.

Scopo della prescrizione dietetico-nutrizionale nei pazienti affetti da malattia renale cronica è garantire un adeguato introito dietetico di proteine e calorie, permettendo il raggiungimento dei seguenti obiettivi integrati:

- ✓ controllo dei livelli di urea, fosforo e paratormone;
- ✓ controllo dell'equilibrio acido-base;
- ✓ mantenimento di uno stato nutrizionale soddisfacente;
- ✓ rallentamento della progressione dell'insufficienza renale verso l'uremia terminale.

L'adeguamento dell'introito proteico ne prevede una riduzione rispet-

to ai soggetti normali, ricorrendo a una dieta che fornisca 0.7 g/Kg peso ideale/die e un **apporto calorico adeguato** (35 Kcal/Kg peso ideale/die per i soggetti di età <60 anni, 30 Kcal/Kg peso ideale/die per i soggetti di età >60 anni). Per i soggetti che non riescano ad accettare tale dieta, che potrebbe richiedere prodotti aproteici, o che non riescano a mantenere un apporto calorico adeguato con tale dieta, è possibile aumentare l'apporto proteico a 0.8-0.85 g/Kg peso ideale/die. L'utilizzo della dieta ipoproteica implica che il paziente venga sottoposto all'inizio del trattamento e in seguito con frequenza almeno semestrale a valutazione da parte di un dietista al fine di ottimizzare l'apporto delle sostanze nutrienti e, in particolar modo, dell'apporto calorico. Quest'ultimo è di fondamentale importanza, in quanto se esso risulta inferiore a 30-35 Kcal/Kg/die il paziente in dieta ipoproteica va incontro nel tempo a malnutrizione.

Le proteine alimentari devono essere per il 75% ad alto valore biologico. L'apporto calorico va garantito aumentando, rispetto al soggetto normale, la percentuale di carboidrati e lipidi nella dieta.

Tali percentuali non vanno modificate nel soggetto diabetico, in quanto non causano alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico. L'apporto di sodio deve essere ridotto a 1-1.2 g /die (40-50 mEq/die) al fine di garantire un migliore controllo dei valori pressori (ad eccezione delle nefropatie sodio-disperdenti clinicamente evidenti). L'effetto positivo delle diete ipoproteiche sul rallentamento della progressione dell'insufficienza renale cronica è stato posto in discussione e recentemente confermato da un'ampia metanalisi, tuttavia sem-

bra essere di portata limitata in termini assoluti se paragonato al beneficio derivante dallo stretto controllo dell'ipertensione arteriosa e dall'utilizzo di farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina. Tuttavia, la dieta ipoproteica dà un buon controllo dei sintomi dell'uremia e il suo utilizzo è necessario nell'ottica di procrastinare l'inizio della terapia sostitutiva. Composizione della dieta suggerita nei pazienti con insufficienza renale cronica:

Proteine 0.7 (0.80-0.85) g/Kg peso ideale (75% ad alto valore biologico, ossia proteine animali).

Glucidi 60% delle calorie (zuccheri complessi, alimenti a basso indice glicemico).

Lipidi 30% delle calorie (rapporto acidi grassi polinsaturi/saturi 1.2; colesterolo 300-500 mg/die).

Calorie > 35 Kcal/Kg peso ideale/die (30 Kcal/Kg peso ideale/die se >60 anni)

Sodio 2.5-3 g NaCl/die.

Potassio restrizione dietetica in caso di tendenza ad iperpotassiemia (filtrato glomerulare < 10 ml/min, diabete mellito, terapia con farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina o diuretici risparmiatori di potassio).

E' tuttora indefinito a quale stadio dell'insufficienza renale cronica debba essere prescritta la dieta ipoproteica. Mentre vi è accordo nel ricorrere a tale dieta per filtrato glomerulare <30 ml/min/1.73 m² (stadio 4 e 5 delle malattie renali croniche), alcuni nefrologi raccomandano una rivisitazione delle abitudini dietetiche già quando la clearance

della creatinina è <60 ml/min/1.73 m². Poiché la prescrizione di una dieta a un nefropatico non è scevra da rischi, prima di prescriverla è consigliabile effettuare un attento esame del paziente, valutando:

- ✓ stato nutrizionale;
- ✓ habitus psicologico;
- ✓ ambiente familiare e stato socio-economico.

L'interessato e i familiari vanno esaurientemente informati sugli scopi della dieta, in quanto indicazioni positive aumentano la probabilità di compliance alle prescrizioni dietetiche. Il paziente andrà inoltre monitorato periodicamente in relazione al grado di soddisfazione con la dieta, alla aderenza alle prescrizioni e allo stato nutrizionale.

