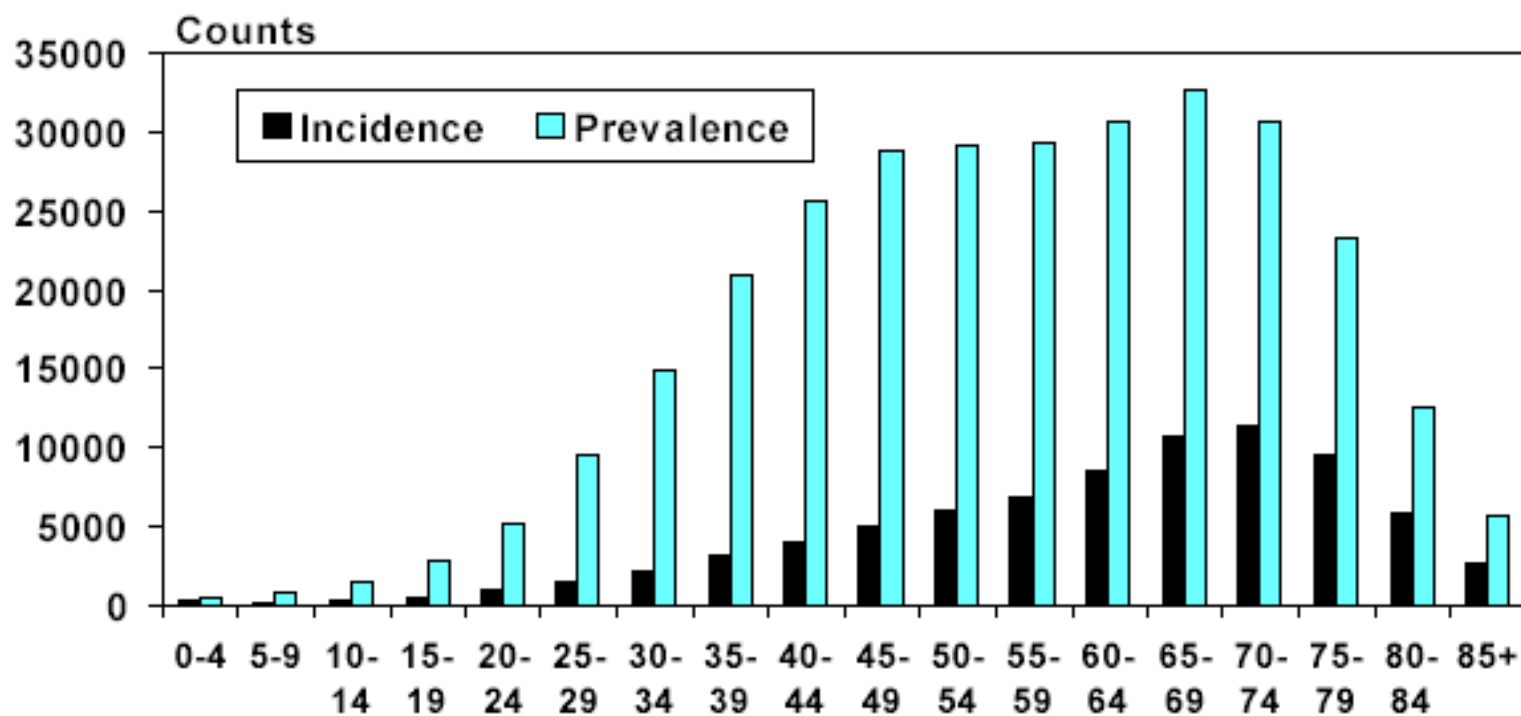


# **MALATTIA RENALE CRONICA (MRC)**

### ESRD Incidence and Prevalence Counts by Age Group, 1997\*



\*Preliminary

II-4  
USRDS 1999

Figure II-4

# **Epidemia di malattia renale cronica (CKD)**



**~ 10% della popolazione generale**

- **l'invecchiamento della popolazione fa emergere un numero crescente di soggetti con ridotta funzione renale, anche solo come conseguenza fisiologica legata all'"invecchiamento" del rene;**
- **l'aumentata prevalenza nella popolazione generale di patologie ad elevato rischio di manifestare un danno renale (quali il DM tipo II, la sindrome metabolica, l'ipertensione arteriosa, l'obesità, la dislipidemia) e l'aumentata sopravvivenza dei pazienti;**
- **la maggiore attenzione che viene posta alla diagnosi di tale patologia, facilitata dalla disponibilità di strumenti diagnostici semplici, affidabili e di basso costo;**
- **la mortalità competitiva, legata all'aumento della vita media e a terapie che risolvono situazioni critiche (es.: rivascolarizzazione primaria nell'IM).**

## **La MRC pericolosa per due motivi:**

- 1. può evolvere allo sviluppo (ESRD) = dialisi e il trapianto sono trattamenti.**
- 2. amplifica il rischio di complicanze cardiovascolari (CV).**

# EZIOPATOGENESI DELLA MRC

## **a. malattie tipicamente renali :**

- congenite o ereditarie (rene policistico);
- dovute a difetti della risposta immunitaria (glomerulonefriti),
- di origine infettiva (pielonefriti),
- calcolosi con le sue complicanze (nefropatia ostruttiva o le infezioni batteriche),
- malattie tubulo-interstiziali da farmaci, nefropatia da mdc.
- nell'anziano anche la malattia atero-embolica (spesso da manovre invasive intra-arteriose) e le vasculiti.
- coinvolgimento renale in corso di malattie sistemiche ( collagenopatie, il mieloma, l'amiloidosi, la sarcoidosi o in corso di severa epatopatia).

***b. Nefroangiosclerosi e nefropatia diabetica:***

**legate ai FR che colpiscono il rene in quanto organo molto vascolarizzato: l'ipertensione, la dislipidemia, il diabete, la sindrome metabolica, il fumo di sigaretta.**

***c. nefropatia ischemica da stenosi delle arterie renali.***

# DEFINIZIONE DI MRC

la condizione in cui sia presente da almeno 3 mesi:

1) riduzione della VFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (stimata con formula MDRD o CKD-EPI), oppure

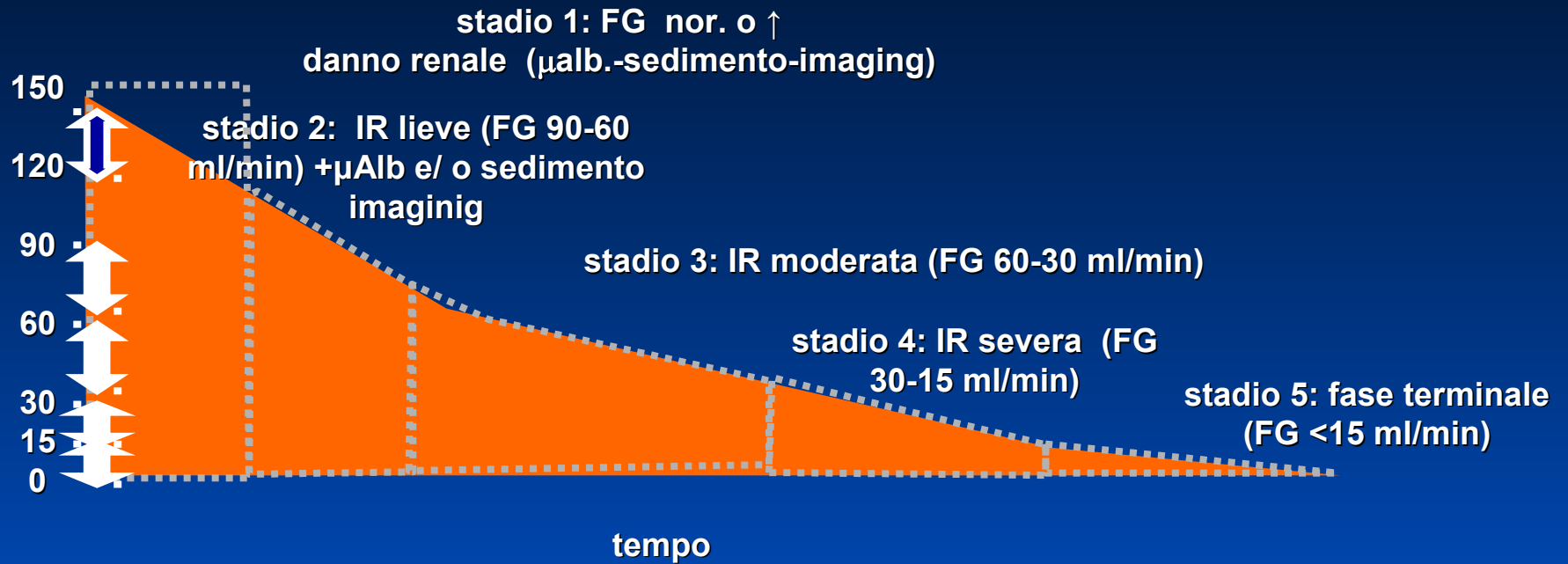
2) presenza di un danno renale, anche in assenza di un VFG < 60. Il danno dev'essere documentato da una biopsia, anamnesi di trapianto renale, oppure dalla presenza di markers ematici o urinari di danno renale, quali  
a. proteinuria,  
b. alterazioni del sedimento urinario (presenza di micro/macroematuria non secondaria a patologie urologiche, cilindri ematici, leucocitari, o grassosi, corpi ovali grassosi, cilindri granulari e cellule epiteliali tubulari, etc.),

