

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE
IN CONDIVISIONE CON I MEDICI DI MEDICINA GENERALE
E CON I PROFESSIONISTI SANITARI
PER LE PERSONE CON MALATTIA RENALE CRONICA**

INDICE

Premessa e scopo del documento	3
Gruppo di lavoro	4
Capitolo 1. Inquadramento clinico ed epidemiologico	5
Capitolo 2. Cause, classificazione e sintomatologia	5
Capitolo 3. Percorso clinico	7
Capitolo 4. Follow up della MRC – Il controllo delle complicanze	15
Capitolo 5. Interventi del MMG nella gestione integrata del paziente con MRC	17
Capitolo 6. Comunicazione ed educazione terapeutica	19
Capitolo 7. Registro di patologia	21
Capitolo 8. Formazione dei professionisti aderenti alla rete clinica	21
Capitolo 9. Monitoraggio del percorso e indicatori	22
Riferimenti bibliografici	23
Allegato 1: Percorso del progetto: ruolo del MMG e del Nefrologo nella fase di screening	24
Allegato 2: Invio al nefrologo con modalità urgente o differibile per patologie al di fuori del PDTA MRC	25
Allegato 3: Timing di monitoraggio nella sorveglianza	26
Allegato 4: Vaccinazioni nei soggetti con MRC	27
Allegato 5: Informazioni per i pazienti	28
SCHEDE di Approfondimento	
SCHEDA 1 Approfondimento sui principali esami per il riconoscimento di MRC	32
SCHEDA 2 Controllo dell’Ipertensione Arteriosa	34
SCHEDA 3 Corretti stili di vita e terapia nutrizionale	35
SCHEDA 4 Elementi per la ricognizione e riconciliazione terapeutica	46
SCHEDA 5 Focus su Diabete e Rene	50
SCHEDA 6 Precauzioni nell’utilizzo dei mezzi di contrasto nei pazienti con MRC	56

PREMESSA E SCOPO DEL DOCUMENTO

Questo documento si basa sulla revisione della letteratura medica inerente la Malattia Renale Cronica, sul “Documento di indirizzo per la malattia renale cronica” del Ministero della Salute [Agosto 2014] e sulle Delibere della Regione Emilia Romagna [Definizione del percorso diagnostico terapeutico assistenziale del paziente con insufficienza renale cronica nella Regione Emilia-Romagna- strutturazione Progetto Prevenzione Insufficienza Renale Progressiva - Delibera Num. 696 del 14/05/2018; e Linee di indirizzo alle Aziende Sanitarie in materia di dialisi domiciliare - Delibera Num. 1501 del 10/10/2017], adattandone i contenuti alle modalità assistenziali attuali.

Scopo di questo documento è l’ottimizzazione dell’assistenza nefrologica al paziente con Malattia Renale Cronica attraverso un approccio diagnostico ed una presa in carico con percorsi omogenei e condivisi a livello regionale, perseguendo l’obiettivo di un miglioramento della qualità delle cure.

Inoltre, si vuole inoltre dare continuità al progetto regionale Prevenzione dell’Insufficienza Renale Progressiva (Progetto PIRP), iniziato in Emilia Romagna nel 2004 e ratificato dalla delibera della Regione Emilia Romagna N° 696 del 14/05/2018.

Come tutti gli strumenti di indirizzo, il documento non può prevedere la molteplicità delle sfumature cliniche, né sostituire la responsabilità degli operatori sanitari, ma deve essere utilizzato quale strumento di supporto per la pratica clinica.

DESTINATARI

I destinatari del documento sono gli specialisti Nefrologi, i Medici di Medicina Generale, i Pediatri di Libera scelta (MMG/PLS) e i medici specialisti di altre discipline che frequentemente incorrono nella MRC, gli infermieri e il personale operante presso le strutture ospedaliere ed ambulatoriali pubbliche, il personale socio-assistenziale e le Associazioni dei pazienti.

A cura del Gruppo di Lavoro costituito dalla Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare con determinazione n. 9509/2019, integrata con successive n. 15875/2019 e n. 19992/2019

Il Gruppo di Lavoro multidisciplinare è stato costituito coinvolgendo professionisti delle Aziende Sanitarie Regionali, rappresentativi di tutte le professionalità coinvolte nei percorsi di cura ed i rappresentanti delle associazioni dei pazienti.

Il Gruppo di Lavoro, tenendo conto di una impostazione multidisciplinare e multi-professionale, ha sviluppato raccomandazioni di comportamento per il riconoscimento dei pazienti a rischio, il corretto approccio diagnostico, la gestione clinico-terapeutica ed il follow-up, con particolare riguardo al tema della presa in carico da parte dello Specialista o del Medico di Medicina Generale.

Capitolo 1. INQUADRAMENTO CLINICO ED EPIDEMIOLOGICO

La Malattia Renale Cronica (MRC) è un problema di salute pubblica che coinvolge una larga parte di popolazione. Si stima che nel mondo circa un 10% della popolazione sia affetto da MRC (Coresh 2007), mentre, secondo lo studio italiano CARHES la prevalenza in Italia sarebbe intorno al 7% circa (De Nicola 2015). La MRC spesso coesiste con altre patologie croniche come Diabete Mellito e malattie cardiovascolari (CV) e condivide con queste patologie molti fattori di rischio, i cosiddetti fattori di rischio intermedio. La MRC molto spesso rimane asintomatica a lungo; presenta una tendenza intrinseca alla progressiva perdita della funzione renale, sino alla necessità di dialisi e trapianto. L'evoluzione verso l'insufficienza renale grave non è automatica e non riguarda in modo univoco tutti i pazienti. Una parte delle persone affette da MRC va incontro al decesso o per ragioni anagrafiche o per il sopravvento di severe complicanze che, spesso, riguardano l'apparato cardiovascolare. Una certa quota di persone presenta un declino lento della funzione renale e potrebbe non arrivare alla fase di fabbisogno dialitico (*cosiddetti slow progressors*). Un'altra parte di pazienti può rispondere in modo efficace alle modificazioni degli stili di vita e alle terapie farmacologiche appropriate, volte a rallentare la progressione della nefropatia, posticipando nel tempo l'ingresso in dialisi (*controlled patients*). Infine, esiste una parte di pazienti (*cosiddetti fast progressors*) che, per fattori intrinseci alla nefropatia iniziale o per la presenza di altre patologie croniche e di fattori di rischio aggiuntivi, evolve in tempi più o meno rapidi verso uno stadio terminale della MRC, con necessità di una terapia sostitutiva della funzione renale. In ogni caso, nel decorso di svariate patologie, da quelle CV, alle pneumopatie, alle patologie dell'apparato gastroenterico, occorre sempre considerare che una disfunzione renale, anche di grado lieve, rappresenta un moltiplicatore di rischio di morbilità e mortalità. La MRC quindi costituisce un fattore prognostico negativo per l'esito di molte patologie. Infine, il deficit della funzione renale si ripercuote sulla cinetica e tossicità di molti farmaci, obbligando il medico ad una attenta valutazione della posologia.

La MRC è tra le patologie individuate nel Piano Nazionale della Cronicità del 2016 per rilevanza epidemiologica, gravità, peso assistenziale ed economico. Il Piano fornisce indicazioni per favorire una forte integrazione tra l'assistenza primaria imperniata sul Medico di Medicina Generale (MMG), gli infermieri e le cure specialistiche.

Capitolo 2. CAUSE, CLASSIFICAZIONE e SINTOMATOLOGIA

2.1 Cause di MRC

Le cause più frequenti di MRC sono il diabete, l'ipertensione arteriosa, l'obesità, le glomerulopatie, le malattie genetiche (tra cui la più frequente è rappresentata dal rene policistico) e le infezioni recidivanti del rene o delle vie urinarie. Un'altra causa non trascurabile è l'eccessivo consumo di farmaci "*nefrotossici*" che può portare allo sviluppo di una nefropatia. Si può avere infine un coinvolgimento renale anche in corso di patologie sistemiche, come le malattie autoimmuni, le patologie reumatiche e le vasculiti. Infine, tutti gli episodi di danno renale acuto, possono generare un danno renale persistente, che può avere come esito una nefropatia cronica (Belayev 2014].

2.2 Definizione e classificazione in stadi della MRC

Si definisce come MRC la condizione in cui sia presente almeno da tre mesi una riduzione della Velocità di Filtrazione Glomerulare (VFG o GFR - Glomerular Filtration Rate) al di sotto di 60 mL/min/1.73 m², oppure quando è presente un marcatore di danno renale quale:

- proteinuria e/o alterazioni del sedimento urinario
- anomalie istologiche
- alterazioni negli esami di diagnostica per immagini del rene
- storia di trapianto renale.

MRC e Insufficienza Renale Cronica (IRC) non sono pertanto dei sinonimi poiché negli stadi 1 e 2 della MRC la funzione renale, intesa come capacità di depurazione del sangue nell'unità di tempo, non è ancora alterata.

Nel 2002 le Linee Guida KDOQI proposero una classificazione della MRC in 5 stadi di gravità crescente, basata sul grado di riduzione del VFG, stimato secondo la formula MDRD (K/DOQI 2002). Questa prima classificazione, di tipo essenzialmente statico, ha avuto il merito di uniformare la definizione di MRC e di promuovere l'impiego di formule per la stima del VFG, per definire in modo quantitativo l'entità del danno funzionale renale. I risultati degli studi di confronto tra varie casistiche permisero di indicare lo stadio 3 (VFG < 60 mL/min) come lo stadio in cui la MRC aveva una tendenza all'ulteriore progressione del danno. Nel 2007 la United Kingdom Consensus Conference (Archibald 2007) ha suggerito di suddividere lo stadio 3, in stadio 3a (VFG compreso tra 59 e 45 mL/min) e stadio 3b (VFG compreso tra 44 e 30 mL/min). Secondo quest'ultima classificazione, i pazienti in stadio 3b presentano un maggiore rischio di complicanze renali e di progressione. In seguito ci si è resi conto che il rischio di evolutività non dipende solo dal grado di compromissione del filtrato glomerulare, ma anche dalla presenza di proteinuria, in particolare dall'albuminuria. Pertanto, nel 2012 la *Kidney Disease Improving Global Outcome* (KDIGO 2012) ha combinato 3 livelli di albuminuria ratio (A1 <30 mg/g; A2 30-300 mg/g; A3 >300 mg/g) con i 6 stadi di riduzione del VFG, in modo da ottenere una sorta di "carta del rischio" che permettesse di identificare i soggetti a maggior rischio di progressione (Kidney Int Suppl. 2013;3: 1-150) (Fig 1).

Fig 1: Classificazione MRC e stratificazione del rischio secondo la Classificazione KDIGO (7)

				Grado di Albuminuria persistente			Rischio aumentato ↔↔↔↔↔↔
				A1	A2	A3	
				Normale o lievemente aumentata	Moderatamente aumentata	Gravemente aumentata	
VFG mL/min				<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g	
Stadio del danno renale	G1	Normale	>90				
	G2	compromissione lieve	89-60				
	G3a	compromissione da lieve a moderata	59-45				
	G3b	compromissione moderata	44-30				
	G4	compromissione grave	29-15				
	G5	Insufficienza renale severa in fase di predialisi	<15				
Rischio aumentato → → → → →							

2.3 Sintomatologia ed elementi per la diagnosi

Negli stadi iniziali la MRC può decorrere in modo quasi del tutto asintomatico, mentre sintomi, segni clinici e complicanze compaiono in maniera più evidente negli stadi più avanzati. In Tabella 1 vengono riportati i sintomi ed i segni clinici più frequenti che accompagnano la perdita di funzione renale.

