



Ipertensione e danno renale

Quando sospettare un coinvolgimento dei reni

di **Marcello Napoli**

Dipartimento di Medicina Interna, Sezione Nefrologia, Clinica San Francesco - Galatina (Le)

Pressione arteriosa e reni sono collegati a doppio filo, per questo nel paziente iperteso è sempre da sospettare anche un coinvolgimento renale



Rene ed ipertensione arteriosa sono collegati da un filo rosso bidirezionale, essendo l'emuntorio renale un potenziale responsabile di uno stato ipertensivo e allo stesso tempo un organo bersaglio dell'ipertensione. Questo filo rosso inizia ad intrecciarsi già durante la vita intrauterina, e in particolare nel terzo trimestre della gestazione, quando si completa la maturazione del rene. Infatti, la formazione dei nefroni si completa prevalentemente tra la 32^a e la 36^a settimana. Una nascita anticipata determina una riduzione del numero di nefroni con minor potenziale capacità di controllare nel tempo il metabolismo dell'acqua e del sodio, predisponendo in tal modo all'ipertensione. In un'ampia coorte nazionale svedese, la nascita prematura è risultata associata ad un aumento del rischio di ipertensione nella prima età adulta¹. L'interazione tra ipertensione e rene, come detto, è **bidirezionale**: da un lato l'ipertensione arteriosa è una delle principali cause di danno renale, dall'altro una malattia renale è tra le cause più frequenti di ipertensione secondaria^{2,3}.

Ipertensione nefrovascolare

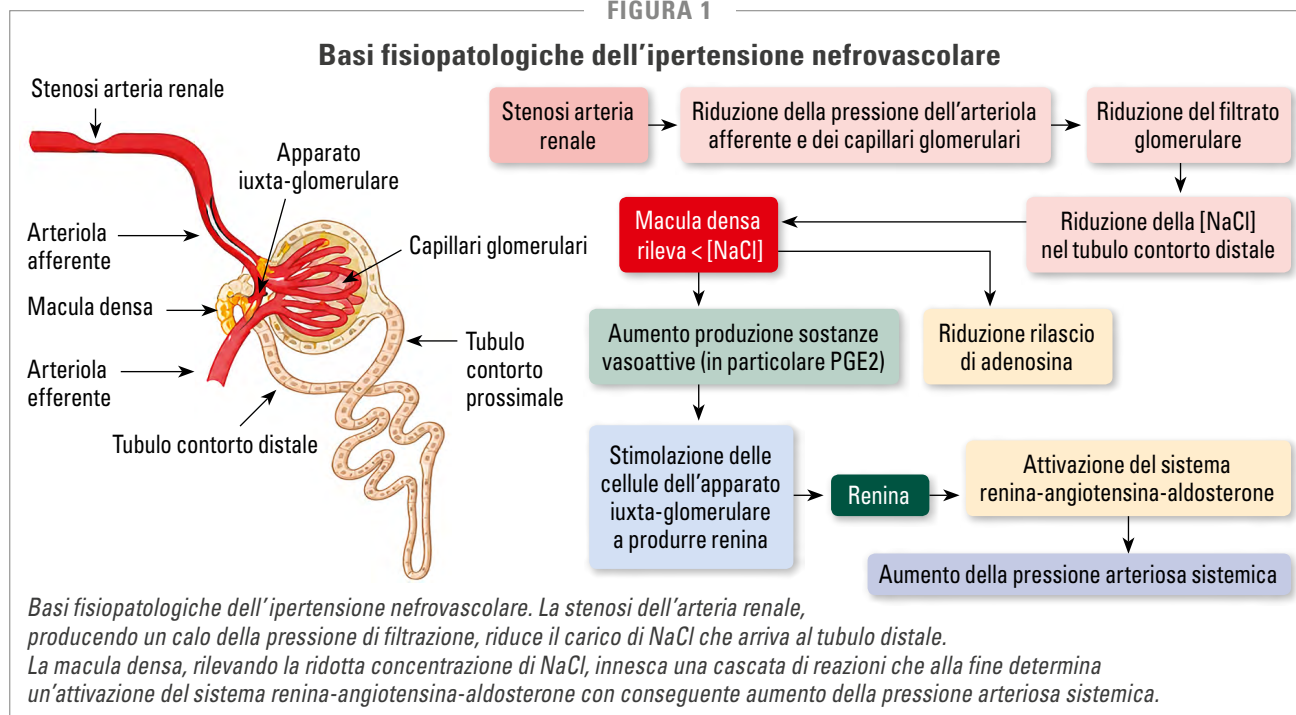
Si tratta di un esempio scolastico di genesi renale di uno stato ipertensivo. Infatti, la stenosi dell'arteria di uno o di entrambi i reni, genera uno stato ipotensivo a valle e conseguentemente una riduzione del Na e del Cl a livello del tubulo contorto distale (figura 1). Questa ridotta concentrazione di NaCl viene rilevata dalla macula densa in risposta riducono la produzione di adenosina e aumentano la sintesi di mediatori vasodilatatori e stimolanti, in particolare le prostaglandine. Una di queste, la PGE₂, a livello dell'apparato iuxta-glomerulare, stimola la produzione di renina che attiva il sistema renina-angiotensina-aldosterone generando un aumento della pressione arteriosa. Finalisticamente il sistema è regolamentato in maniera da mantenere il livello ottimale della pressione arteriosa. Tutte le malattie renali possono causare ipertensione arteriosa con vari meccanismi, il più comune dei quali è la ritenzione idrosodica. Altri potenziali fattori responsabili dell'aumento pressorio sono alterazioni del siste-