3) alterazioni alla diagnostica per immagini del rene (ecografia, TAC, scintigrafia, RMN, etc. con reperto di rene policistico, idronefrosi, cicatrici, masse, stenosi dell'arteria renale, etc).



# Stadiazione MRC

Filtrato Glomerulare (ml/min)



## Classificazione della albuminuria in base alla creatininuria

<b>Stadio</b>	<b>Albuminuria</b>
A1	$\leq 30$ mg/g creatininuria
A2	31-300 mg/g creatininuria
A3	$\geq 300$ mg/g creatininuria

La proteinuria è normale quando è  $< 300$  mg/die o  $< 200$  mg/g di creatininuria.

# Gradi di rischio di mortalità e della evoluzione della MRC

**Prognosis of CKD by GFR and albuminuria category**

**Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012**

				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased  <30 mg/g <3 mg/mmol	Moderately increased  30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	Severely increased  >300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m <sup>2</sup> ) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.



**epidemia di  
malattia renale  
cronica (CKD)**



**Epidemia di malattie croniche**



**Cancro**

**Infarto del Miocardio  
malattia vascolare periferica  
incidenti cerebro-vascolari..**



**World  
Health  
Organization**

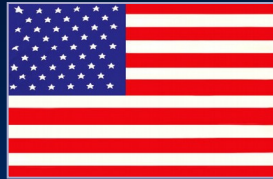


**~ 10% della popolazione  
generale**