Tab. 1 – Sintomi e complicanze che possono essere prevalenti a seconda dello stadio di MRC					
Stadio di MRC	1	2	3° e 3b	4	5
VFG mL/min	>90	89-60	59-30	29-15	<15
Sintomi più comuni	Scarsa sintomatologia		Scarsa sintomatologia o nicturia	Nicturia, malessere, pallore cute, prurito, dispnea, edemi	Nicturia, malessere, astenia, pallore cute, prurito, dispnea, edemi, nausea
Complicanze più frequenti	Iperensione		Iperensione Anemia, complicanze CV	Iperensione Anemia, complicanze CV, sindrome gambe senza riposo, iperfosfatemia, acidosi, iperkaliemia iperparatiroidismo	Iperensione Anemia, complicanze CV, sindrome delle gambe senza riposo, iperfosfatemia, acidosi, iperkaliemia iperparatiroidismo

Capitolo 3. PERCORSO CLINICO

3.1 La prevenzione nella MRC

La prevenzione primaria delle malattie renali si basa essenzialmente nel ricondurre le persone a corretti stili di vita e nel cercare di controllare i cosiddetti fattori intermedi di insorgenza e di progressione. È quindi necessario:

- Agire su fattori di rischio come ipertensione, diabete, obesità, dislipidemia ecc. con interventi mirati che verranno dettagliati nel corso di questo documento. È evidente come la correzione di tali fattori di rischio, che sono in gran parte modificabili, sia un compito affidato al MMG.
- Ridurre il consumo dei farmaci in generale ed in particolare quelli potenzialmente nefrotossici. Per questo è necessario che i MMG e gli altri specialisti si possano interfacciare con il nefrologo per tutti i casi in cui vi sia il dubbio che un determinato farmaco o una procedura possa causare o peggiorare una patologia renale.

3.2 Identificazione precoce delle persone a rischio di avere o sviluppare una MRC

L'identificazione precoce dei soggetti a rischio di MRC costituisce una valida misura di prevenzione delle nefropatie croniche. Le malattie metaboliche come il Diabete Mellito, la sindrome metabolica, l'ipertensione arteriosa e le malattie CV rappresentano ormai la causa più frequente di MRC. È ormai chiaro dalla letteratura che esiste una stretta correlazione tra MRC e malattie cardiovascolari. In quest'ottica prevenire l'insorgenza della MRC e la sua evoluzione si traduce anche in una riduzione delle complicanze CV per i pazienti.

Nell'ambito di una medicina di iniziativa, il ruolo del MMG risulta essenziale nell'individuare gli stadi precoci della MRC, in considerazione del ruolo svolto dai MMG nei vari PDTA in essere quali Diabete,

Scompenso Cardiaco e BPCO. Altrettanto importante è il ruolo degli infermieri degli ambulatori della cronicità nel coadiuvare all'identificazione precoce. La Tabella 2 riporta l'elenco delle patologie e delle condizioni che si associano ad un maggiore rischio di MRC.

Tab. 2 - Elenco delle patologie che espongono a rischio di avere o poter sviluppare una MRC
<ul style="list-style-type: none"> • Ipertensione Arteriosa • Diabete mellito • Malattie cardiovascolari (cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca cronica, arteriopatia periferica e vasculopatia cerebrale) • Familiarità per malattie renali • Glomerulonefrite (anamnestica) • Malattie sistemiche autoimmuni • Infezioni urinarie ricorrenti • Calcolosi reno/ureterale complicata • Anomalie urinarie persistenti (escluse cause urologiche) • Assunzione abituale di farmaci nefrotossici (FANS, Litio, mesalazina, inibitori della calcineurina ATB?) • Tabagismo e alcolismo • Condizione di rene unico (chirurgico o funzionale) • Proteinuria persistente > di 300 mg/dL, isolata o associata ad ematuria • Riscontro, anche occasionale di VFG <60mL/min o di creatinina > 1,5 mg/dL nel maschio e > di 1,3 mg/dL nella donna

Il MMG con due semplici esami, come dosaggio della creatinina per la stima di cVFG e dell'ACR (rapporto Albuminuria/Creatininuria) può confermare la presenza di MRC. Gli altri elementi utili per completare l'inquadramento diagnostico sono riportati nella Tabella 3.

Tab. 3 - Indagini per inquadramento diagnostico della MRC
<ul style="list-style-type: none"> ▪ misurazione dei valori di pressione arteriosa e frequenza cardiaca in clino ed ortostatismo ▪ principali esami ematochimici [emocromo, azotemia, creatinina, uricemia, sodio, potassio, glicemia, emoglobina glicata (nei diabetici)] ▪ stima del VFG (misurato in 2 occasioni, separate da un intervallo di 3 mesi)^a ▪ esame delle urine (ricerca alterazioni patologiche del sedimento urinario, determinazione del rapporto albumina/ creatinina o del rapporto proteine urine/ creatinina urinaria sul campione urinario del mattino) ▪ assetto lipidico completo ▪ nei diabetici e nelle persone con rischio cardio-vascolare: dosaggio della microalbuminuria/creatinuria, oltre al setting degli esami relativi alla sorveglianza del diabete ▪ per pazienti trattati con farmaci potenzialmente nefrotossici: dosaggio proteinuria e determinazione della clearance della creatinina con raccolta urine delle 24 h ▪ per pazienti con eGFR <45mL/min: calcemia, fosforemia, sideremia, ferritina, saturazione transferrinica, paratormone, emogasanalisi, (sufficiente quella venosa per determinazioni dei bicarbonati plasmatici)

^a vedi flow-chart- Allegato 1

3.3 Criteri di invio al nefrologo

Sono da indirizzare a 1° visita nefrologica di inquadramento i pazienti che presentano i fattori di rischio elencati in Tabella 2 e con una conferma clinico-laboratoristica come descritto nella Tabella 3.

Nella Tabella 4.1 sono descritti nel dettaglio i criteri di invio alla prima visita specialistica nefrologica, tenendo conto di alcune variabili che riguardano età, sesso, anomalie laboratoristiche o strumentali.

Alcune persone, invece, possono presentare una riduzione del VFG stimato, ma non necessitano di visita specialistica nefrologica, poiché in base alle loro caratteristiche anagrafiche o cliniche non si ravvede il rischio di una evoluzione rapida del deficit di funzione renale (Tabella 4.2).

Tab. 4.1 - Caratteristiche dei pazienti da inviare ad un controllo nefrologico

- a) pazienti con cVFG <30 mL/min¹
- b) pazienti con cVFG 30-60 mL/min e almeno una delle seguenti condizioni:
 - diabete mellito
 - progressivo peggioramento della funzionalità renale (calo del cVFG > 15% in 3 mesi)²
 - età <70 aa
- c) pazienti con anomalie urinarie persistenti³ (es. proteinuria isolata o associata a microematuria) e i diabetici con microalbuminuria (anche con valori di VFG stimato tra 90 e 60 mL/min)
- d) pazienti con alterazioni all'imaging renale⁴ (anche con valori di VFG stimato tra 90 e 60 mL/min)
- e) rapida progressione del danno renale con perdita filtrato glomerulare superiore a 5 mL/min per anno
- f) pazienti con MRC associata a cause genetiche già note o sospette o con familiari che sono hanno avuto storia di insufficienza renale severa arrivati al trattamento dialitico per patologie sconosciute.

Note Aggiuntive da tenere in considerazione nella decisione di inviare il paziente ad una visita nefrologica:

¹Qualora si riscontri per la prima volta una riduzione del VFG stimato, <30mL/min e negli esami precedenti non vi era evidenza di riduzione del VFG e/o alterazioni urinarie, il paziente va indirizzato al Nefrologo, senza attendere esami di conferma.

² Ministero della Salute-Documento di indirizzo della MRC (2014)

³Le anomalie urinarie persistenti, isolate o in associazione tra loro sono:

- proteinuria > 0.5 gr/die nei soggetti non diabetici e presenza di albuminuria o microalbuminuria nei diabetici
- ematuria (micro- o macro) di origine glomerulare, cioè non imputabile a cause urologiche, associata o no ad una proteinuria di qualsiasi grado.

⁴Per alterazioni dell'imaging si intendono i reperti riscontrati in corso di eco o altre indagini strumentali tipo: cisti renali bilaterali in giovani o giovani adulti, cisti complex, asimmetria dei reni, riduzione di volume o dello spessore corticale, cicatrici corticali, ipotrofia-agenesia renale, reflusso vescico ureterale. Vanno escluse le forme di competenza più propriamente urologica (es. neoplasia).

Pazienti con alterazioni della funzionalità renale secondaria a problemi di tipo chirurgico (ostruzioni, tumori, calcolosi ecc.) o con ematuria da verosimile causa urologica e che non abbiano alterazioni funzionali tali da richiedere un supporto immediato (dialisi, correzione di gravi squilibri elettrolitici ecc.) vanno inviati all'urologo.

Tab. 4.2 - Caratteristiche cliniche di persone che possono non essere inviate a visita nefrologica

- a) le persone anziane (età > 70 anni) in particolare se presentano la sola riduzione del VFG (> 60 mL/min), senza altre anomalie urinarie o senza alterazioni morfologiche/strutturali dei reni, o altri fattori di rischio.
Questi soggetti non hanno necessariamente una Malattia Renale Cronica, in quanto in questi casi la riduzione del VFG può riflettere solo il declino della funzione renale legato fisiologicamente all'età. Le probabilità di un ulteriore declino della funzione renale sono abbastanza remote, ma occorre tenere comunque conto della riduzione della VFG soprattutto nella prescrizione di farmaci, per non incorrere in sovradosaggio o effetti tossici.

- b) Le persone con ipotrofia-agenesia renale e tutte le condizioni di rene unico che abbiano un cVFG >60 mL/min, non anomalie urinarie e non altri fattori di rischio. Anche in questo caso occorre tenere presente la condizione di rene unico soprattutto nella prescrizione di farmaci e considerare la progressione della riduzione di filtrato come evento abbastanza infrequente.

3.4 Cosa fa il Nefrologo e cosa fa il MMG

- **Lo specialista nefrologo**, in base agli elementi presenti alla 1° visita, deciderà se è necessario completare l'inquadramento con successivi esami, che potrebbero comprendere anche una fase di ricovero, per definire l'eziologia della patologia (es. biopsia renale, arteriografia, ecc); stabilirà se la patologia richiede una maggiore o minore presa in carico da parte dello specialista e la periodicità dei controlli successivi. Non tutti i pazienti intercettati dal MMG e inviati allo specialista dovranno essere seguiti in modo costante dal nefrologo. Infatti, per molti soggetti sarà sufficiente la "sorveglianza attiva" da parte del MMG o presso le Case della Salute con equipe multidisciplinare o in condivisione con il nefrologo (*vedi Allegato 1 e Tabella 5.1*).
- **Il Medico di Medicina Generale** per i pazienti che presentano solo i fattori di rischio della Tabella 2, ma i cui esami di laboratorio non risultano ancora patologici, dovrà comunque continuare una sorveglianza attiva nel tempo. Allo stesso modo il MMG per quei pazienti che, dopo la 1° visita nefrologica non hanno conferma di MRC, avrà il compito di presidiare l'evoluitività del quadro clinico generale e soprattutto di agire sui fattori di rischio attraverso adeguati percorsi terapeutici e di prevenzione [Allegato 1 e Tabella 9]. Si sottolinea che, i soggetti diabetici non in carico ad una Struttura Diabetologica, qualora presentino fattori di rischio per la MRC, è opportuno che vengano inviati ad un controllo specialistico, anche finalizzato ad eventuali modifiche della terapia ipoglicemizzante per garantire una maggiore nefroprotezione (*vedi Scheda 5*).