ma renina-angiotensina, anomalie nella produzione di componenti endogene vasodilatatorie e possibile iperattività di sostanze vasoattive³.

Nefropatia ipertensiva

Del binomio rene-ipertensione, l'aspetto più insidioso è rappresentato dall'effetto che uno stato ipertensivo, essenziale o secondario, può provocare su un rene sano, generando la **nefropatia ipertensiva**. Il fenomeno è rilevante perché l'ipertensione è particolarmente diffusa, interessando ben il 30% della popolazione mondiale⁴, inoltre la nefropatia ipertensiva è una delle principali cause di uremia terminale⁵. Va riconosciuto, tuttavia, che la diagnosi di nefropatia ipertensiva è sovrastimata, basata più su rilievi clinici che istologici. Non è di aiuto il fatto che l'80% dei pazienti con malattia renale cronica sviluppi ipertensione e che la biopsia renale non mostri reperti specifici per la nefropatia ipertensiva⁵. In ogni caso la nefropatia ipertensiva rimane un'entità di dimensioni rilevanti anche perché spesso il paziente non sa di essere iperteso esponendo a lungo gli orga-

FIGURA 1



ni bersaglio ad uno stato ipertensivo non trattato. Inoltre l'iperteso non sempre ha coscienza della potenziale nefropatia sfuggendo a screening e controlli nefrologici specifici. Danno endoteliale, perdita di elasticità, deposito di placche aterosclerotiche, sono i principali fenomeni che conducono all'arteriosclerosi ipertensiva con severità e tempi di insorgenza della malattia legate alla gravità dell'ipertensione e al tempo di esposizione. Il **rene**, per via della vastità del microcircolo (i due reni ricevono circa il 20-25% dell'intera gittata cardiaca), è uno degli organi **bersaglio dell'ipertensione**. Il meccanismo fisiopatologico con cui agisce l'ipertensione coinvolge direttamente il microcircolo renale. L'alta pressione arteriosa sistemica si trasmette alle arteriole afferenti e ai glomeruli. A quest'insulto pressorio le pareti delle arteriole rispondono con ialinosi, ispessimento con perdita di elasticità e riduzione del lume vascolare. Ne consegue ischemia e danno glomerulare con evoluzione verso la fibrosi. Proteinuria, ipertrofia tubulare, stress ossida-

tivo, attivazione del sistema renina-aldosterone-angiotensina, turnover del collagene, infiammazione cronica e sostanze vasoattive contribuiscono sinergicamente alla patogenesi della fibrosi renale ipertensiva⁶. La fase terminale prevede la sostituzione della maggior parte dei glomeruli da tessuto fibrosclerotico.