# L'epidemia di insufficienza renale



NHANES III survey



GFR ml/min

Lieve

90-60 ml/min

Moderata

60-30 ml/min

Severa

30-15 ml/min

Avanzata

## Europa: survey di Groningen

### Prevalenza

%  
60  
40  
30  
20  
10  
0

55 milioni

31%, 42%



7.5 milioni

4.3%

4.9%



0.1%

0.2%,  
400.000

0.2%,  
400.000



# Filtrato Glomerulare (ml/min)

150

120

90

60

30

15

0

lieve

moderata

severa

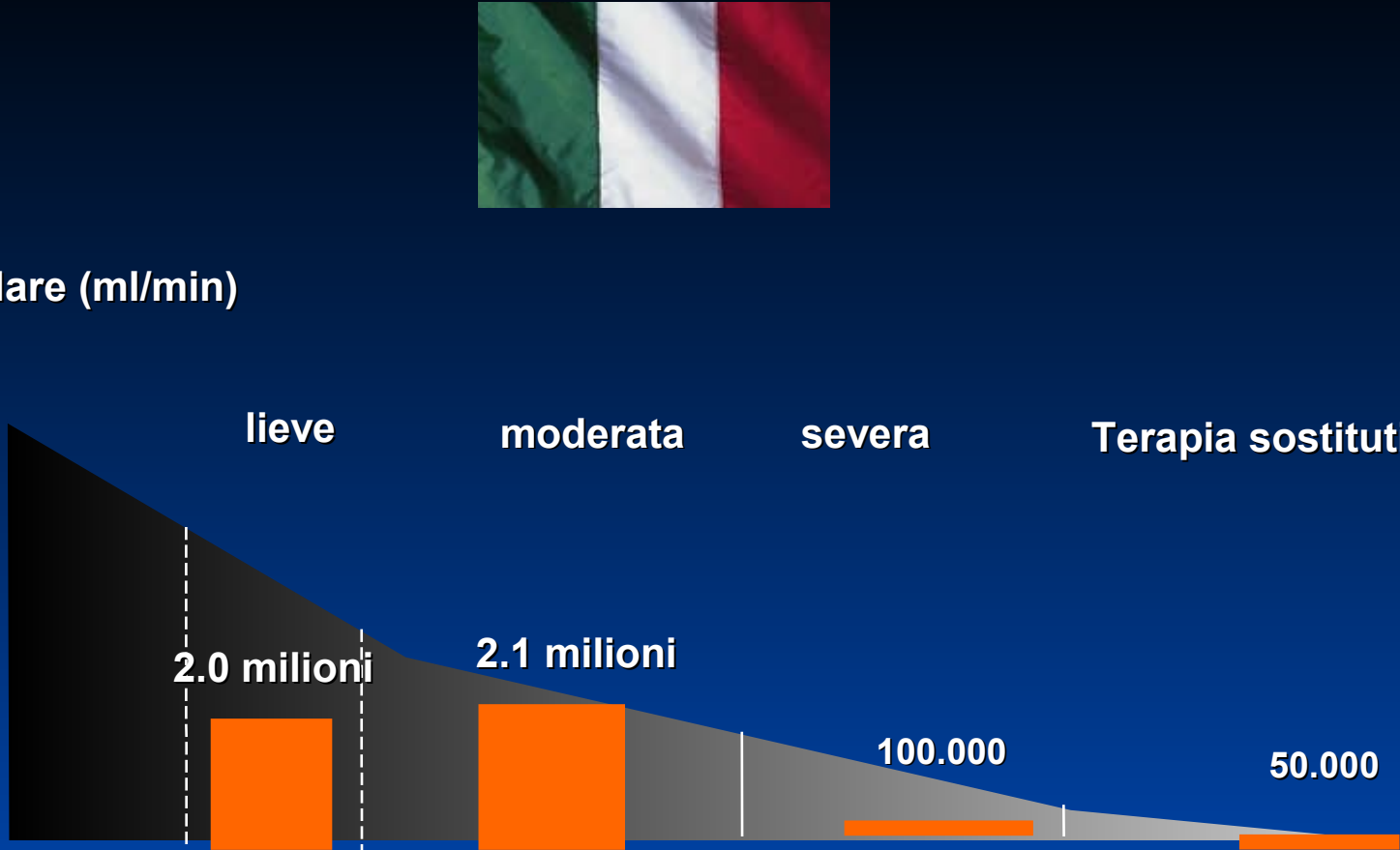
Terapia sostitutiva

2.0 milioni

2.1 milioni

100.000

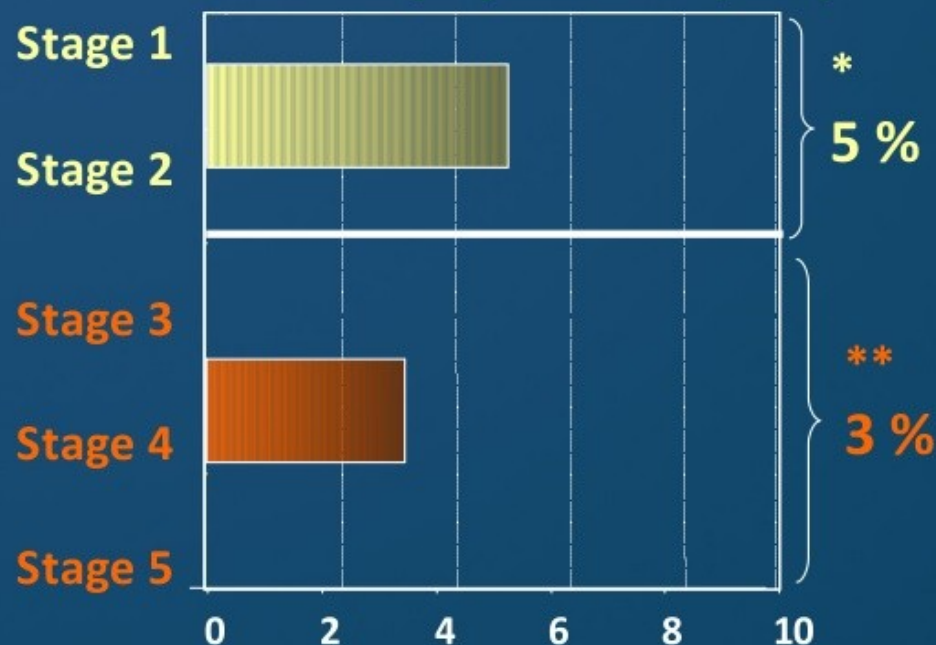
50.000





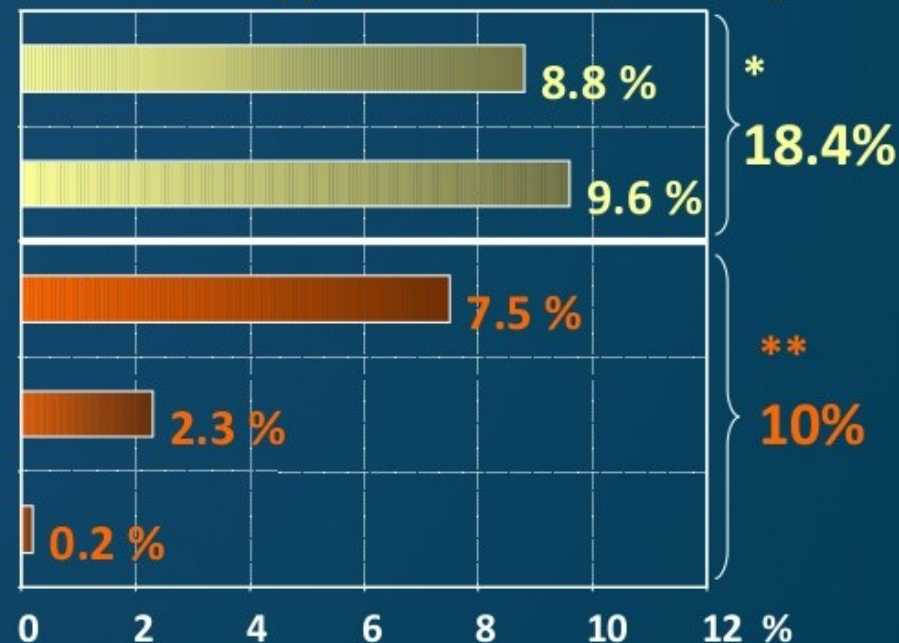
Prevalence of CKD in General Population (CARHES Study) (left side) and in 1.856 Hypertensive Patients (REDHY Study) (right side)

**CARHES Study**  
General population (8%)



De Nicola et al. G. Ital. Nefrol. 2011

**REDHY Study**  
Essential Hypertension (28.4%)



Cerasola G et al, J.Nephrol.2008 and J. Hum Hypertens 2009

\* Mild renal dysfunction

\*\* Overt renal insufficiency

# PIANO D'AZIONE BASATO SULLA STADIAZIONE

Filtrato Glomerulare (ml/min)

150

120

90

60

30

15

0

stadio 1: diagnosi della malattia renale, trattamento delle comorbidità, terapia per ↓ progressione

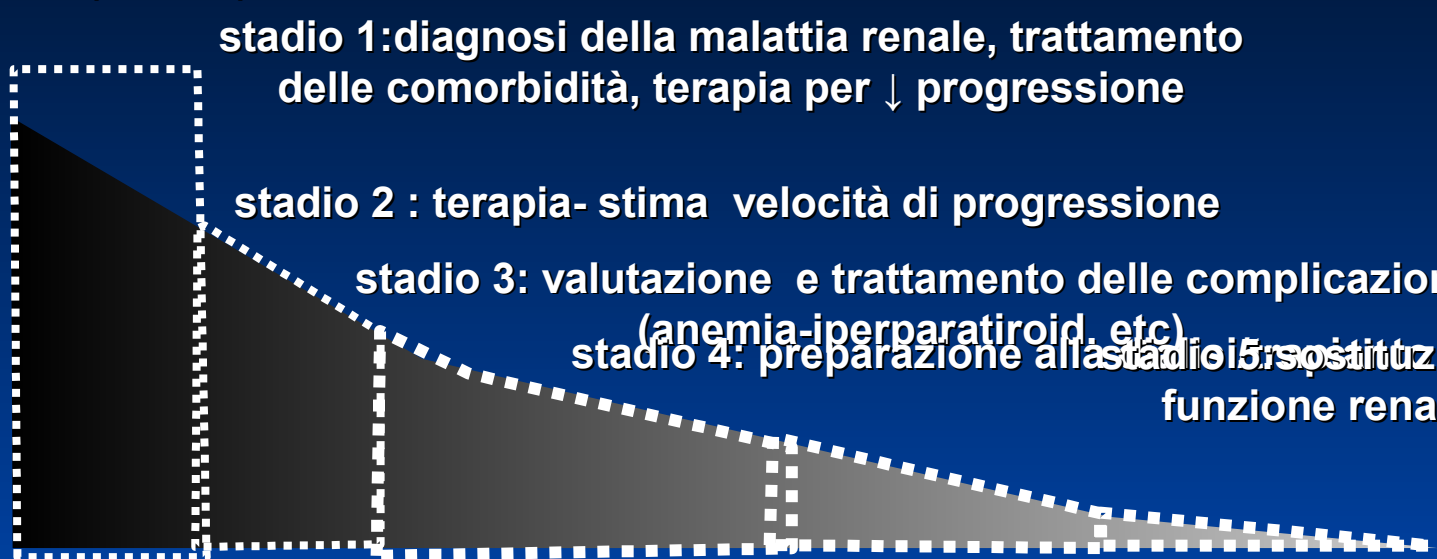
stadio 2 : terapia- stima velocità di progressione

stadio 3: valutazione e trattamento delle complicazioni (anemia-iperparatiroid, etc)