3.5 Come inviare al nefrologo

Quando il paziente viene inviato al nefrologo per il primo inquadramento è necessario che, il quesito clinico sia ben esplicitato e che il paziente abbia con sé esami ematochimici recenti (di carattere generale) e, possibilmente, anche quelli pregressi. L'integrazione delle varie piattaforme informatiche potrà rendere possibile la consultazione diretta dei dati sanitari degli assistiti da parte di tutti i professionisti coinvolti nel processo di cura.

Sarebbe quindi utile al momento della visita specialistica poter disporre di:

- principali **esami ematochimici**: emocromo, azotemia, creatinina, uricemia, sodio, potassio, glicemia, es. urine, assetto lipidico, Hb glicata nei diabetici
- dosaggio della **proteinuria** di 24 ore, qualora vi sia proteinuria dosabile nell'esame urine standard oppure rapporto proteinuria/creatininuria sul campione di urine del mattino (*vedi la Scheda 1 di Approfondimento e Allegato 3*)
- determinazione del **rapporto (micro)albuminuria/creatininuria**, nelle persone con diabete mellito e malattie cardiovascolari
- elenco dei **farmaci** che il paziente assume abitualmente e breve storia clinica, elencando eventuali patologie collaterali
- ECG (**solo se disponibile**)
- **ecografia renale, (solo se già disponibile)**. L'esecuzione di questo esame prima della visita non è un pre-requisito strettamente necessario. Si precisa inoltre che, secondo quanto

riportato da Linee guida nazionali ed internazionali, l'ecografia renale non è indicata come indagine di primo livello, tranne nei pazienti che presentino:

- ematuria visibile e persistente;
- storia di ostruzione delle vie urinarie (es. ipertrofia prostatica, calcolosi vie urinarie, monorene funzionale o chirurgico già noto);
- storia familiare di rene policistico ed età superiore a 20 anni;
- rapida riduzione di VFG (cfr. criteri riportati successivamente).

Per la visita nefrologica (con eventuale precisazione per MRC o visita PIRP), il MMG redige la prescrizione su apposita impegnativa SSN, indicando la classe di priorità D.

L'invio in urgenza o con urgenza differibile per patologie acute o rapidi aggravamenti esulano da questo percorso, poiché si tratta di condizioni cliniche gravi che richiedono interventi più tempestivi. I criteri per le visite urgenti o differibili sono riportati nell'Allegato 2, Box 1.

In base agli scenari descritti ed ai criteri di invio ad una 1° visita nefrologica si possono quindi delineare le modalità di gestione dei pazienti, riassunti nelle Tabelle 5.1 e 5.2.

Tab. 5.1 – Riconoscimento precoce del paziente con MRC e inquadramento diagnostico			
A) Setting: ambulatorio MMG, Case della Salute, Ambulatori Nefrologici, ambulatori di cardiologia, diabetologia			
Attività	Responsabilità	Strumenti	Timing
<ul style="list-style-type: none"> - Individuare i pazienti a rischio - Controllare funzione renale nei pazienti a rischio - Confronto con lo specialista nefrologo (in assenza di criteri di urgenza descritti nell'Allegato 2) e invio allo specialista nefrologo per corretto inquadramento diagnostico - In presenza di criteri di urgenza descritti nell'Allegato 2 - Promuovere corretti stili di vita 	MMG Medici Specialisti Infermieri MMG Medici Specialisti Ospedalieri e territoriali MMG Medici Specialisti MMG Medici Specialisti Infermieri territoriali	Medicina di iniziativa Prescrizione di esami laboratoristici (creatinina con stima cVFG, es. urine; UACr) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Contatto telefonico/ cartella del MMG/ mail dedicata ▪ Prescrizione di visita specialistica nefrologica o visita PIRP ▪ Prescrizione di visita urgente secondo i criteri di invio del Box 1, Allegato 2 Educazione terapeutica	Una volta individuato il paziente a rischio Dopo corretto inquadramento diagnostico nefrologico
B) Setting: Attività ambulatoriale nefrologica			
Attività	Responsabilità	Strumenti	Timing
<ul style="list-style-type: none"> - Diagnosi della nefropatia di base 	Nefrologo	In base al quadro clinico, prescrizione degli esami più appropriati per un corretto inquadramento diagnostico. Per una completa definizione diagnostica potrebbero essere necessari esami	Alla 1° visita nefrologica

<ul style="list-style-type: none"> - Predisporre la modulistica per le esenzioni per patologia e/o i piani terapeutici per i farmaci che richiedono PTR, se necessari - In caso di terapie patogenetiche (es immunosoppressori, correzione dis-ionie severe) prescrivere ed effettuare la sorveglianza delle terapie complesse - Valutare l'evoluitività della MRC e delle sue complicanze, stabilendo se il paziente può essere (a) ri-affidato al MMG; (b) affidato ad un follow-up congiunto; (c) preso in carico dalla struttura nefrologica 		<p>strumentali come biopsia renale, arteriografia, Uro-TC, ecc. da effettuarsi in altro setting assistenziale</p> <p>Modulistica in uso</p> <p>Prescrivere terapia e tutti gli esami appropriati per una adeguata sorveglianza della malattia di base e delle complicanze di terapia</p> <p>La prescrizione degli esami sarà a carico del MMG per i pazienti ri-affidati alla sua sorveglianza e sarà a carico del nefrologo per i pazienti presi in carico dalle strutture nefrologiche</p>	<p>Alla 1°/2° visita nefrologica</p> <p>Appena completato l'inquadramento diagnostico</p> <p>Secondo tempistiche che variano in base alla patologia di base</p> <p>Le tempistiche degli esami e delle visite vengono stabiliti secondo i criteri riportati nelle <i>Tab. 8 e nell'Allegato 3</i></p>
--	--	--	--

Tab. 5.2 – Trattamento del paziente con MRC lentamente evolutiva			
Setting: Ambulatorio MMG, Case della Salute, Ambulatori Nefrologici, come da protocollo condiviso			
Attività	Responsabilità	Strumenti	Timing
<ul style="list-style-type: none"> - Prendere in carico i pazienti con MRC in stadio 1-2 e 3° lentamente evolutivi - Controllare i parametri clinici e laboratoristici dei pazienti - Impostare la terapia, se non è già in atto, delle eventuali co-morbidità - Monitorare con costanza l'evoluitività della MRC - Effettuare un confronto con lo specialista Nefrologo e inviare il paziente a visita nefrologica anticipatamente nel caso di eventi acuti sovrapposti che richiedano interventi clinici specialistici 	MMG	<p>Ricontrollo di cVFG ed esame urine a breve distanza di tempo</p> <p>Valutazione parametri e compilazione delle impegnative per esami</p> <p>Utilizzo dei farmaci in Prontuario Terapeutico Regionale secondo i criteri di costo/opportunità</p> <p>Prescrizione e monitoraggio parametri biochimici e strumentali</p> <p>Consulto Cartella del MMG/telematico/ telefonico. Compilazione impegnativa per visita nefrologica</p>	<p>Dopo riscontro e conferma di MRC stadi 1-2 e 3°</p> <p><i>[Vedi Tab 8 e Allegato 3]</i></p> <p>Al momento del riscontro</p> <p><i>[Vedi Tab 8 e Allegato 3]</i></p> <p>Se possibile dopo aver preso contatto con il Nefrologo e comunque al momento del riscontro. Tempistiche secondo <i>Allegato 2- Box 1</i></p>

La Tabella 5.3 descrive i rispettivi ruoli per i pazienti che vengono intercettati con una MRC in stadio 3b o con complicanze.

Tab. 5.3 – Trattamento condiviso del paziente con MRC in stadio 3b e/o con complicanze			
Setting: ambulatorio MMG, Case della Salute/territorio; Ambulatori Nefrologici (struttura Nefrologica di riferimento)			
Attività	Responsabilità	Strumenti	Timing
<ul style="list-style-type: none"> - Prendere in carico i pazienti con MRC allo stadio 3b, garantendo una gestione condivisa - Controllare i parametri clinici e laboratoristici dei pazienti - Valutare in modo costante l'evoluitività della MRC - Consultare lo specialista Nefrologo e inviare in paziente a visita nefrologica, in caso di eventi acuti sovrapposti che richiedano interventi clinici specialistici - Effettuare o prescrivere indagini di approfondimento - Effettuare terapia mirata e relativo monitoraggio (es. immunosoppressori per le GN a genesi immunologica) - Impostare, se non è già in atto, la terapia di eventuale ipertensione (preferendo ACE-i/ARBs – ove possibile) della dislipidemia, diabete cercando di raggiungere i target di <i>Tab. 9</i> - Valutare lo stato nutrizionale del paziente ed invio al Servizio di dietetica e nutrizione - Valutare e trattare le complicanze specifiche dell'Insufficienza renale quali: <ul style="list-style-type: none"> - Iperparatiroidismo - Anemia (diagnosi differenziale forme non renali) - Acidosi, disionia - Malattia Cardiovascolare Presenza in carico del paziente in un modello assistenziale per l'Insufficienza Renale Avanzata/orientamento alla terapia sostitutiva 	MMG/Nefrologo	Ricontrollo cVFG a breve distanza di tempo	Dopo riscontro di MRC in stadio 3b
	MMG	Compilazione impegnativa per gli esami ematochimici Monitoraggio esami ematochimici e strumentali previsti Consulto Cartella del MMG/telematico/telefonico. Compilazione impegnativa per visita nefrologica, secondo le logiche del Box 1- Allegato 2	[Vedi Tab 8 e Allegato 3] Al momento del riscontro
	Nefrologo	LG di patologia (es. terapia delle Glomerulonefriti)	Dopo inquadramento del problema Preferibilmente dopo diagnosi biptica
	Nefrologo, team infermieristico Dietista e/ Nutrizionista	Utilizzo dei farmaci inseriti in prontuario terapeutico regionale secondo i criteri di costo/opportunità <ul style="list-style-type: none"> • Impegnativa per visita dietologica • Schemi dietetici personalizzati • Eventuale esenzione prodotti apoteici, se presenti nella dieta 	Al momento del riscontro e durante le successive visite di controllo Quando è necessaria una dieta personalizzata
	Nefrologo/MMG	Prescrizione di: <ul style="list-style-type: none"> - Chelanti del fosforo - Vitamina D 	Una volta confermata una MRC in stadio 3b con diverse complicanze
	Nefrologo	Trattamento di eventuale carenza marziale; Eventuale prescrizione di ESA e compilazione del relativo piano terapeutico	
	Nefrologo	Prescrizione di alcalinizzanti, resine, integratori	
	Nefrologo	Impegnativa per visita cardiologica	Una volta individuata la complicanza
	Nefrologo		Una volta confermata una MRC in stadio 3b con diverse complicanze/rapida progressione

La tabella 5.4 delinea il percorso assistenziale dei pazienti intercettati con MRC avanzata (stadi 4-5).

