

Malattia renale cronica tra complicanze e nuovi approcci terapeutici

La Mrc deve essere considerata una condizione con importanti ripercussioni sistemiche. Nell'ultimo decennio la ricerca farmacologica ha messo a disposizione diverse opzioni in grado di consentirne un rallentamento della progressione e una migliore gestione delle sue conseguenze

S. Barbuto, M. Busutti, G. Cianciolo, G. Comai, G. La Manna

SC di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna - Società Italiana di Nefrologia

► Definizione

La Malattia renale cronica (Mrc) è definita come la presenza, di durata superiore ai tre mesi, di un'alterazione della funzione o della struttura renale. Le linee guida Kdigo definiscono affetti da Mrc tutti gli individui che, in almeno due rilevazioni a distanza di 90 giorni, presentino una velocità di filtrazione glomerulare (Vgf) minore di 60 ml/min o dei marcatori di danno renale (albuminuria, alterazioni del sedimento urinario, alterazioni elettrolitiche dovute a disturbi del tubulo renale, alterazioni istologiche o strutturali riscontrate a tecniche di imaging, storia di trapianto di rene)¹.

Attualmente le due cause più frequenti di Mrc sono il diabete mellito di tipo II e l'ipertensione, a cui si associano le malattie cardiovascolari (es. scompenso cardiaco) e la sindrome metabolica (obesità e dislipidemia); tutte queste condizioni condividono con la Mrc numerosi fattori di rischio che, se adeguatamente controllati, possono ridurre il rischio di insorgenza o progressione della malattia. Oltre a tali condizioni possono indurre la comparsa della Mrc le glomerulonefriti o le patologie immunologiche con

interessamento renale (es. lupus), le malattie genetiche (rene policistico), le infezioni recidivanti di reni e vie urinarie e l'impiego di farmaci nefrotossici (Fans)⁵.

► Possibili complicanze

La Mrc non deve essere considerata una condizione patologica a sé stante ma una condizione con importanti ripercussioni sistemiche. Già negli stadi più precoci di malattia (Vgf <60 ml/min) si può

assistere alla comparsa, sebbene con una cronologia differente da paziente a paziente ed in funzione della malattia di base, di numerose complicanze (anemia, resistenza insulinica, aumento dello stato infiammatorio, alterazioni del metabolismo-calcio fosforo, alterazioni dell'omeostasi idro-elettrolitica e del pH) che amplificano il danno vascolare e metabolico generando una vera e propria sindrome sistemica⁶ (tabella 1).

TABELLA 1

Complicanze e terapie nella Mrc

Complicanze	Target di riferimento e terapia
Ipertensione arteriosa	Valori target di Pas < 120 mmHg Ace-i e sartani farmaci di prima scelta (Mmg/nefrologo)
Anemia	Valori target: Hb 11-12 g/dl Supplementazione marziale (Mmg/nefrologo) Terapia eritropoietinica (nefrologo)
Alterazioni metabolismo calcio-fosforo	Target Correzione deficit di vitamina D (Mmg/nefrologo) Attivatori del Vdr (nefrologo) Chelanti del fosforo (nefrologo) Calcimimetici (nefrologo)
Omeostasi idrosalina e squilibri elettrolitici	Dieta con contenuto di sodio < 2g/die (Mmg/nefrologo) Dieta ipoproteica, ipokaliemica e ipofosforemica (nefrologo/nutrizionista) Diuretici dell'ansa (Mmg/nefrologo) Chelanti del potassio (nefrologo) Supplementazione bicarbonato (nefrologo)

► Nuovi approcci terapeutici

Alla luce dell'impatto della Mrc sulla sanità pubblica in termini di costi umani ed economici, nell'ultimo decennio la ricerca scientifica ha prodotto numerosi farmaci, alcuni in fase di introduzione nella pratica clinica, in grado di rallentare la progressione della Mrc.

Considerando l'importanza dell'iperfiltrazione nei meccanismi fisiopatologici coinvolti nella progressione del danno renale, tali farmaci esplicano il loro meccanismo di azione riducendo l'iperfiltrazione a diversi livelli e conseguentemente riducendo la proteinuria, marker riconosciuto del danno renale.

Storicamente, i primi farmaci utilizzati a tale scopo sono stati gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone. L'effetto nefroprotettivo e antiproteinurico degli Ace-inibitori e degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (sartani) sono stati valutati per la prima volta negli studi Rein (ramipril)⁷ e Renaal (losartan)⁸ che hanno dimostrato come il trattamento con queste classi di farmaci apportasse un beneficio clinico nei pazienti affetti da nefropatia proteinurica diabetica e non. Questa classe di farmaci esercita un effetto nefroprotettivo sia attraverso la riduzione della pressione arteriosa sia attraverso la riduzione dell'iperfiltrazione glomerulare grazie alla loro azione esercitata a livello dell'arteriola afferente (Ace-inibitori) ed efferente (sartani)⁹.