Diagnosi precoce

Microalbuminuria e proteinuria sono i **primi segnali del coinvolgimento renale**. Successivamente compare incremento della creatinina e riduzione del GFR. Alla domanda "quando sospettare un coinvolgimento renale nell'iperteso" potremmo rispondere: SEMPRE. Nella risposta è insito il concetto che non ci sono dei sintomi che ci possono far identificare precocemente la nefrosclerosi ipertensiva. La nefropatia ipertensiva è una patologia insidiosa perché rimane asintomatica per anni. I sintomi compaiono generalmente solo quando il danno renale è avanzato. Per contro, basta veramente poco per identificare un

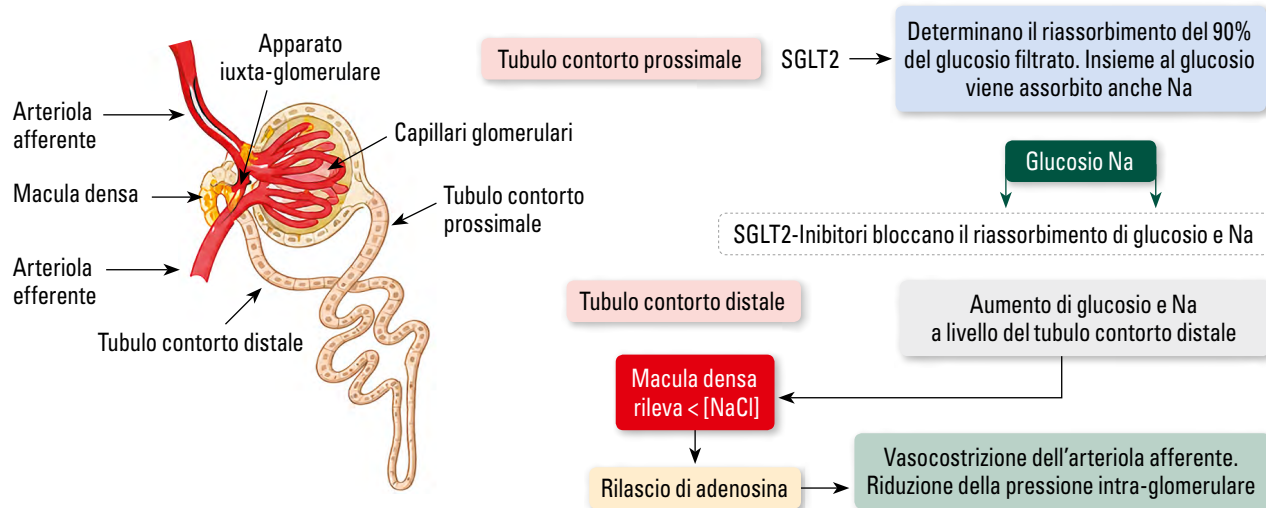
iniziale coinvolgimento renale nell'iperteso. Un semplice **esame urine** può rilevare la presenza di **proteinuria**. Per uno **screening** completo, all'esame urine è sufficiente aggiungere un **dosaggio della creatinina** e la valutazione dell'**ACR** (albuminuria/creatininuria) su urine spot del mattino. Sono esami molto semplici e di basso impatto economico, ma in grado di definire se quel paziente iperteso debba essere indirizzato al nefrologo.