Tab. 5.4 – Riconoscimento e trattamento del paziente con MRC avanzata (stadi 4 e 5)			
Setting: Ambulatorio MMG, Case della Salute/territorio			
Attività	Responsabilità	Strumenti	Timing
- Inviare il paziente a visita specialistica tempestiva o in PS secondo i criteri definiti nell' <i>Allegato 2- Box 1</i>	MMG/ altri specialisti ambulatoriali	Prescrizione di visita specialistica nefrologica/contatto telefonico o telematico	Una volta intercettato il paziente con IRC avanzata
Setting: Ambulatorio Nefrologico (struttura Nefrologica di riferimento)			
Attività	Responsabilità	Strumenti	Timing
- Prendere in carico i pazienti con MRC allo stadio 4 e 5	Nefrologo/MMG	Compilazione impegnative per gli esami ematochimici di completamento	Una volta confermata una MRC in stadio 4-5
- Predisporre la modulistica per le esenzioni per patologia e/o i piani terapeutici per i farmaci che richiedono PTR, se necessari	Nefrologo	Modulistica in vigore	Una volta confermata una MRC in stadio 4-5
- Controllare i parametri clinici e laboratoristici dei pazienti	Nefrologo/MMG	Monitoraggio esami ematochimici e strumentali previsti	Secondo tempistica definita nell' <i>Allegato 3</i>
- Valutare in modo costante l'evoluitività della MRC	Nefrologo/MMG	Consulto telematico/ telefonico. Compilazione impegnativa per altre visita specialistiche, se necessario	
- Per eventi acuti sovrapposti o comorbidità rilevanti (scompenso cardiaco, diabete, BPCO, ecc) che richiedano interventi clinici specialistici	Nefrologo, altri specialisti	- Invio ad altri specialisti - Terapia secondo LG di riferimento	Al momento del riscontro
- Effettuare o prescrivere indagini di approfondimento, se necessari	Nefrologo		
- Effettuare terapia mirata e relativo monitoraggio	Nefrologo/MMG	Utilizzo dei farmaci inseriti in prontuario terapeutico regionale secondo i criteri di costo/opportunità	Dopo inquadramento del problema
- Valutare e trattare le complicanze specifiche dell'Insufficienza renale quali Anemia, malattia metabolica dell'osso, iperparatiroidismo, diselettrolitismi, malattie CV	Nefrologo/altri specialisti/MMG	Prescrizione dei farmaci per ciascuna complicanza come descritto in <i>Tab 5.3</i>	Al rilievo delle anomalie
- Valutare lo stato nutrizionale del paziente ed invio al Servizio di dietetica e nutrizione	Nefrologo, team infermieristico Dietista e/ Nutrizionista	<ul style="list-style-type: none"> • Impegnativa per visita dietologica • Schemi dietetici personalizzati • Esenzione prodotti apoteici, se presenti nella dieta 	Dopo compilazione della dieta
- Presa in carico del paziente in un modello assistenziale per l'Insufficienza Renale Avanzata/orientamento alla terapia sostitutiva	Nefrologo	Presa in carico da parte della Struttura nefrologica	Una volta confermata la MRC in stadio 4-5

Capitolo 4. FOLLOW UP DELLA MRC - IL CONTROLLO DELLE COMPLICANZE

4.1 Ruolo del nefrologo e del MMG dopo la I° visita

Nel corso della prima visita nefrologica di inquadramento lo specialista nefrologo, in base ai seguenti criteri:

- grado di insufficienza renale, presenza di proteinuria
- presenza o meno di altri fattori di rischio
- co-morbidità
- “stabilità del danno renale” oppure
- rapida progressione della MRC (perdita di VFG > 15% in 3 mesi)

valuterà quali sono gli interventi terapeutici più appropriati, le modalità di gestione del paziente e quindi:

- 1) se ri-affidare il paziente prevalentemente al MMG, per una sorveglianza congiunta
- 2) se vi è necessità di una maggiore “presa in carico” da parte della struttura nefrologica
- 3) la tempistica degli esami e delle visite successive.

Sarà cura del nefrologo, informare il paziente, i suoi care-givers, il Medico di Medicina Generale e/ altri professionisti che seguono il paziente riguardo al progetto di cura e del percorso che il paziente dovrà affrontare [vedi anche capitolo 6 Comunicazione terapeutica].

I provvedimenti necessari per una gestione appropriata, possono prevedere un diverso ruolo del nefrologo e del MMG, che spesso dovrà essere sinergico [vedi Allegato 1 e Tabelle da 5.1 a 5.4].

È utile comunque sottolineare che esistono patologie che si accompagnano ad una progressione rapida della nefropatia con necessità di terapie “specialistiche”. Per questi pazienti (Tabella 6) è necessario prevedere fin dall’inizio una maggiore presa in carico assistenziale da parte delle Strutture Nefrologiche, indipendentemente dallo stadio di MRC.

Tab. 6 - Persone che possono beneficiare di una sorveglianza prevalentemente in capo al nefrologo
<ul style="list-style-type: none">• pazienti con proteinuria elevata (A3) negli stadi G3a-A3, G3b-A2, G3b-A3;• pazienti (diabetici e non) negli stadi G4 e G5• pazienti con ipertensione di difficile controllo farmacologico (già in terapia con almeno 3-4 farmaci anti-ipertensivi, tra cui il diuretico, prescritti a dosi terapeutiche adeguate)• pazienti con tendenza a gravi alterazioni dei valori di potassio o con severa acidosi metabolica o con alterazioni rilevanti del metabolismo minerale.• pazienti con nefropatie a trasmissione genetica*, che possono avvalersi di terapie farmacologiche specifiche
<p>*NB: È particolarmente importante sottolineare che i pazienti con rene policistico devono sempre essere valutati dal nefrologo. Il rene policistico, nella sua variante più frequente (rene policistico dell'adulto) si eredita con tratto autosomico dominante (in media ne sono affetti il 50% dei figli di un genitore malato) ed evolve verso gradi crescenti di insufficienza renale, con una rapidità variabile, a cui contribuiscono diversi fattori (primo fra tutti il tratto genetico). Alcuni pazienti, selezionati in base all'età ed alla funzione renale, possono beneficiare di una terapia specifica che, pur non arrestando l'evolutive della malattia, è in grado di rallentarne l'evoluzione. È pertanto importantissimo il contributo del MMG, che dovrebbe inviare a controllo tutti i soggetti potenzialmente affetti (discendenti di pazienti con reni policistici che presentano cisti renali all'ecografia), ancor prima che essi manifestino sintomi di malattia renale. Questo permetterà di identificare tempestivamente i soggetti affetti, seguirli adeguatamente ed offrire loro (se soddisfano i criteri di eleggibilità) la possibilità delle nuove terapie che entrano nell'armamentario terapeutico della Malattia Policistica.</p>

Nelle Strutture di Nefrologia possono essere messi in atto o essere già stati avviati da tempo dei modelli assistenziali diversi per la presa in carico dei pazienti che necessitano di una gestione prevalente del nefrologo, in particolare per gli stadi tardivi della MRC, quando i pazienti devono iniziare un trattamento sostitutivo (es Day Service, ambulatori dell'Insufficienza renale avanzata ecc). Le strutture di Nefrologia adotteranno il modello assistenziale più confacente alla loro organizzazione interna, come descritto anche in maniera più dettagliata nel PDTA dell'IRC avanzata dell'Azienda USL della Romagna.

Le attività peculiari degli ambulatori nefrologici espressamente dedicati all'Insufficienza renale avanzata sono descritti nella Tabella 7.

Tab. 7 – Orientamento al trattamento sostitutivo			
Setting: Ambulatori Nefrologici (Struttura Nefrologica di riferimento)			
Attività	Responsabilità	Strumenti	Timing
- Inserire il paziente nel percorso informativo ed educativo multi-professionale sulle diverse modalità di sostituzione della funzione renale	Nefrologo e team multiprofessionale (infermiere, psicologo, ecc)	Attività di counselling	Qualora il paziente sia prossimo al trattamento sostitutivo
-Valutare preliminarmente la candidabilità al trapianto e la possibilità di un trapianto pre-emptive da vivente proponendolo al paziente e ai familiari	Nefrologo e team multiprofessionale	PDTA del paziente candidato al trapianto renale della Regione Emilia Romagna	Qualora si preveda la necessità di una terapia sostitutiva
- Presentare le diverse possibilità di dialisi disponibili, dando risalto a quelle domiciliari che consentono al paziente l'attiva partecipazione alla propria terapia e la migliore adattabilità alle proprie esigenze di vita e lavoro	Nefrologo e team multiprofessionale	Intervento educativo con comunicazione orale e materiale informativo (opuscoli, filmati)	Qualora si preveda la necessità di una terapia sostitutiva
- Valutare l'impatto psicologico della malattia sul paziente e sui famigliari e garantire idoneo supporto, analizzando le caratteristiche del paziente e della famiglia in cui è inserito	Psicologo	Colloqui dedicati	
- Valutare gli aspetti e l'impatto sociale della malattia sul paziente e famigliari e proporre eventuali soluzioni	Assistente Sociale	Colloquio e documentazione attività e facilitazioni	
- Pianificare gli interventi assistenziali per l'avvio del paziente al trattamento sostitutivo: 1) Trapianto pre-emptive (per i pazienti idonei) con eventuale riferimento al Centro Trapianti 2) Dialisi peritoneale: confezionamento accesso peritoneale e inizio percorso educativo 2) Emodialisi: confezionamento accesso vascolare e inizio percorso educativo	Infermiere dedicato Nefrologo Chirurgo vascolare Chirurgo generale Nefrologo e Chirurgo Centro trapianti	Colloquio, documentazione di attività, consensi informati	Una volta che si è concordato con il paziente il tipo di scelta di terapia sostitutiva
- Confronto con il paziente, la famiglia e per la scelta di una terapia conservativa ad oltranza o cure palliative*	Nefrologo/Palliativista Team infermieristico Psicologo Dietista MMG Personale Hospice dedicato	Colloqui ed inter-relazioni	Dopo una scelta consapevole e chiaramente espressa, documentata in cartella

<p>*Per quanto riguarda la terapia conservativa massimale, è opportuno sottolineare che alcune persone, o per esplicito rifiuto o per eccessivo surplus di co-morbidità invalidanti, potrebbero non giovare del trattamento dialitico. In questi casi il Nefrologo dovrà operare congiuntamente alle strutture che si occupano di assistenza domiciliare, al personale delle Case della Salute, o con gli operatori delle Cure Palliative per avviare una terapia conservativa ad oltranza (Consenso SICP-SIAN 2019; SICP-SIN 2016, Piano Nazionale della cronicità; Davison 2019).</p>		

4.2 Periodicità dei controlli nefrologici

Una frequenza dei controlli stabilita solamente in base allo stadio di MRC senza tenere conto delle traiettorie di progressione che un singolo paziente può presentare (Li 2012) potrebbe non essere utile per il paziente. Lo specialista nefrologo deve preoccuparsi di avere una visione *olistica* del paziente. Le conclusioni delle Linee guida NICE del 2014 [vedi Tabella 8] vanno proprio in questa direzione e cioè che si possono fare degli schematismi e delineare delle tempistiche di controllo che sono validi nel paziente cosiddetto a comportamento "abituale". Tuttavia, ciascun paziente andrà valutato nella sua specificità, e potrebbe rendersi necessaria una diversa tipologia e modulazione dei controlli. Nessuna Linea Guida esistente può sostituire il buon senso clinico del medico (Linee Guida NICE).