stadio 4: preparazione alla sostituzione funzione renale

stadio 5: sostituzione funzione renale

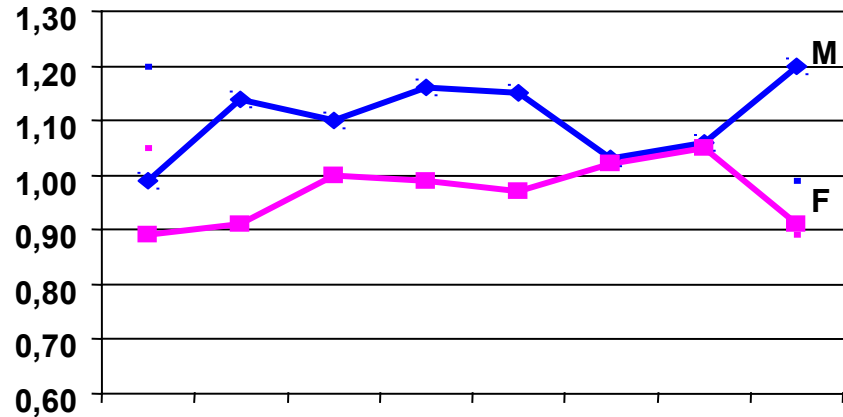
tempo



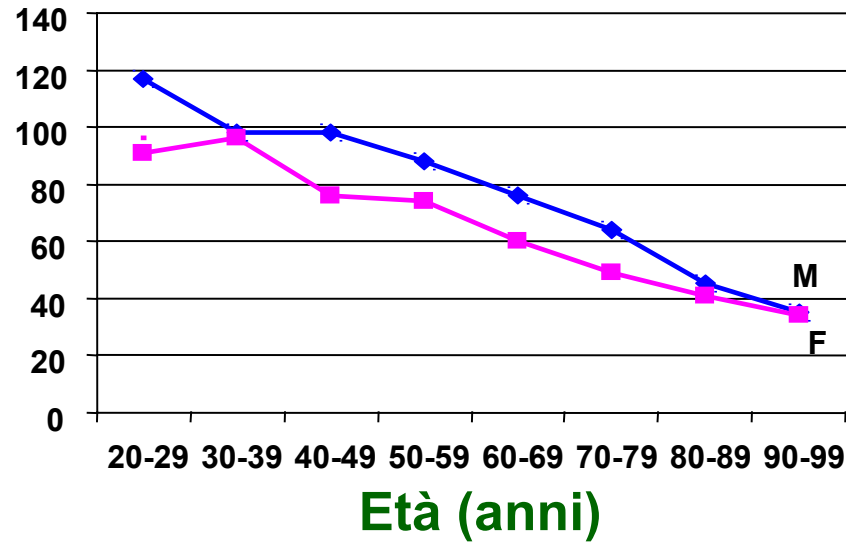


# INVECCHIAMENTO E VFG CONTINUA L'INGANNO DELLA CREATININEMIA

**Creatininemia**



**Clearance Creat.**



**Una valutazione globale del rischio cardio-renale è necessaria  
nell'anziano con VFG<60 ml/min/1,73 mq**

**Iperensione ?**

**Diabete ?**

**Iperlipidemia ?**

**Patologie urinarie predisponenti  
a MRC**

*(ipertrofia prostatica,  
infezione ricorrenti)*

**Anomalie dell'esame urine**  
*(albuminuria, proteinuria)*

**Valutazioni seriate della  
funzione renale**  
*(pazienti che "peggiorano")*

**Fisiologica riduzione del GFR con il tempo 1 ml/min ogni anno dopo i 40 anni**

**Pazienti > 70 anni senza microalbuminuria/proteinuria hanno scarsa tendenza all'evoluzione  
In senso ESRD e quindi scarsa importanza di follow up nefrologico**

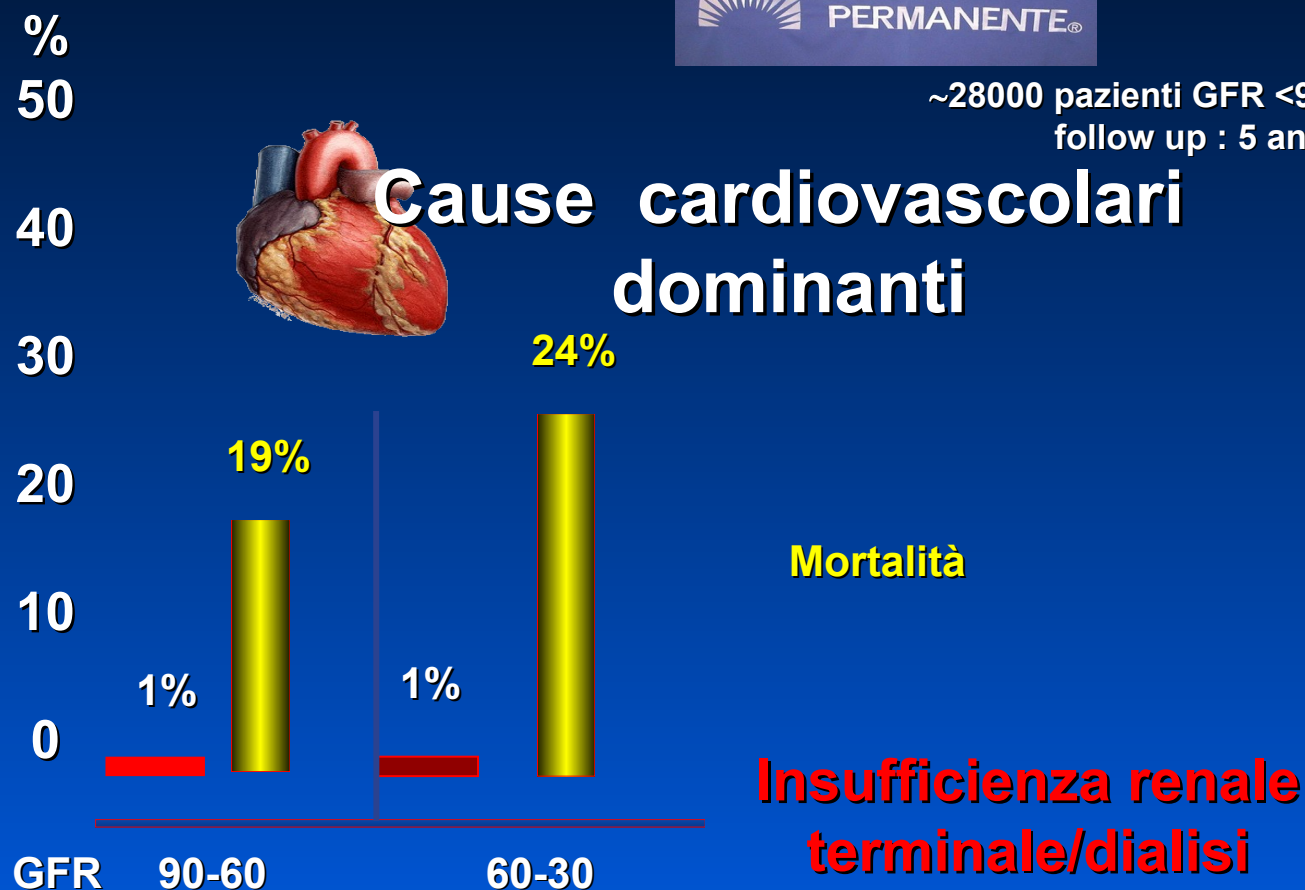
**Pazienti più giovani, con microalbuminuria/proteinuria a più elevata tendenza evolutiva  
Verso stadi più gravi di IRC avviarli e sostenere uno stretto follow up**

# Il vero rischio dell'insufficienza renale è quello di complicazioni cardiache e non quello di evoluzione verso la dialisi!

DS Keith, JAMA 164: 659, 2004 Oregon University



~28000 pazienti GFR <90 ml /min  
follow up : 5 anni





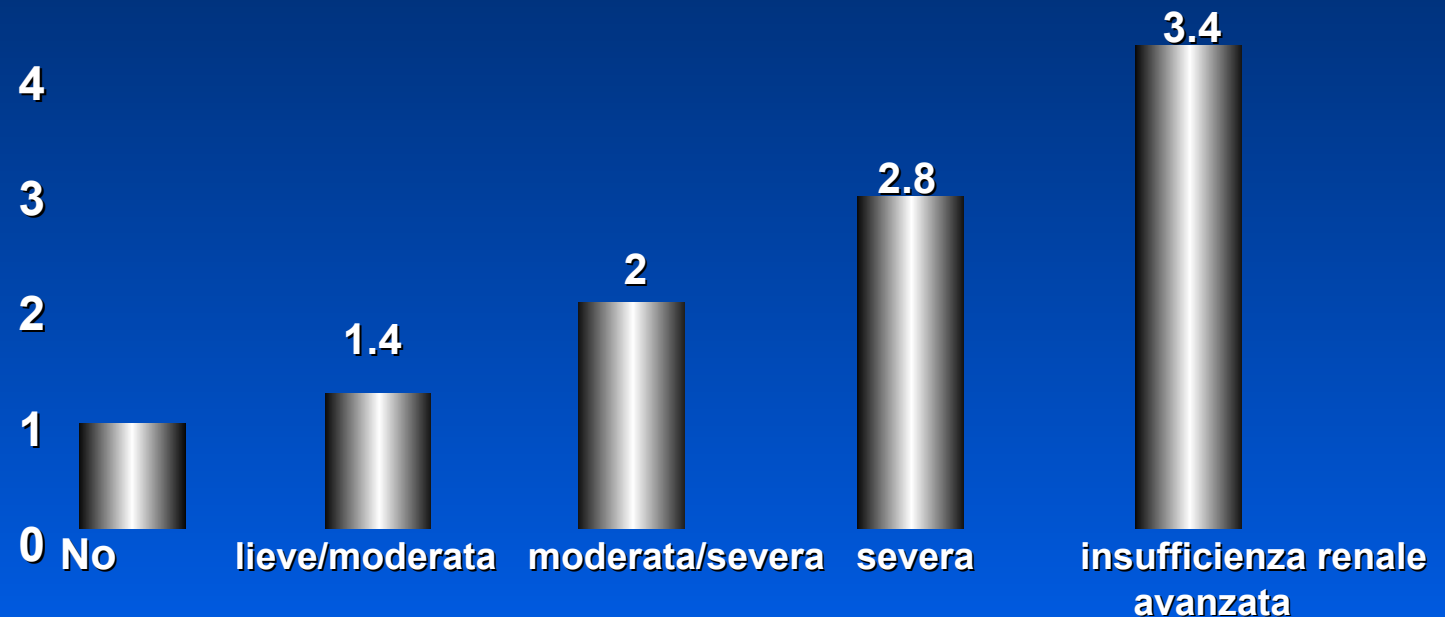
# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Il rischio della malattia renale cronica va ben al di là del rene

## Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization

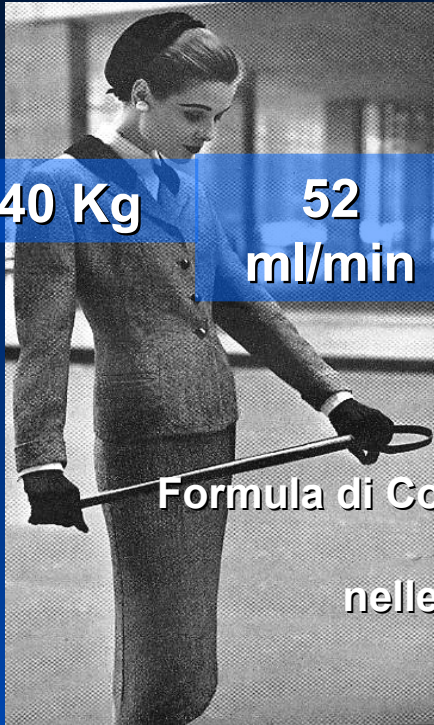
Alan S. Go, M.D., Glenn M. Chertow, M.D., M.P.H., Dongjie Fan, M.S.P.H.,  
Charles E. McCulloch, Ph.D., and Chi-yuan Hsu, M.D.

### Rischio Relativo



# Creatinina

...ma ...basta solo usare la Creatininemia?



40 Kg

52  
ml/min

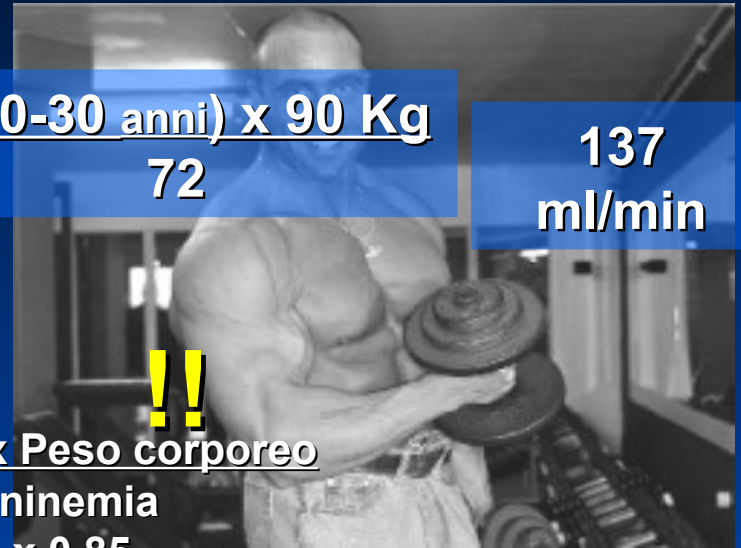
1 mg/dl

30 anni

$(140-30 \text{ anni}) \times 90 \text{ Kg}$   
72

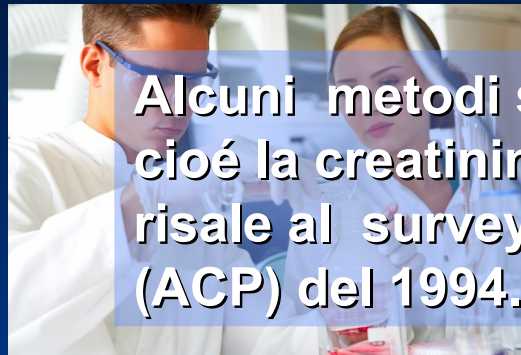
137  
ml/min

Formula di Cocroft =  $\frac{(140- \text{Età}) \times \text{Peso corporeo}}{72 \times \text{Creatininemia}}$   
nelle donne moltiplicare x 0.85



formula MDRD : Creatinina, età, sesso ed etnia  
(bianca o negra)

**Il metodo di Cockroft é in via di dismissione per varie ragioni. Tra queste la scarsa praticità (richiede una misura del peso corporeo) e la considerevole sovrastima del filtrato negli obesi**



**Alcuni metodi si basano sul calibratore “tradizionale” , cioè la creatinina misurata in HPLC, una calibrazione che risale al survey dell’American College of pathologists (ACP) del 1994.**

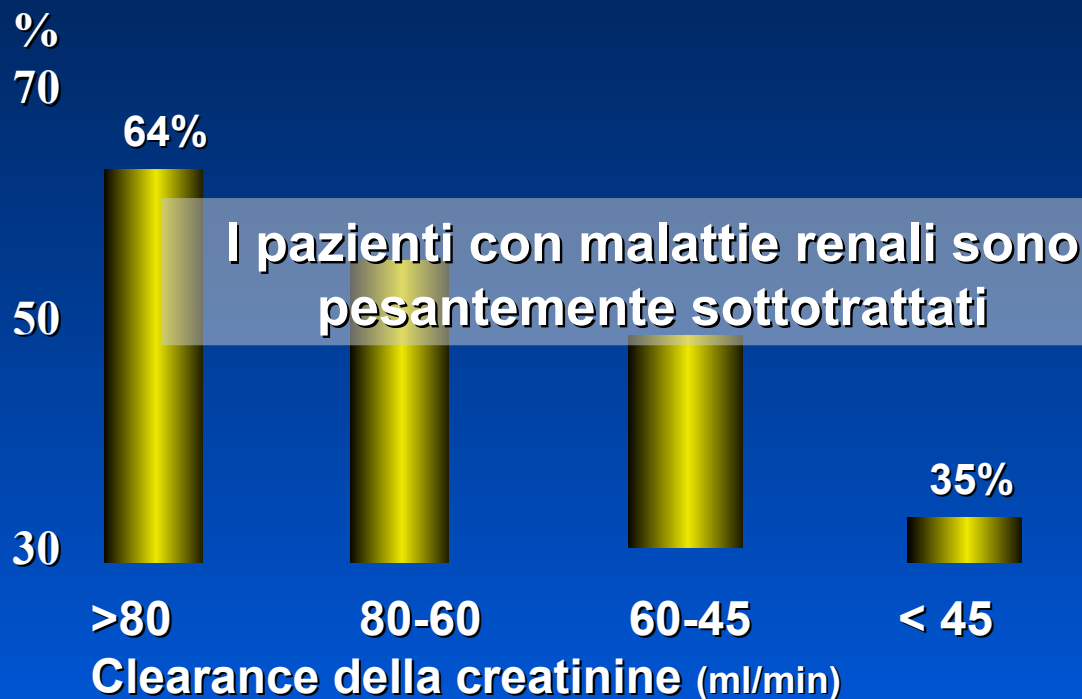
**La formula di calcolo per i metodi basati sul “calibratore tradizionale” (quella mostrata in precedenza, la  $MDRD_{186}$ ) differisce da quella del calibratore più recente (ACP 2004) che viene ora designata come  $MDRD_{175}$ .**

**I pazienti con malattie renali croniche sono ad alto rischio. Non c'è nessuna evidenza che i farmaci cardiovascolari siano tossici per i nefropatici e quindi nessuna evidenza per non prescriverli a questi pazienti**

*American Heart Journal* **AHJ**

McCullough PA Am Heart J 2002;144:226-32 Kansas

**Uso di aspirina e BB dopo MI, n=1724**





La formula MDRD<sub>175</sub>, peraltro valida per misure del filtrato < 60 ml/min, è ora superata dalla formula **CKD-Epi** che offre stime valide del filtrato anche nel range 60-90 ml/min. E' auspicabile che questa formula, che richiede misure IDMS calibrate di creatinina, gradualmente sostituisca le formule MDRD.