Una terapia tempestiva

Come è noto, la terapia di prima linea della nefropatia ipertensiva è rappresentata dagli **inibitori del sistema renina-angiotensina**, ACE-inibitori e ARB (angiotensin receptor blockers). Sono farmaci che intervengono direttamente sull'emodinamica glomerulare producendo una dilatazione dell'arteriola efferente, riducendo la pressione all'interno del glomerulo renale, fornendo alla fine un effetto protettivo specifico. Per raggiungere i **target** pressori sono spesso associati altri farmaci, general-

FIGURA 2

Meccanismo d'azione degli SGLT2-Inibitori



Il blocco dei recettori SGLT2 a livello del tubulo contorto prossimale arresta il riassorbimento di glucosio e Na. L'aumentata concentrazione di Na viene rilevata dalla macula densa che, rilasciando adenosina, determina la vasocostrizione dell'arteriola afferente e quindi la riduzione della pressione intra-glomerulare.

mente diuretici, calcio-antagonisti diidropiridinici, alfa litici, beta-bloccanti. La gamma di **farmaci nefroprotettori**, si è ampliata negli ultimi anni, grazie soprattutto all'avvento degli inibitori dei recettori SGLT2 (SGLT2-I). Questa categoria di farmaci si è dimostrata capace di rallentare l'evoluzione della MRC, qualunque sia la causa, includendo pertanto anche la nefrosclerosi ipertensiva. Gli SGLT2-I, detti anche **glifozine**, sono farmaci sfruttati per la cura del diabete, in quanto producono glicosuria. Infatti, bloccano il riassorbimento tubulare di glucosio e sodio, che, pertanto, rimangono nel lume tubulare. La presenza di un'elevata concentrazione di Na viene rilevata dalla macula densa che determina rilascio di adenosina, che a sua volta produce vasocostrizione dell'arteriola afferente (figura 2). Come effetto finale si verifica una riduzione della pressione intra-glomerulare esercitandosi in tal modo un effetto nefroprotettore. In pratica, viene attivato il *feed-back* glomerulo-tubulare con un meccanismo esattamente opposto rispetto a quanto av-

viene nell'ipertensione nefrovascolare, che vede in entrambi i casi al centro del sistema la macula densa. Questa, infatti, nell'ipertensione nefrovascolare, viene stimolata dalla bassa concentrazione di NaCl nel tubulo contorto distale. Sotto l'effetto degli SGLT2, è l'alta concentrazione di Na nel tubulo contorto distale a stimolare la macula densa (figura 1 e 2). L'efficacia delle glifozine nel rallentare l'evoluzione della malattia renale cronica, aggiuntiva rispetto a quanto prodotto da ACE inibitori e ARB, è stata dimostrata per tre molecole (canaglifozin, empaglifozin e dapaglifozin) su vasti studi clinici⁷⁻⁹. Il *trial* sul canaglifozin riguardava solo pazienti diabetici, mentre le altre due molecole sono state studiate anche in non diabetici. Il trattamento della nefropatia ipertensiva non è, tuttavia, solo farmacologico. Stili di vita, ottimizzazione del peso corporeo e riduzione del sale nella dieta sono valori aggiunti alla terapia consentendo spesso di ottenere lo stesso controllo pressorio ma con una dose di farmaci inferiore. Oggi, la presenza di un armamenta-

rio farmacologico capace di rallentare in maniera significativa l'evoluzione della MRC verso l'uremia terminale rende ancora più grave la mancata ricerca del coinvolgimento del rene in presenza di ipertensione. Sugerire in ogni paziente iperteso uno *screening* di base che preveda un esame urine, il dosaggio della creatininemia e dell'ACR, ci sembra la naturale conseguenza di quanto argomentato.

BIBLIOGRAFIA

1. Crump C, et al. *Eur Heart J* 2020; 41: 1542-1550.
2. Regalla DKR, Intisar Ahmed. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026.
3. Vesamo J, et al. *J Hum Hypertens* 2026; 40: 324-32.
4. Global report on hypertension: the race against a silent killer. Geneva: World Health Organization; 2023.
5. Carriazo S, et al. *Clin Kidney J* 2020; 13: 504-9.
6. Sun H-J. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1165:37-47.
7. Perkovic V, et al. *N Eng J Med* 2019; 380: 2295-306.
8. Heerspink HJL, et al. *N Eng J Med* 2020; 383: 1436-46.
9. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; *N Eng J Med* 2023; 388: 117-27.