Tab. 8 - Intervalli temporali nella valutazione della funzione renale (cVFG)

Modificato da NICE- Clinical Guideline 182- JULY 2014 CKD, pag 162

- Annualmente nei soggetti a rischio di MRC (secondo i criteri della Tab.1)
- Per tutti i soggetti con MRC i controlli devono essere anticipati, dopo una patologia intercorrente e/o nel post-operatorio

L'esatta periodicità dipende dalla situazione clinica individuale: la frequenza dei controlli si può ridurre nei soggetti con cVFG stabile, ma deve essere ravvicinata nei *fast progressors* e cioè pazienti con rapida perdita della VFG

Stadio di MRC	cVFG ml/min	Frequenza dei controlli
1-2	>60 mL/min + altri segni di MRC	ogni 12 mesi
3a e 3b	59-30 mL/min	ogni 6 mesi
4	29-15mL/min	ogni 3 mesi
5	<15 mL/min	ogni 6-8 settimane

Le raccomandazioni sono basate su un panel di esperti e non su evidenze

Capitolo 5. INTERVENTI DEL MMG NELLA GESTIONE INTEGRATA DEL PAZIENTE CON MRC

Nella gestione del paziente nefropatico gli obiettivi principali sono rallentare l'evoluzione della malattia renale e prevenire o trattare le sue complicanze. A volte il paziente ha una evoluzione di malattia renale così lenta da non arrivare, nell'arco della sua esistenza, alla necessità di trattamento sostitutivo dell'insufficienza renale. La prevenzione o il trattamento delle complicanze della malattia renale consentono di evitare o riducono la gravità di patologie inerenti allo stato uremico (ad es. anemia e le alterazioni del metabolismo osseo).

La definizione e classificazione della Malattia Renale Cronica proposta dal NFK-KDOQI (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) nel 2002 (5) e sostenuta nel 2012 dal KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) (7) ha aumentato l'attenzione alla MRC nella pratica clinica quotidiana, nella ricerca come problema di salute pubblica emergente e prioritario.

5.1 Interventi finalizzati a rallentare l'evoluzione della malattia renale

Il paziente nefropatico è un paziente ad “*elevato rischio cardiovascolare*” e questo rischio aumenta con il progredire della malattia renale; è quindi necessario diagnosticare precocemente la MRC negli stadi iniziale ed essere “*aggressivi*” nel trattamento della dislipidemia che accompagna la MRC, avendo come obiettivo target valori di LDL-Col <100 mg/dL negli stadi 3a e 3b e <70mg/dL se il paziente è diabetico o con MRC in stadio 4 e5; valori di PA possibilmente <130/80 mmHg; valori di HbA1c < 43 mmol/mol, oltre a promuovere l’abolizione fumo e corretto stile di vita. I target suggeriti dalle recenti Linee Guida sono riassunti nella Tabella 9.

Tab. 9 – Obiettivi Terapeutici		
CONTROLLO DEI FATTORI DI RISCHIO – stili di vita		
PARAMETRO	OBIETTIVO	
Fumo	Incoraggiare cessazione	
Peso corporeo	BMI ≤ 25 Kg/m ²	
Esercizio fisico	Incoraggiare l’inizio o il mantenimento di un’attività fisica	
Dieta	Ridurre apporto sodico, incoraggiare riduzione consumo di alcool. La riduzione del contenuto di proteine, glucidi e calorie fa parte di una prescrizione terapeutica che deve essere personalizzata per ciascun paziente.	
CONTROLLO DEI FATTORI DI RISCHIO – comorbidità		
PARAMETRO	OBIETTIVO	TRATTAMENTO
Pressione arteriosa (<i>scheda di approfondimento</i>)	< 130/80 mmHg < 125/75 mmHg in pazienti con proteinuria > 1 g/die o nei diabetici	Stile di vita, attività fisica, farmaci antiipertensivi di comprovata efficacia, sino a raggiungere i target pressori raccomandati. Includere nella terapia ACEi/ARBs per i pz proteinurici e/o diabetici
Proteinuria	Cercare di ottenere una riduzione del 50% rispetto al valore basale e tendere a riportare la proteinuria al di sotto di 1g/die	Includere in terapia ACEi/ARBs; riduzione apporto di sodio e di proteine nella dieta
Dislipidemia	<ul style="list-style-type: none"> - LDL-Col <100 mg/dL (soggetti con cVFG tra 59 e 30 mL/min) - LDL col < 70 mg/dL (soggetti con cVFG < 30 mL/min) (LG ESC/ESH 2016) ^[13]	Suggerimenti dietetici, attività fisica; Statine e altri farmaci di comprovata efficacia
Glicemia (diabetici) – <i>vedi anche box 4 allegati</i>	Hb glicata < 7% o < 43 mmol/mol, in assenza di ipoglicemie	Stile di vita, attività fisica, apporto dietetico controllato, ipoglicemizzanti, tenendo conto dei benefici aggiuntivi di tipo cardiovascolare e nefroprotettivo dei nuovi farmaci; inizio insulina in tempo appropriato
Metabolismo calcio-fosforo e Malattia ossea		La gestione della cosiddetta CKD-MBD è prevalentemente a carico del nefrologo, dovendo, in molti casi utilizzare farmaci soggetti a Piano Terapeutico (vedi documento della Commissione Regionale del Farmaco [Linee guida terapeutiche n. 9 – Luglio 2016] ^[17] , KDIGO 2017 ^[18])

È noto che il ruolo del MMG è fondamentale per cercare di raggiungere i suddetti obiettivi, che sono stati trattati per esteso nelle Schede di approfondimento 2-7 (*Controllo dell'ipertensione arteriosa; Modificazioni dello stile di vita ed adeguato apporto nutrizionale; Suggerimenti nutrizionali; Ricognizione e riconciliazione della terapia; Gestione integrata del Diabete; precauzioni nell'utilizzo dei mezzi di contrasto*).

5.2 Identificazione tempestiva di eventi avversi [KDIGO 2012]

Il MMG gioca un ruolo decisivo anche nel riconoscimento tempestivo di eventi avversi intercorrenti. Il MMG è di fondamentale supporto per monitorare alcuni parametri e valutare quando è necessaria una visita specialistica non programmata (*vedi anche Allegato 2- Box 1*).

Squilibri elettrolitici: L'alterazione più pericolosa è l'iperpotassiemia ($K > 6$ mEq/l è fra le cause che necessitano di visita urgente); è pertanto importante monitorare questo parametro, oltre ad evitare farmaci che possono indurre iperK⁺. Sono altrettanto importanti variazioni rilevanti del calcio, del sodio, del fosforo e dei bicarbonati.

Alterazioni dello stato di idratazione: Specie nell'anziano, il senso di sete è modesto. Questi soggetti, specie se hanno IRC vanno incontro ad episodi di disidratazione con elevata frequenza, in particolare nei mesi estivi. I segni (oltre la secchezza delle fauci ecc.) sono la riduzione della pressione arteriosa, con ipotensione ortostatica e del peso. La disidratazione se si accompagna ad ipovolemia ed ipotensione può aggravare una ischemia renale e far peggiorare la funzione renale. Oltre a ricordare ai pazienti di bere, seguendo nella maggior parte dei casi l'istinto della sete, è spesso importante ridurre, nei mesi caldi, la terapia diuretica. Attenzione alle variazioni rapide del peso corporeo, poiché possono verificarsi in relazione a perdita o aumento di volume.

Anemizzazione:

L'anemia è una complicanza tipica degli stadi più avanzati di IRC. Si corregge sia con supplementi di ferro (la carenza di ferro è quasi sempre presente e va valutata in prima istanza), sia con farmaci stimolanti l'eritropoiesi. I valori di emoglobina ritenuti soddisfacenti nei pazienti con MRC, sono compresi tra 11 e 12 g/dL, cercando di non superare i 13 g/dL (KDIGO 2012). Le attuali LG suggeriscono di iniziare il trattamento quando l'emoglobina si riduca al di sotto dei 10 g/dL. Nella gestione dell'anemia, l'aiuto del MMG che sorveglia i risultati dell'emocromo diventa fondamentale: infatti il paziente con MRC talvolta può andare incontro ad anemia da perdita dal tratto gastro-enterico, oppure la terapia potrebbe non essere adeguata, sia perché sotto-dosata (in questo caso i valori di Hb non aumentano in modo significativo), sia perché la dose prescritta potrebbe essere eccessiva (in questo caso i valori di Hb sono troppo elevati ($Hb > 13$ g/dL)). In questi casi è necessario inviare il paziente al nefrologo per la modifica della posologia e del piano terapeutico (relativo all'eritropoietina), avendo già prescritto al paziente un emocromo con reticolociti (per valutare la risposta del midollo osseo) e un bilancio completo del ferro (sideremia, transferrina, ferritina e calcolo della saturazione transferrinica).

Capitolo 6. COMUNICAZIONE ED EDUCAZIONE TERAPEUTICA

L'integrazione fra il MMG e lo specialista Nefrologo si realizza non solo in un approccio diagnostico e terapeutico condiviso, ma soprattutto in un efficace scambio di informazioni tra tutti i professionisti coinvolti e con ampio coinvolgimento del personale infermieristico dedicato. Il dialogo deve portare ad una informazione clinica verso il paziente ed i familiari il più uniforme possibile e all'educazione terapeutica.

6.1 Comunicazione

Come per altre patologie croniche, anche per la MRC progressiva diventa molto importante presidiare un adeguato passaggio di informazioni fra tutti i professionisti sanitari coinvolti, in particolare con il MMG, con una modalità che auspicabilmente dovrebbe essere bi-direzionale. Per questo l'evoluzione della piattaforma SOLE potrebbe e dovrebbe rappresentare una modalità efficace.

È indispensabile che tutti gli attori che concorrono all'assistenza di questi malati possano fruire del maggior numero di informazioni cliniche, che devono essere chiare, complete (es. nella parte della terapia), accessibili e condivise.

Un primo livello/strumento per una comunicazione efficace è rappresentato dal referto della visita specialistica, che dovrebbe contenere un set minimo obbligatorio di informazioni: inquadramento diagnostico, stadio di MRC, linee di intervento, previsione della evoluzione, tempistica dei successivi controlli.

Un secondo livello è rappresentato dalla condivisione di tutte le informazioni sanitarie (esami, terapia prescritta, co-patologie, accessi in PS, ricoveri ecc) già presenti nei vari applicativi informatici in uso nella medicina di base, nelle Aziende sanitarie e/o nel FSE, che gravitano sulla rete orizzontale SOLE. È auspicabile che presto si riescano a trovare modalità di "dialogo" tra tutte le informazioni contenute in questi sistemi informativi, per permettere un efficace passaggio di informazioni ed il monitoraggio clinico-terapeutico dei risultati.

Poiché il paziente con MRC è molto spesso portatore di altre patologie croniche, un terzo livello di scambio di informazioni potrebbe essere rappresentato da un "ambiente" di condivisione di un singolo caso tra più attori (es. MMG, Nefrologo, Cardiologo, Infermiere, Dietista, Psicologo), per risolvere in tempi rapidi quesiti su eventi clinici intercorrenti.

Uno scambio "fattivo" dei dati contenuti negli applicativi informatizzati rappresenta un valido supporto per tutti i professionisti, può contribuire a ridurre la ridondanza di esami laboratoristici e strumentali, facilita la riconciliazione della terapia.

6.2 Educazione terapeutica

La MRC, come altre patologie croniche, richiede un adeguato programma di educazione terapeutica, che in questo caso può essere finalizzata soprattutto a due momenti diversi nel decorso della MRC stessa:

- a) una prima fase, che si colloca a cavaliere tra la prevenzione primaria e secondaria, vede impegnato il MMG, gli infermieri che collaborano con la Medicina territoriale e può avvalersi anche di altre figure professionali (es dietisti nelle Case della salute, Palestre per la promozione della salute ecc), deve essere rivolta principalmente a coinvolgere attivamente il paziente (e la famiglia) per promuovere tutti i corretti stili di vita, che già si sono dimostrati efficaci per prevenire lo sviluppo delle malattie renali o per rallentarne il declino (ad es. cessazione fumo, mantenere una attività fisica, ridotta assunzione di sale, riduzione del peso corporeo, quando necessario, adesione alle raccomandazioni dietetiche e farmacologiche, ecc) (Chen 2019) (vedi *SCHEDA di Approfondimento 3*).