Questa formula è descritta nel recente articolo di Levey et al., liberamente scaricabile su :

**Annals of Internal Medicine : 5;150:604-12. 2009.**

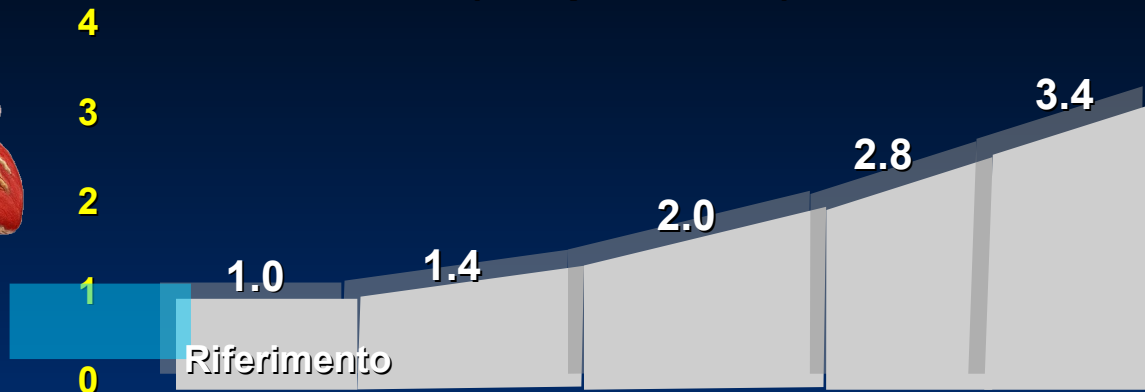
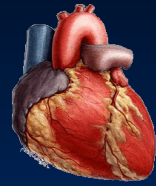
Un calcolatore CKD-EPI è disponibile sul WEB:

[http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr\\_calculator.cfm](http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator.cfm)



# Prevenzione Primaria: Il miglior approccio per eradicare le malattie

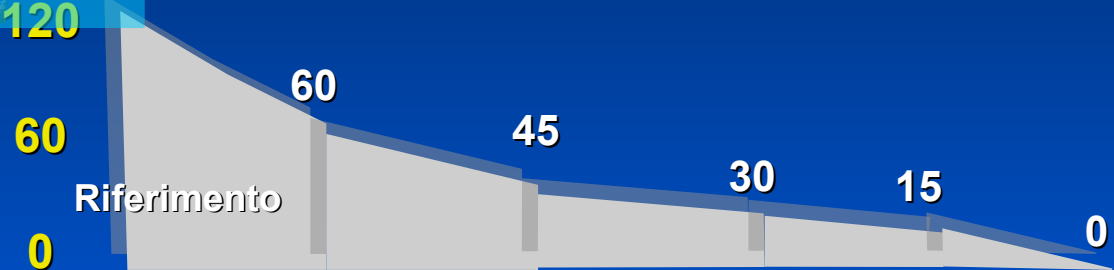
## Rischio Relativo (indipendente)



L'insufficienza renale è molto frequente ed induce complicazioni cardiovascolari mortali e rappresenta quindi una priorità sanitaria !



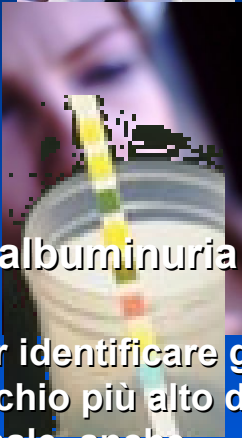
GFR  
ml/min  
120



emia  
LDL  
digiuno

μ albuminuria

Per identificare gli individui a rischio più alto di disfunzione renale, anche indipendentemente dai fattori classici



# IRC: metabolismo dell'acqua

Si ha poliuria pallida ( per ridotte quantità di urocromi ), a basso peso specifico, per aumento progressivo della escrezione di acqua da parte dei nefroni residui.

Le cause sono :

- 1) Diuresi osmotica nei nefroni residui per aumento dei soluti.
- 2) Aumento del filtrato nel singolo nefrone per ipertrofia compensatoria.
- 3) Sclerosi interstiziale midollare che riduce il potere di concentrazione.

# IRC: metabolismo dell'acqua 2

Associata alla poliuria c'è la nicturia.

Normalmente durante la notte c'è un aumento della produzione di ADH che riduce il flusso urinario: in caso di IRC si ha una ridotta risposta tubulare all'ADH.

La capacità di concentrare le urine è maggiormente compromessa rispetto alla capacità di diluizione.

# IRC: metabolismo del sodio

Normalmente il riassorbimento tubulare di sodio è proporzionale al sodio filtrato dai glomeruli ( bilancio glomerulo-tubulare).

In questo modo variazioni del FGR non si accompagnano a variazioni dell' escrezione di sodio.

Nell' IRC il mantenimento del bilancio del sodio può rimanere efficace fino a livelli di funzione renale estremamente ridotti; il sodio eliminato con le urine è uguale al sodio introdotto ed il bilancio glomerulo-tubulare è corretto in modo che la riduzione del riassorbimento di sodio possa compensare la riduzione del FGR.

# **IRC: metabolismo del potassio**

**La potassemia si mantiene nei limiti normali fino alla fase predialitica dell' IRC terminale.**

**La riduzione della filtrazione glomerulare di  $K^+$  è compensata, infatti, da un aumento della secrezione tubulare, controllata dall'aldosterone.**

# IRC: metabolismo del potassio nelle fasi di ESRD

iperpotassemia, correlata, in genere, a:

- acidosi metabolica con aumento dello scambio  $H^+$   $K^+$
- eccessivi carichi di  $K^+$
- ipercatabolismo ( infezioni, traumi, febbre, terapia cortisonica)
- farmaci
- stipsi da uso di Idrossido di alluminio

Nelle fasi di ESRD, quindi, la potassemia aumenta ed è necessaria la dialisi periodica.

# **IRC: alterazioni dell'equilibrio acido-base**

**Nell' IRC è presente un quadro di acidosi metabolica, più o meno compensata, caratterizzata da una modesta riduzione di  $\text{HCO}_3^-$  e da una diminuzione compensatoria della  $\text{pCO}_2$ .**

**Inizia quando il FGR diminuisce al di sotto dei 20 ml/min.**

**L'acidosi metabolica è legata alla riduzione della capacità di eliminare ioni  $\text{H}^+$  e, quindi, di riformare ione bicarbonato.**



# IRC: alterazioni dell'equilibrio acido-base 2

L'acidosi metabolica è stabile e non è progressiva, in quanto intervengono, durante le varie fasi dell'IRC, diversi sistemi tampone tra cui quello mediato dai sali di calcio presenti a livello dell'osso ( con fenomeni di decalcificazione ossea ).

In genere è asintomatica.

Quando presenti, i sintomi comprendono

- nausea
- vomito
- sintomi respiratori

che possono aggravarsi in seguito a carichi acidi ( ipercatabolismo) o a perdita di bicarbonato in presenza di diarrea.

I sintomi scompaiono nuovamente con l'assunzione di bicarbonato.