Inoltre, diverse evidenze suggeriscono che l'aldosterone, prodotto finale del Ras, contribuisce ai meccanismi di danno renale e progressione della Mrc. Diversi studi hanno recentemente dimostrato come l'utilizzo degli antagonisti dell'aldosterone (spironolattone ed eplerenone, Mra) è in grado di rallentare la progressione

della Mrc attraverso la riduzione della proteinuria e grazie alle capacità antifibrotiche e di riduzione dello stress ossidativo. Questi farmaci hanno inoltre un ruolo importante nella riduzione dell'ipertrofia del ventricolo sinistro svolgendo pertanto anche un'azione cardioprotettiva¹⁰.

Gli effetti collaterali più frequenti di questi farmaci sono l'iperkaliemia e la riduzione della Vfg. Per quanto riguarda l'iperkaliemia, al fine di non ridurre l'efficacia della terapia minimizzando i dosaggi, sono stati di recente introdotti dei nuovi farmaci, chelanti del potassio a scambio ionico, capaci di ridurre i livelli di potassio e che possono essere utilizzati nei pazienti nefropatici e cardiopatici al fine di poter massimizzare le terapie cardio e nefroprotettive senza correre il rischio dell'iperkaliemia¹¹. La riduzione della Vfg invece, nel caso di terapie con inibitori del Ras, può essere considerata una conseguenza fisiopatologica della terapia e non deve essere causa di adattamento del dosaggio a meno che non vi sia una riduzione sostanziale (>30%), che può essere suggestiva della presenza di una stenosi dell'arteria renale.

Come già introdotto precedentemente, la Mrc condivide con il diabete e le patologie cardiovascolari numerosi fattori di rischio, tra cui l'obesità, l'iperinsulinismo e l'infiammazione cronica. Il danno renale alla base dell'obesità e del diabete può essere ricondotto all'aumentato riassorbimento di sodio e glucosio a livello tubulare che a sua volta si traduce in una riduzione del trasporto del sodio a livello della macula densa e a una diminuzione della resistenza dell'arteriola afferente (inibizione del feedback glomerulo-tubulare)¹². Gli inibitori del Sglt2 (Sglt2i), riattivando il feedback glomerulo-tubulare, ristabiliscono una normale

emodinamica glomerulare riducendo l'iperfiltrazione e la proteinuria¹³. I numerosi studi pubblicati negli ultimi anni hanno dimostrato come questi farmaci, oltre all'effetto ipoglicemizzante e protettivo nella nefropatia diabetica, abbiano un'enorme azione cardio e nefroprotettiva anche nel paziente con nefropatia proteinurica non diabetica. Le classi di farmaci sopradescritte (inibitori del Ras, antagonisti dell'aldosterone e Sglt2i), in associazione ai beta bloccanti e al sacubitril-valsartan, costituiscono i pilastri fondamentali della terapia dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta e conservata; pertanto, tale approccio terapeutico rappresenta la principale motivazione alla frequente condivisione tra nefrologo, cardiologo e Mmg di questi pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Levey AS, et al. *Kidney Int* 2005; 67: 2089-100.
2. KDIGO CKD Work Group. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1-150.
3. Documento di indirizzo della malattia renale cronica. A cura del Ministero della Salute, 2014
4. PDTA sulla gestione della malattia renale cronica, regione Emilia Romagna. 2019
5. Webster AC, et al. *Lancet* 2017; 389: 1238-52.
6. Thomas R, et al. *Prim Care* 2008; 35: 329-44.
7. The GISEN Group. *Lancet* 1997; 349: 1857-63.
8. Brenner BM, et al; RENAAL Study Investigators. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
9. Ruggenenti P, et al. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1917-28.
10. Barrera-Chimal J, et al. *Nat Rev Nephrol* 2022; 18: 56-70.
11. Palmer BF, et al. *Mayo Clin Proc* 2021; 96: 744-62.
12. Tonneijck L, et al. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 1023-39.
13. Alicic RZ, et al. *Am J Kidney Dis* 2018; 72: 267-27.
14. van der Aart-van der Beek AB, et al. *Nat Rev Nephrol* 2022; 18: 294-306.



Attraverso il presente QR-Code è possibile scaricare con tablet/smartphone l'articolo in versione estesa