Il team multi-professionale presente all'interno delle Case della Salute o in altri modelli assistenziali può essere un supporto positivo per un percorso educativo del paziente e l'infermiere dedicato può diventare un valido punto di raccordo tra i vari Servizi, tra il paziente e gli specialisti coinvolti, intercettando in modo pro-attivo le necessità legate al monitoraggio delle pluri-patologie del singolo paziente o intercettando eventuali criticità cliniche che potrebbero insorgere.

- b) una seconda fase, che ha sempre come obiettivo finale il coinvolgimento attivo del paziente e della sua famiglia, ma è principalmente indirizzata alla transizione tra la Malattia Renale Cronica e l'Insufficienza Renale avrà lo scopo di arrivare ad una scelta della terapia sostitutiva (trapianto, dialisi domiciliare o emodialisi) o una terapia conservativa ad oltranza consapevole, condivisa e pianificata. Questa seconda fase avrà come perno principale l'equipe delle Nefrologie (Medici e infermieri degli Ambulatori dell'Insufficienza Renale Avanzata, che normalmente svolgono già all'interno delle Strutture di Nefrologia un ruolo educativo) e, laddove è possibile, l'integrazione con lo psicologo, dietista e assistenti sociali.

Capitolo 7. REGISTRO DI PATOLOGIA (Registro PIRP)

Tutti i dati (in particolare l'anagrafica completa al fine di identificare successivamente i dati sanitari del paziente nei data base amministrativi) dei soggetti con MRC inviati ai nefrologi, previa acquisizione di un consenso informato, vengono immessi nel registro informatizzato PIRP (attualmente) in carico alle Nefrologie. Il Registro PIRP costituisce un database clinico ed efficace per la mappatura del territorio, in merito alla MRC. I dati immessi nel registro consentono non solo di ricavare informazioni epidemiologiche, ma soprattutto di valutare l'efficacia dei vari trattamenti (es dieta, controllo pressorio, dislipidemia ecc) in modo da stabilire insieme ai MMG le strategie più appropriate di trattamento anche nel singolo paziente. Il registro PIRP risponde ai requisiti necessari di sicurezza per il trattamento dei dati personali ed è compreso nell'Elenco dei Registri previsti dalla Legge (Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 17°03142- GU n° 109 del 12.5.2017) e dalla Legge Regionale n 9 del 1 giugno 2017 art 6 (Registri di rilevante interesse regionale).

Capitolo 8. FORMAZIONE DEI PROFESSIONISTI ADERENTI ALLA RETE CLINICA

Per garantire una soddisfacente integrazione per la prevenzione e il rallentamento della progressione della MRC, è necessario attivare interventi formativi rivolti a tutti i professionisti coinvolti (nefrologi, MMG altri specialisti come Diabetologi e Cardiologi coinvolti nel percorso scompenso, infermieri degli ambulatori della cronicità, dietisti ecc). I momenti formativi dovrebbero riguardare gli aspetti di prevenzione primaria e secondaria della MRC, il riconoscimento delle situazioni di urgenza clinica, elementi di terapia nutrizionale, la gestione delle principali complicanze cliniche della MRC. I momenti di formazione dovrebbero essere reiterati nel tempo, al fine di adeguare le competenze alle nuove evidenze/conoscenze. Si può ipotizzare anche una "formazione sul campo" con periodicità prefissata all'interno delle Case della Salute, affrontando con i MMG e gli infermieri della cronicità o dell'assistenza domiciliare la discussione dei casi più complessi. All'interno delle Case della Salute si potrebbero inoltre prevedere dei momenti collegiali con i pazienti, i loro care-givers, gli infermieri, il dietista, gli infermieri e lo psicologo (quando necessario) sui vari aspetti della patologia renale e non, finalizzati a conseguire una migliore adesione alla terapia farmacologica e nutrizionale.

Capitolo 9. MONITORAGGIO DEL PERCORSO E INDICATORI

In linea con la logica che i percorsi clinico-assistenziali devono essere monitorati in termini di impatto innovativo, di seguito vengono mostrati gli indicatori che verranno presidiati, che potranno avere target incrementali negli anni a seguire.

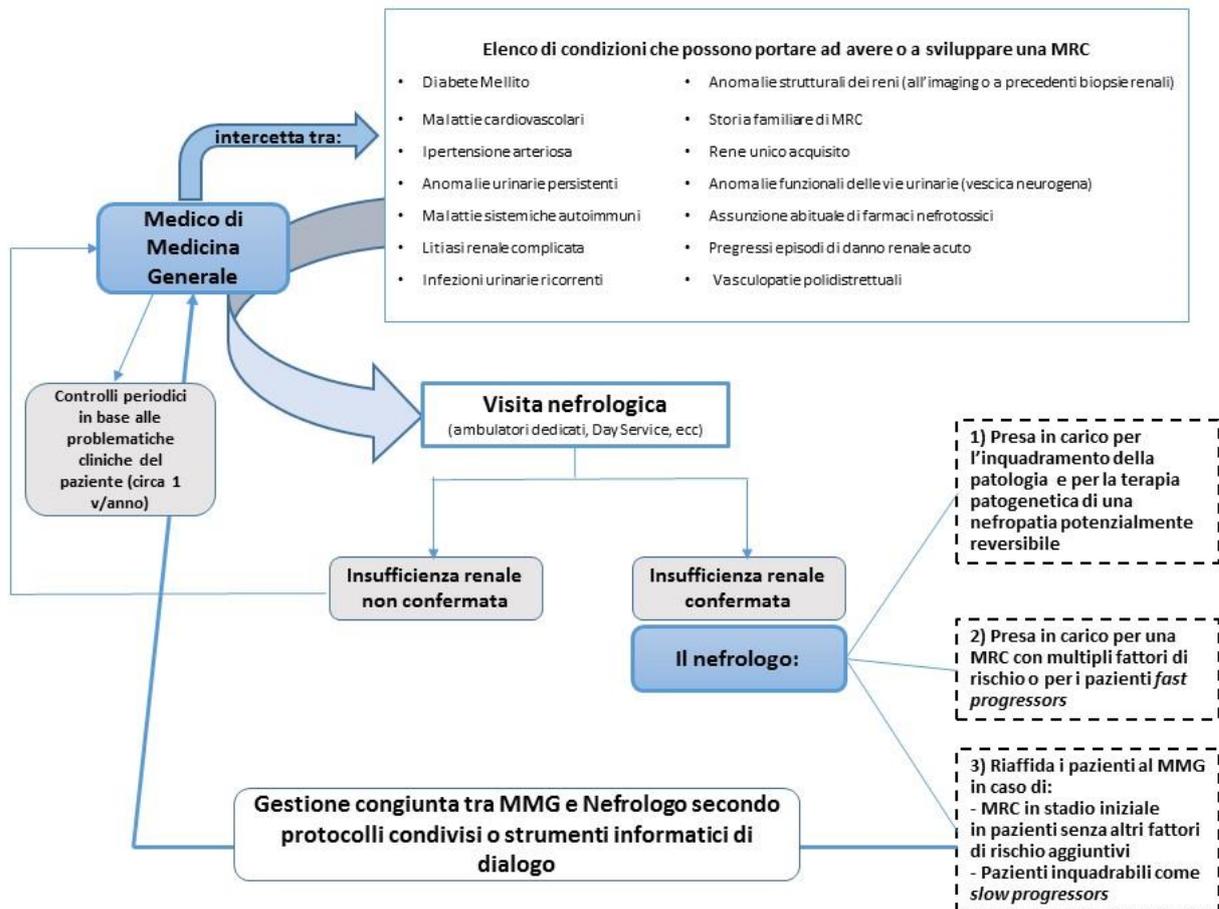
Titolo	obiettivo
Monitoraggio realizzazione del PDTA	
Attivazione del percorso in tutte le Aziende sanitarie	Evidenza dell'attività
Attivazione di una formazione trasversale e multi-professionale, specifica sulla gestione della MRC che coinvolga tutti gli attori interessati	Evidenza dell'attività
Adeguamento dell'infrastruttura informatica (rete SOLE) per un fattivo scambio di informazioni tra MMG e specialisti	Evidenza dell'attività
Aspetti di prevenzione (prevalentemente per il MMG)	
% Pazienti a rischio che abbiano registrazione nella cartella del MMG di abitudine al fumo, sedentarietà, valori di PA, creatinina, proteinuria e assetto lipidico, Hb glicata (<i>nei diabetici</i>)	>75%
% Pazienti con DM con dosaggio di creatinina e albuminuria negli ultimi 12 mesi/totale paz diabetici in carico al MMG	>75%
% Pazienti con ipertensione arteriosa con dosaggio di creatinina negli ultimi 12 mesi/totale paz ipertesi in carico al MMG	>75%
% Pazienti con MRC già accertata o diagnosticata in carico al MMG che hanno fatto almeno 1 visita nefrologica all'anno/totale paz con MRC accertata in carico al MMG	>65%
Follow-up successivo (gestione pro-attiva) [MMG e UO di Nefrologia]	
% pazienti inviati dai MMG e che vengono iscritti nel Registro PIRP /N° tot pazienti inviati dai MMG	>70%
% pazienti con MRC e NON noti alla struttura nefrologica che giungono in fase di uremia terminale in un anno (esclusi i migranti, non noti anche al MMG)	<20%
Raggiungimento di significativi obiettivi terapeutici	
% pazienti ipertesi e/o con proteinuria presi in carico dalla rete nefrologica che vengono trattati con farmaci bloccanti il SRAA/sul totale dei pazienti in carico alla rete nefrologica (esclusi i pazienti con età > 80 anni)	>80%
Aspetti di buona pratica (Strutture Nefrologiche)	
Esistenza di un ambulatorio per l'insufficienza renale avanzata/ programma per l'orientamento alla scelta della metodica dialitica	Evidenza dell'attività
% pazienti che iniziano la dialisi con accesso dialitico permanente sul totale dei pazienti incidenti in dialisi nell'anno (esclusi i late referral)	>80%
	Fonte dei dati: cartelle e documenti clinici- registro regionale di Dialisi
% pazienti che iscritti in lista trapianto prima della fine del 2° mese di dialisi/ totale pazienti incidenti in dialisi nell'anno (esclusi i late referral e i pazienti non idonei a trapianto)	Valore soglia >50% (Incrementale negli anni)
	Fonte dei dati: cartelle e documenti
% pazienti che scelgono un trattamento domiciliare/totale pazienti incidenti in dialisi nell'anno	Valore soglia > 13% (incrementale negli anni)
	Fonte dei dati: cartelle e documenti clinici- registro regionale di Dialisi