# Ipertensione arteriosa: patogenesi

## 1) espansione del liquido EC per ritenzione di sodio

Riduzione del numero dei nefroni non accompagnato da riduzione dell'apporto di sodio e acqua

Ritenzione di sodio e acqua

Aumento del VEC

Aumento del volume ematico circolante

Aumento del ritorno venoso al cuore

Aumento della gittata cardiaca ( di per se aumenta la PA )

Aumento di flusso di sangue ai capillari

Vasocostrizione arteriolare

Aumento delle resistenze periferiche

Ipertensione arteriosa



## **Iperensione arteriosa: patogenesi**

### **2) Ipersecrezione di renina da parte dei nefroni residui**

**La riduzione globale del flusso ematico a livello dell'apparato iuxtaglomerulare determina una attivazione del sistema renina-angiotensina–aldosterone nei nefroni residui;**

**si ha, quindi,**

- vasocostrizione periferica (legata all' angiotensina II)**
- ritenzione di sodio e acqua legata all' aldosterone.**



# PRINCIPALI CAUSE DI ANEMIA IN IRC

**Carenza di eritropoietina** (poiché il rene è danneggiato)

Ridotta emivita degli eritrociti (70-80 gg vs. 120)

Tossine uremiche (riducono la resistenza globulare)

Possibile carenza di:     ferro  
                          Vitamina B12  
                          Acido folico

Piastrinopatia (facilita emorragie)

Emorragie (GI, ecc)



# **CKD-MBD**

**Chronic Kidney Disease – Mineral Bone Disease**

# **IRC: complicanze osteodistrofia renale**

**La denominazione “osteodistrofia renale” indica tutta una serie di alterazioni anatomo-funzionali del tessuto osseo associate ad uno stato di insufficienza renale cronica.**

**Elemento primario patogenetico è la ridotta eliminazione renale di fosfati, presente già nelle prime fasi dell' IRC (< 80 ml/min): ciò determina iperfosforemia e, conseguentemente, ipocalcemia (perchè il rapporto Ca/P deve rimanere costante).**

**Entrambi stimolano la produzione di PTH.**



# **IRC: osteodistrofia renale**

## **PTH e Vitamina D**

**Il PTH, normalmente, agisce sul tubulo prossimale aumentando l'eliminazione renale di fosfati e stimolando la sintesi di calcitriolo (metabolita attivo della vitamina D); mobilita, inoltre, il calcio dall'osso.**

**La vitamina D aumenta l'assorbimento di calcio a livello intestinale.**

**In soggetti sani il PTH riesce, quindi, a controllare sia l'ipocalcemia che l'iperfosforemia .**

# IRC: osteodistrofia renale

## PTH e Vitamina D (II)

Quando la funzione renale scende a valori di FGR < 30, è invece gravemente compromessa sia la capacità di eliminare fosfati, sia di produrre vitamina D in forma attiva.

Si instaura una condizione di abnorme attivazione della sintesi di PTH che sfocia in un quadro di iperparatiroidismo secondario; si manifesta, quindi, il quadro clinico e metabolico dell' osteodistrofia renale.

# IRC: osteodistrofia renale quadri anatomo-funzionali

## Osteite fibrosa

legata ad iperparatiroidismo secondario.

Vi è un aumento dell' attività osteoclastica; il tessuto osseo riassorbito è sostituito da tessuto fibroso.

## Osteomalacia

caratterizzata da una ridotta attività osteoblastica e osteoclastica; si ha rammollimento osseo con alterata calcificazione ed ampie aree di tessuto osteoide non calcificato.

## Quadro misto di osteite fibrosa e osteomalacia

## Malattia ossea adinamica

caratterizzata da ridotta attività osteoblastica e osteoclastica, tessuto osteoide non calcificato normale o ridotto e bassi livelli di paratormone. E' un osso quindi poco funzionale ed è frequente nei pazienti anziani, in quelli diabetici e in quelli trattati con dosi eccessive di vitamina D.

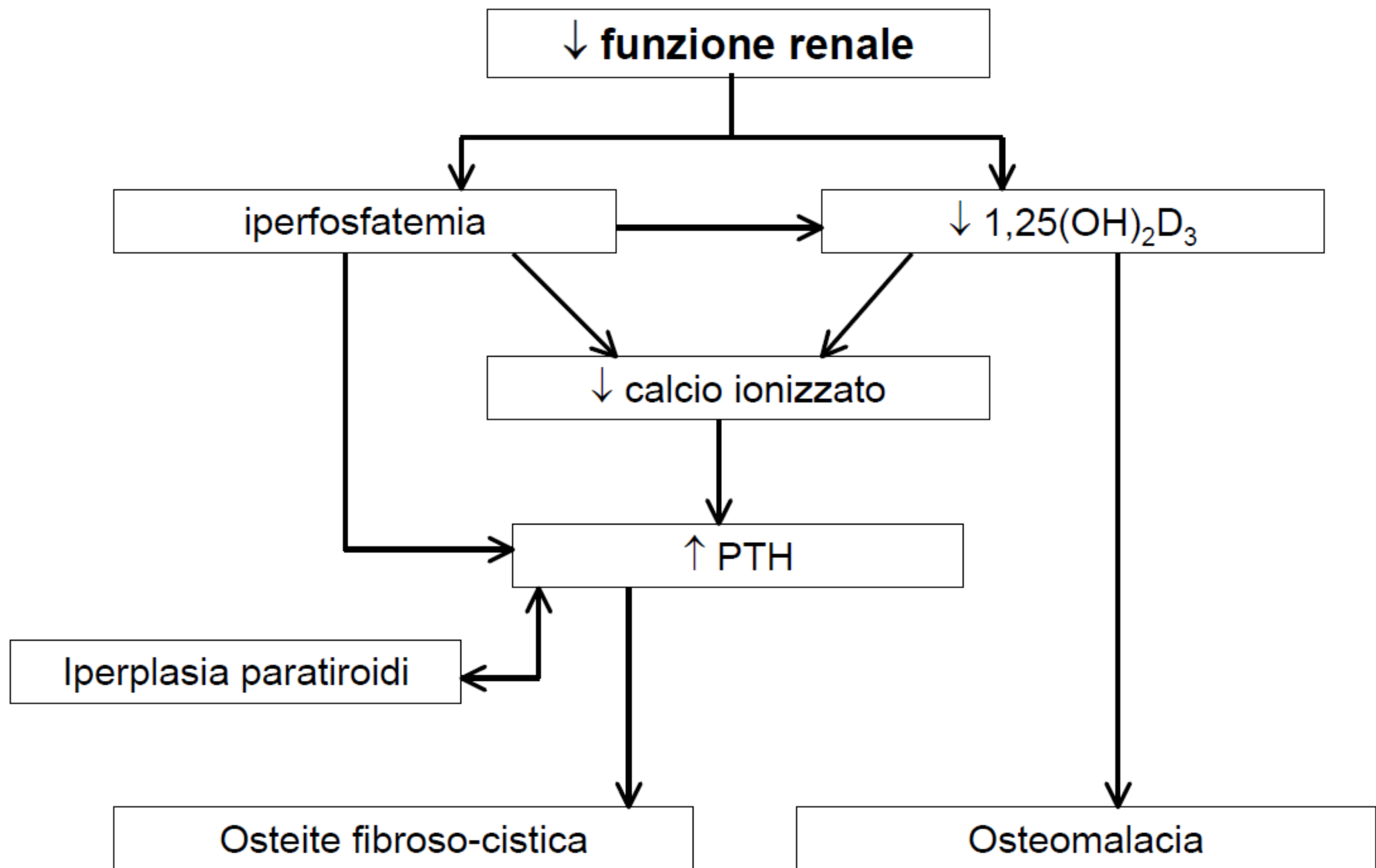


# METABOLISMO MINERALE ALTERATO IN IRC

Stadio della CKD	GFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	P	Ca	PTH	Vitamina D
Stadio 1	≥ 90			↑	↓
Stadio 2	60–89			↑	↓
Stadio 3	30–59	↑	↓	↑	↓
Stadio 4	15–29	↑	↓	↑	↓
Stadio 5	< 15 o dialisi	↑ ↑	↓ o ↑	↑ ↑	↓ ↓