La periodicità dei controlli clinici-biochimici dipende dal grado di insufficienza renale:

| | | |
|----------------------|--------------|-----------------|
| filtrato glomerulare | 25-55 ml/min | ogni 4 mesi |
| | 15-25 ml/min | ogni 3 mesi |
| | <15 ml/min | ogni 45 giorni. |

La valutazione della compliance alle restrizioni dietetiche può essere effettuata ricorrendo ai dosaggi di sodiuria, urea urinaria e proteinuria sulle urine di 24 ore. In condizioni di equilibrio, la sodiuria riflette l'apporto dietetico di sodio. Considerando la relazione tra apporto proteico e generazione di urea, è possibile stimare l'introito proteico dalla seguente formula:

$$6.25 \times \left(\frac{\text{Urea urinaria } g}{2.14} + 0.031 \times \text{Peso, Kg} \right) + \text{Proteinuria } (g/die)$$

Urea urinaria (g)/2.14 esprime l'azoto ureico urinario. 0.031 x peso

corporeo esprime le perdite di azoto per vie diverse dalle urine.

Esempio: paziente di 60 Kg, azoturia 1500 mg/dl, diuresi 1250 ml, proteinuria assente. Introito proteico stimato: 66.4 g/die (1.1 g/Kg peso reale/die). Per semplicità, in assenza di proteinuria e trascurando la perdita extrarenale di azoto, l'introito di proteine può essere grossolanamente approssimato dall'escrezione di urea urinaria nelle 24 ore (g) moltiplicato per 3.

Il monitoraggio dello stato nutrizionale è più complesso e richiede la valutazione di più elementi clinici e biochimici.

Quelli raccomandati nell'esame routinario sono:

- ✓ peso relativo $[(\text{peso attuale}/\text{peso di riferimento}) \times 100]$
- ✓ perdita % di peso $[(\text{peso abituale} - \text{peso attuale}/\text{peso abituale}) \times 100]$ (V.N. <5%)
- ✓ body mass index ($\text{peso in Kg}/\text{altezza in m}^2$) (target >18.5)
- ✓ albuminemia (target > 3.5 g/dl alla nefelometria).

E' inoltre importante valutare ad ogni visita la presenza di patologie intercorrenti, soprattutto infettive, che possano essere responsabili di ipercatabolismo.

Almeno 2 volte all'anno andrebbe effettuata una valutazione specialistica della dieta effettivamente assunta.

In casi selezionati, è possibile approfondire gli accertamenti volti ad identificare e/o monitorare lo stato nutrizionale, ricorrendo a:

- ✓ markers biochimici: pre-albumina, colesterolo, urea, creatinemia, fosforemia, potassiemia, sottopopolazioni linfocitarie;
- ✓ markers antropometrici: plicometria cutanea, circonferenza a

metà braccio;

✓ markers strumentali: bio-impedenzometria.

E' importante sottolineare che bassi valori di fosforemia, potassiemia e creatininemia, spesso concomitanti a livelli di urea plasmatica proporzionalmente elevati, in presenza di basso filtrato glomerulare sono indice di malnutrizione calorico-proteica e depauperamento delle masse muscolari.

Conclusioni

Il medico, in base ai fattori di rischio ereditari e acquisiti individuati nella singola persona, deve ricercare il più precocemente possibile l'esistenza di una malattia renale cronica.

In un secondo tempo deve procedere alla identificazione del tipo di malattia renale e alla stadiazione in base alla funzione renale, espressa come filtrato glomerulare.

Ad ogni stadio di malattia renale cronica si possono verificare diverse complicanze che sono causate dall'insufficienza renale e che per loro natura tendono ad accelerare la storia naturale della malattia.

Il trattamento delle complicanze deve essere sempre effettuato con tempestività ed aggressività, in quanto costituisce la prevenzione dell'uremia e del danno d'organo ad essa associato, in particolare cardiovascolare.

Il compito del medico è sempre e comunque quello di curare le nefropatie croniche onde prevenirne la progressione e accompagnare il

paziente nefropatico all'uremia nelle migliori condizioni generali possibili. Infatti, la dialisi risolve l'uremia, ma non le malattie concomitanti o i danni irreversibili causati dalle complicanze dell'insufficienza renale.

Lo specialista nefrologo potrà essere tanto più di aiuto nella gestione del paziente nefropatico quanto più precocemente potrà intervenire sulla progressione della malattia renale. Il ruolo del nefrologo è tanto più importante ed efficace quanto più agisce in collaborazione con il Medico curante di medicina generale e con gli specialisti che di volta in volta vengono coinvolti nella gestione di una tipologia di paziente assai complesso quale è il nefropatico.

Progetto grafico, impaginazione e fotolito: **New Text Image srl - Milano**

Finito di stampare: **Novembre 2005**