Riferimenti bibliografici

1. Coresh J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2007; 298: 2038
2. De Nicola L, et al. ANMCO-SIN Research Group. Prevalence and cardiovascular risk profile of chronic kidney disease in Italy: results of the 2008-12 National Health Examination Survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30: 806
3. Ministero della Salute. Piano Nazionale della Cronicità del 15 settembre 2016
4. Belayev LY, et al. The link between acute kidney injury and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014; 23:149–54
5. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39 (2 Suppl 1): S1-266
6. G. Archibald et al. UK Consensus Conference on Early Chronic Kidney Disease—6 and 7 February 2007. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2455
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3: 1-150
8. Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia. Percorso assistenziale del paziente con malattia renale cronica 2016
9. I quaderni del governo clinico. Prevenzione della Insufficienza renale progressiva. Documento Interaziendale Azienda USL di Bologna e Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna
10. Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna. Percorso Diagnostico Terapeutico Insufficienza Renale avanzata 2019
11. Regione Emilia Romagna Delibera Num. 1076 del 01/07/2019 APPROVAZIONE PERCORSI DIAGNOSTICO TERAPEUTICI ASSISTENZIALI PER VALUTAZIONI DI IDONEITA' AL TRAPIANTO RENALE
12. Documento di consenso SICP SIAN 2019. Position Paper finalizzato a migliorare l'accesso alle cure palliative ai malati affetti da malattie nefrologiche sviluppando il ruolo degli infermieri
13. SICP-SIN 2016. Le Cure palliative nelle persone con Malattia Renale Cronica avanzata
14. Davison SN et al. Recommendations for the Care of Patients Receiving Conservative Kidney Management: Focus on Management of CKD and Symptoms. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019; 14: 626
15. Li L et al. Longitudinal progression trajectory of GFR among patients with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2012; 59: 504
16. National Clinical Guideline Centre (UK). NICE Clinical Guidelines, No. 182 (2014): Chronic Kidney Disease (Partial Update) Early Identification and Management of Chronic Kidney Disease in Adults in Primary and Secondary Care
17. Catapano LA et al. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 2016; 37: 2999
18. Williams B, et al.; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36: 1953-204
19. Gruppo multidisciplinare sui farmaci di uso nefrologico Regione Emilia-Romagna. I farmaci per la prevenzione ed il trattamento delle alterazioni biochimiche e del metabolismo minerale e osseo associate alla Malattia Renale Cronica (MRC) nell'adulto. Linee guida terapeutiche n. 9 – Luglio 2016
20. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease—mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011). 2017; 7:1-59
21. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2:279-335
22. Chen TK. et al. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA*. 2019; 322: 1294

ALLEGATO 1

Percorso del progetto: ruolo del MMG e del Nefrologo nella fase di screening



ALLEGATO 2

Invio al nefrologo con modalità urgente o differibile per patologie al di fuori del PDTA MRC

Come indicato nei capitoli 3 e 5 il paziente con MRC normalmente deve fare una valutazione nefrologica con invio ordinario. Ciò non toglie che, fra i pazienti a rischio di MRC progressiva o in fasi successive, tra i pazienti già inseriti in un percorso di follow-up periodico, emergano dei quadri di insufficienza renale acuta su cronica o alcune complicanze e/o alterazioni metaboliche che necessitino di visita nefrologica tempi ravvicinati (visita urgente o urgenza differibile). Nel Box 1 sono elencati alcuni degli scenari da presidiare in merito.

Box 1 - Tempistiche di invio a visita nefrologica con un percorso di urgenza	
<ul style="list-style-type: none">○ Insufficienza renale acuta, specie se oligo-anurica○ Edema polmonare o sovraccarico idrosalino grave○ Iperpotassiemia grave ($K > 6,5$ mEq/L)○ Iposodiemia grave ($Na < 130$ meq/L)○ Grave acidosi metabolica (bicarbonati < 18 mEq/L)○ Febbre elevata persistente con segni e sintomi di tipo uro-settico	Invio diretto in PS
<ul style="list-style-type: none">○ riscontro di VFG < 30 mL/min, non noto in precedenza oppure di creat >3 mg/dL, non nota in precedenza○ potassiemia tra 6 e $6,5$ mEq/L (valutare terapia con ACEi o ARBs e/o anti-aldosteronici)	Visita nefrologica urgente (entro 72 ore)
<ul style="list-style-type: none">○ pazienti con IRC già nota, che presentano un rapido deterioramento funzione renale perdita di cVFG $>15\%$ in 3 mesi rispetto al valore precedente (insufficienza renale acuta su cronica preesistente) oppure un incremento del valore basale di p. creat $>30\%$ dopo l'inizio di terapia con ACE-I o sartani○ sindrome nefrosica (o edemi evidenti di probabile origine renale)○ nefropatia in corso di malattia sistemica in fase attiva (es. LES)○ ipertensione di difficile controllo farmacologico (PA $>180/100$ mmHg in un paziente che assume già > 3 farmaci compreso il diuretico) e con MRC○ stenosi emodinamicamente significativa dell'arteria renale○ ematuria macroscopica dopo aver escluso cause urologiche	Visita nefrologica con Urgenza Differita (entro 10 giorni)

ALLEGATO 3

Nel Box 2 vengono descritti gli esami di laboratorio e strumentali utili ad una adeguata sorveglianza nel tempo dei pazienti con MRC e per il monitoraggio delle eventuali complicanze.

Box 2– Esami ed obiettivi per una adeguata di sorveglianza						
Stadio MRC°	1	2	3a e 3b	4	5	
VFG mL/min	> 90	89-60	59-30	29-15	<15	
Frequenza orientativa degli esami	12-20 mesi**		6 mesi	Tempistica di esami valutata principalmente dai nefrologi, sulla base della velocità di progressione della MRC e delle eventuali altre complicanze e co-morbidità		
Rilevazioni	Parametri clinici: PA, FC, peso, BMI		Parametri clinici: PA, peso, BMI	Parametri clinici: PA, peso, BMI		
Set di esami	<p>Sangue: Azotemia, Creatinina, Uricemia, Sodio, Potassio, Cloro, Calcio, Fosforo, Colesterolo Totale, HDL, Trigliceridi, Glicemia, emoglobina glicata (se diabetico), Emocromo (se anemia sideremia, ferritina, saturazione transferrinica), Protidemia totale, PCR</p> <p>Urine: Esame urine, albuminuria o proteinuria o su urine 24 ore o come rapporto con la creatinuria; In casi particolari: Creatininuria, Sodiuria, Potassiuria, Cloro, Magnesio, folati, B12.</p> <p>ECG</p> <p>Ecografia: a giudizio clinico</p> <p>Consulenza dietetico/nutrizionale: a giudizio clinico</p>		<p>Sangue: Azotemia, Creatinina, Uricemia, Sodio, Potassio, Calcio, Fosforo, Colesterolo Totale, HDL, LDL, Trigliceridi², Glicemia, Emoglobina glicata (se diabetico), Protidemia totale, Emocromo (con reticolociti, se presente anemia), Sideremia, Ferritina, Transferrina, saturazione transferrinica, PCR, Emogasanalisi venosa, (ogni 3 mesi circa in stadio G4; ogni 4-6 settimane in G5) [vit D, Fosfatasi alcalina e PTH¹, ogni 12 mesi]</p> <p>Urine: esame urine, microalbuminuria/creatinuria. Se indicati: Albuminuria 24 ore, Creatininuria, Azoturia, Uricuria, Sodiuria, Potassiuria, Calciuria, Fosfaturia, Cloro, Magnesio</p> <p>Ecografia: a giudizio clinico</p> <p>Consulenza dietetica</p>		<p>Sangue: Azotemia, Creatinina, Uricemia, Sodio, Potassio, Cloro, Calcio, Fosforo, magnesio, Colesterolo Totale, HDL, Trigliceridi², glicemia, protidemia totale, Emocromo con reticolociti, sideremia, Ferritina, Transferrina, saturazione transferrinica, PCR, Emogasanalisi venosa, emoglobina glicata (ogni 3 mesi circa in stadio G4; ogni 4-6 settimane in G5) [vit D, Fosfatasi alcalina e PTH¹, ogni 6 mesi]</p> <p>Urine: Esame urine, Albuminuria. (ogni 3 mesi circa in stadio G4; ogni 4-6 settimane in G5). Se indicati Azoturia, Creatininuria, Uricuria, Sodiuria, Potassiuria, Calciuria, Fosfaturia, Rivalutazione dietetica: a giudizio clinico</p>	
Nota bene	<p>¹Le LG internazionali raccomandano controlli più frequenti del PTH, in caso di trattamento con vit D attiva o analoghi o di valori molto discosti dai target raccomandati</p> <p>²Le LG NICE e le LG ESC/ESH raccomandano di controllare ogni 3 mesi i livelli di Colesterolo totale, HDL-Col e trigliceridi nei pazienti che iniziano una statina e dopo adeguamento della terapia nei pazienti che non raggiungono una riduzione del 40% di Colesterolo non-HDL.</p>					
Precauzioni	Limitare farmaci potenzialmente nefrotossici Educare verso i principali fattori di rischio CV e di progressione IRP (es. fumo, sovrappeso)		Limitare farmaci potenzialmente nefrotossici, limitare le indagini contrasto- grafiche con mezzi di contrasto iodati; rivalutare la posologia dei farmaci ad escrezione renale Valutare possibilità di consulenza diabetologia		Limitare farmaci potenzialmente nefrotossici, le indagini contrastografiche; rivalutare la posologia dei farmaci ad escrezione renale, salvaguardare il patrimonio venoso	
Carico orientativo nel rapporto tra MMG/Nefrologo	MMG+++ Nefrologo +	MMG++ Nefrologo + ±	MMG+ ± Nefrologo++	MMG± Nefrologo +++	MMG ± Nefrologo ++++	
È opportuno controllare funzione renale ed elettroliti dopo malattie intercorrenti o farmaci che potrebbero modificare il filtrato glomerulare						

ALLEGATO 4

Vaccinazioni nei soggetti con MRC

I pazienti negli stadi più avanzati della MRC [stadio 5 ed in fase di trattamento dialitico (ESRD)] presentano un grado variabile di immuno-compromissione, mentre è meno documentata una alterazione della risposta immune negli stadi iniziali di malattia. I pazienti con MRC vengono vaccinati meno frequentemente per il virus influenzale e per lo pneumococco rispetto alla popolazione generale. I vaccini anti-influenzale e anti-pneumococco non creano problemi particolari possono essere somministrati tranquillamente.

I pazienti con MRC dovrebbero ricevere le seguenti vaccinazioni:

- a. vaccino trivalente *inattivato* influenza
- b. vaccino 23-valente polisaccaride pneumococcico
- c. vaccino epatite B (HBV).

Virus influenzale, pneumococchi, virus epatite A

La vaccinazione anti-influenzale è consigliata annualmente nei pazienti con MRC, se non sussistono controindicazioni.

È consigliabile effettuare anche la vaccinazione anti-pneumococcica nei pazienti con MRC di età > 65 anni e nei soggetti più giovani a rischio di infezione pneumococcica (diabetici, s. nefrosica) con richiamo dopo 5 anni, secondo quanto raccomandato nelle KDIGO (KI 2013) e nella nota Regione Emilia-Romagna PG 2014/240655 del 19 giugno 2014. (Aggiornamento delle indicazioni sulle vaccinazioni per la prevenzione delle malattie invasive batteriche nelle persone con patologie o condizioni a rischio)

Pazienti con MRC/ESRD a rischio di epatite A (*per es*: epatopatia cronica, HCV, HIV, partner sessuali multipli, maschi omosessuali e uso di droghe *ev*) dovrebbero essere vaccinati con il vaccino per l'epatite A.