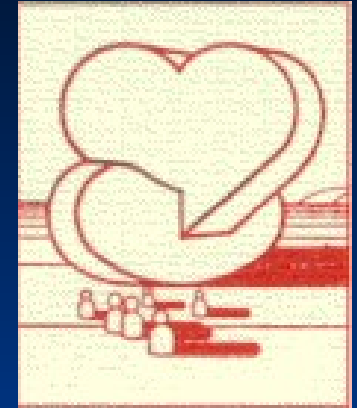
*National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation classification and stratification.*

*Am J Kidney Dis 2002; 39(Suppl 1): S46-S75*

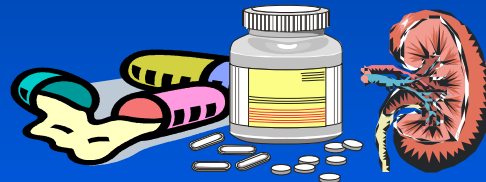


**L'insufficienza renale (Malattia Renale Cronica o CKD) è un problema di dimensioni epidemiche**

**Le implicazioni del fenomeno vanno ben al di là delle malattie renali in quanto gradi anche lievi di insufficienza renale moltiplicano il rischio cardiovascolare**



**La presenza di insufficienza renale, soprattutto nel paziente “fragile” (anziani, diabetici, cardiopatici) deve essere considerata per adeguare il dosaggio dei farmaci o per evitare quelli nefrotossici**





# FARMACI IPOGLICEMIZZANTI ORALI NEI PAZIENTI CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

F. Libardi, V. Sirolli, P. Cappelli, M. Bonomini

Istituto di Clinica Nefrologica, Terapia Emodepurativa, Ospedale "SS. Annunziata", Chieti

## Use of oral hypoglycemics in patients with chronic kidney disease

*Type 2 diabetes mellitus is one of the most common diseases worldwide. Diabetes mellitus is expected to affect over 380 million people by 2025 and one third of these patients will develop chronic kidney disease (CKD). There are many categories of hypoglycemic agents available for treatment of type 2 diabetes mellitus: sulfonylureas, glinides, biguanides, thiazolidinediones,  $\alpha$ -glucosidase inhibitors, and the novel incretines. In patients with stage I-II CKD, any hypoglycemic agent can be used: the choice must be based on careful evaluation of the potential risks and benefits. Conversely, in stage III to V CKD, some drugs are not recommended while other agents can be used at reduced dosage because of the risk of hypoglycemia. In these patients the early use of insulin may be indicated. The objective of this review is to evaluate the available evidence on the use of hypoglycemic agents in patients affected by diabetes and stage III-V CKD. (G Ital Nefrol 2009; 26: 679-85)*

Conflict of interest: None

### KEY WORDS:

Diabetes mellitus,  
Chronic kidney  
disease,  
Insulin,  
Oral  
hypoglycemic  
agents

### PAROLE CHIAVE:

Diabete mellito,  
Insufficienza  
renale cronica,  
Insulina,  
Ipoipoglicemizzanti  
orali

### ✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Fulvio Libardi  
Istituto di Clinica Nefrologica  
Ospedale Clinicizzato  
"SS. Annunziata"  
Via dei Vestini  
66013 Chieti  
e-mail: fulviolibardi@hotmail.it



TABELLA III - INDICAZIONI ALL'USO DEGLI IPOGLICEMIZZANTI ORALI NELLA IRC STADIO 3-5

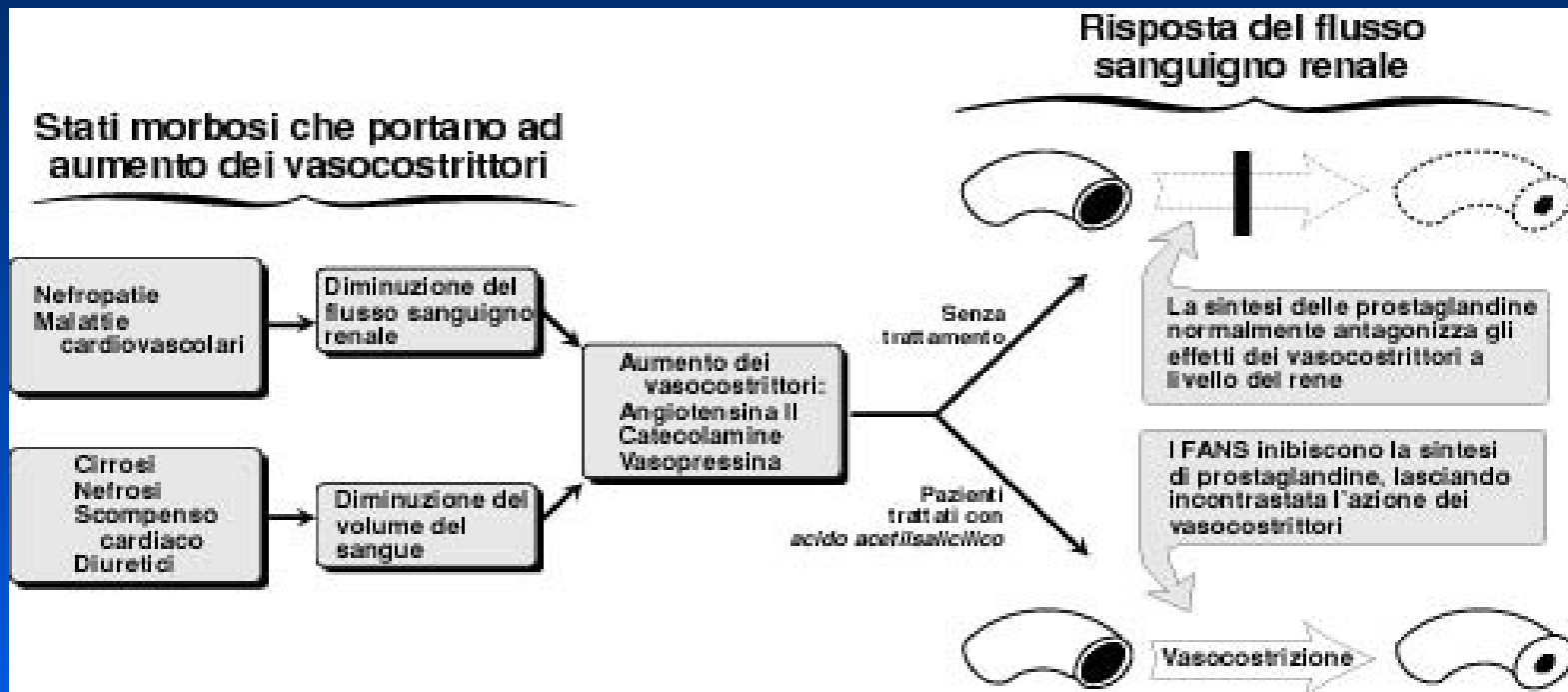
Classe		IRC stadio 3	IRC stadio 4	IRC stadio 5
Sulfaniluree e glinidi <b>glurenor</b>	<b>solosa</b>	Glimepiride*	Glimepiride*	Gliclazide (con cautela)
	<b>diabrezide</b>	Gliclazide	Gliclazide	Glipizide (con cautela)
	<b>minidiab</b>	Glipizide	Glipizide	Repaglinide (con cautela)
	<b>novonorm</b>	Repaglinide	Repaglinide	
Biguanidi	<b>metformina</b>	No	No	No
Glitazonici	<b>Avandia, actos</b>	Utilizzare con cautela	Utilizzare con cautela	Utilizzare con cautela
Inibitori alfa-glicosidasi	<b>*** acarbosio</b>	No	No	No
"Incretine"		Sitagliptin*	Sitagliptin*	Sitagliptin*

\*riduzione dosaggio

**\*\*\* HANNO ESCREZIONE RENALE E TENDONO AD ACCUMULARSI**

# Reazioni renali da FANS

- 0,5-1% dei pazienti con fattori di rischio per patologie renali (es. insufficienza cardiaca congestizia, cirrosi epatica, ipertensione, sepsi, diabete, insufficienza renale cronica, utilizzatori di diuretici o di farmaci nefrotossici quali aminoglicosidi o mezzi di contrasto) sviluppano insufficienza renale acuta reversibile. I pazienti anziani sono a maggiore rischio per la possibile ridotta funzionalità renale causata dall'età



# HYPERTENSION