Virus epatite B

È auspicabile che i pazienti che dovranno entrare in dialisi siano vaccinati prima dell'ingresso in dialisi. La vaccinazione per l'HBV viene consigliata nei pazienti con MRC in progressione, e viene raccomandata per i pazienti con MRC in Stadio 4, poiché l'immunizzazione nello stadio 5 produce una più bassa quota di sieroconversione. Nello Stadio 5 si verifica un deficit di cellule presentanti l'antigene e di cellule CD4⁺. Le risposte anticorpali anti-HBV sono meno intense e meno durature. L'immunocompetenza, misurata attraverso il raggiungimento di un titolo anticorpale > 10 mIU/mL, si verifica in circa il 50-70% dei pazienti con ESRD. I pazienti positivi per il virus dell'epatite C (HCV) possono essere immunizzati in sicurezza per l'HBV. Infine, la vaccinazione di richiamo del tetano, difterite e pertosse può essere somministrata da sola o insieme agli altri vaccini elencati di seguito.

Varicella zoster

La riattivazione o l'infezione da Varicella Zoster possono essere determinate dall'immunosoppressione conseguente un eventuale trapianto. Il vaccino VZV è disponibile in due formulazioni, vivo o attenuato (Zostavax[®], Varivax[®]). Questi possono essere somministrati in pazienti con MRC. I pazienti considerati potenziali riceventi di trapianto d'organo dovrebbero, se non sono immunizzati, ricevere la vaccinazione VZV pre-trapianto.

Bibliografia:

1. Krueger KM et al. Practical Guide to Vaccination in All Stages of CKD, Including Patients Treated by Dialysis or Kidney Transplantation. Am J Kidney Dis. 2019; doi: 10.1053/j.ajkd.2019.06.014
2. Junichi Ishigami et al. Cost-effectiveness of Pneumococcal Vaccination Among Patients With CKD in the United States. Am J Kidney Dis. 2019; 74: 23-35

ALLEGATO 5

Informazioni per i pazienti

1) ESAME DELLE URINE DELLE 24 ORE

Scopo della raccolta è l'analisi di tutte le urine emesse nelle 24 ore per valutare:

- Clearance della creatinina
- Proteinuria quantitativa/24 ore, elettroforesi delle proteine urinarie
- Albuminuria/24 ore
- Misura di sodio, potassio, calcio, ecc nelle urine di 24 ore.

Cosa serve:

Una **tanica graduata** della capacità di almeno 2,5 litri.

L'occorrente viene consegnato dal Laboratorio/Centro Prelievi o si può comprare in Farmacia.

Come raccogliere le urine:

Il mattino precedente a quello in cui si porteranno le urine in laboratorio, ci si alza e si urina nel water (cioè si buttano via le urine contenute in vescica durante la notte).

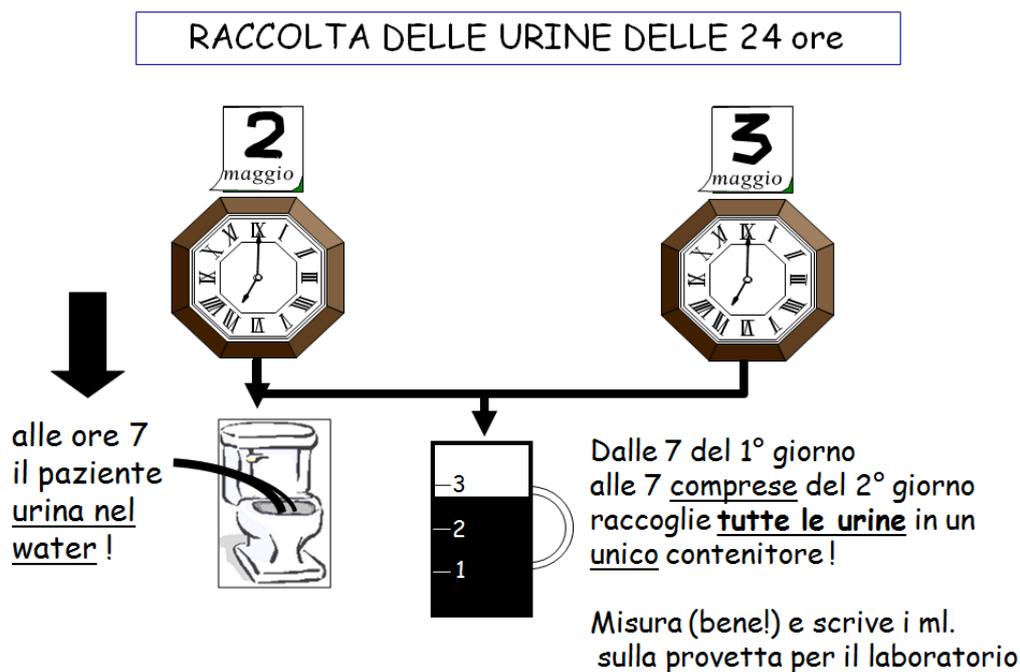
Da quel momento fino alla stessa ora del giorno successivo si raccolgono le urine di tutte le minzioni nella tanica graduata, senza perdere nessuna minzione.

La tanica può essere tenuta in bagno, chiusa, al riparo dai raggi diretti del sole e lontana da fonti di calore.

Cosa portare al Laboratorio/ Centro Prelievi:

Al momento della prenotazione dell'esame sulle urine di 24 ore, verranno fornite le istruzioni sul tipo di campione da portare in Laboratorio (tutto il contenitore oppure singoli campioni, poiché le modalità possono cambiare a seconda dei Laboratori). Le possibilità sono:

- Portare la tanica graduata contenente le urine, ben chiusa.
- Portare un campione, dopo aver miscelato il contenuto del contenitore graduato e dopo aver misurato il volume urinario totale.



2) URINOCOLTURA

Scopo della raccolta è la determinazione qualitativa e quantitativa degli elementi patogeni presenti nelle vie urinarie.

Cosa serve:

Un **contenitore sterile** da 100-200 ml con apertura larga, tappo a vite ed etichetta.

L'occorrente viene consegnato dal Laboratorio/Centro Prelievi o si può comprare in Farmacia.

Come raccogliere le urine:

Donne: evitare il periodo mestruale; in caso di abbondanti perdite vaginali risolvere prima questo problema.

Si possono raccogliere le prime urine emesse al risveglio, oppure quelle successive solo se sono passate almeno due ore dall'ultima minzione.

Azioni:

1. Lavare bene le **mani**.
2. **Le donne debbono mantenere divaricate con una mano le grandi labbra, gli uomini debbono mantenere completamente retracts la cute del glande.**
3. Lavare bene i **genitali esterni** con acqua e sapone (no disinfettanti!), risciacquare e asciugare bene.
4. Aprire il contenitore sterile, deporre il tappo con la parte che si avvita in alto e **non toccare in alcun modo l'interno del tappo e del contenitore.**
5. Raccogliere nel contenitore sterile le urine successive al primo getto: riempire non più della metà del contenitore.
6. Terminare la minzione gettando le ultime urine.
7. Evitare assolutamente che cadano nell'urina raccolta frammenti di carta igienica, peli pubici o qualsiasi altra cosa.
8. Chiudere subito il contenitore sterile **senza toccare in alcun modo l'interno del tappo e del contenitore.**

Cosa portare al laboratorio:

Portare il contenitore sterile ben chiuso, entro due ore dalla raccolta.

Se non è possibile consegnare subito il campione raccolto, tenerlo in frigorifero (non nel congelatore!) fino al momento della consegna.

ATTENZIONE

Se contemporaneamente all'urinocoltura è richiesto anche **l'esame completo delle urine**, raccogliere parte del getto intermedio delle urine (e quindi un altro campione) in una provetta da 10 ml consegnata dal Laboratorio/Centro Prelievi o acquistata in Farmacia.

3. COME MISURARE LA PRESSIONE ARTERIOSA

Quando misurare la pressione arteriosa?

La frequenza con cui va misurata la pressione ematica sarà indicata dal professionista sanitario di riferimento

Le persone che hanno già una diagnosi di ipertensione:

La pressione ematica va misurata per 5 giorni consecutivi nel seguente modo:

Al mattino: 3 misurazioni ogni 2-3 minuti prima di colazione e dopo l'assunzione di qualsiasi farmaco.

Alla sera: 3 misurazioni ogni 2-3 minuti prima di cena e dopo aver assunto qualsiasi farmaco.

Per trattamenti continuativi fra i controlli medici:

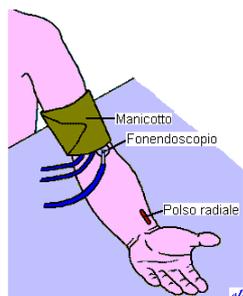
La pressione ematica va misurata ad un giorno settimanale fisso, stabilito dal proprio medico o infermiere, nel seguente modo:

Al mattino: 3 misurazioni ogni 2-3 minuti prima di colazione e dopo assunzione di qualsiasi farmaco.

Alla sera: 3 misurazioni ogni 2-3 minuti prima di cena e dopo aver assunto qualsiasi farmaco.

10 REGOLE Prima di misurare la pressione ematica:

1. Sedersi in posizione confortevole e rilassata per almeno 5 minuti, appoggiati allo schienale della sedia e le gambe non accavallate.
2. Evitare di consumare caffè, alcol o tabacco nei 30 minuti precedenti
3. Non misurare la pressione ematica dopo aver mangiato o dopo un'intensa attività fisica
4. Scegliere un ambiente tranquillo, senza rumori e con una temperatura confortevole
5. Misurare la pressione ematica nel braccio indicato dai sanitari. Rimuovere gli abiti dal braccio e applicare il bracciale senza premere la cute circa 2-3 cm sopra il gomito.
6. Usare un bracciale di dimensioni appropriate per il braccio. Il professionista sanitario consiglierà quello più appropriato. Le nuove linee guida forniscono dunque delle indicazioni operative a questo proposito: circonferenza del braccio 22-26 cm: utilizzare un manicotto 'small' da adulti; circonferenza braccio 27-34 cm: utilizzare un manicotto standard da adulti; circonferenza braccio 35-44 cm: manicotto adulti 'large'; circonferenza braccio 45-52 cm: manicotto da adulto per 'coscia' (Linee guida AHA, ACC).
- 7 Posizionare il braccio in posizione rilassata, su un tavolo. Nella posizione corretta il bracciale dovrebbe essere alla stessa altezza del cuore



8. Se il tuo medico, infermiere o farmacista ha suggerito e verificato la correttezza della misura con un apparecchio da polso per la pressione arteriosa, il polso dovrebbe **essere all'altezza del cuore**
9. Non parlare e non muovere il braccio durante la misurazione della pressione ematica.
10. Effettuare tre differenti misurazioni, facendo passare 2-3 minuti dall'una all'altra. Prendere nota di tutti i dati che compaiono nello schermo in modo esatto: pressione massima (sistolica, PAS), pressione minima (diastolica, PAD), e polso (frequenza cardiaca), oltre alla data e all'orario della misurazione.

EDTNA/ERCA- European Dialysis and Transplant Nurses Association/European Renal Care Association- News Summer edition 2008

Raccomandazioni tecniche:

1. Usare sempre l'apparecchio automatico per la misurazione della pressione arteriosa raccomandato dagli esperti e clinicamente valido.
2. Non usare apparecchi da polso a meno che non siano indicati dal proprio medico, infermiere o farmacista.

Tutti gli apparecchi per la pressione arteriosa dovrebbero essere controllati dal servizio tecnico almeno una volta all'anno come raccomandato dalle ditte costruttrici.

SCHEDE di APPROFONDIMENTO

SCHEDA 1

Approfondimento sui principali esami per il riconoscimento di MRC

a) Stima del VFG

Per valutare la funzione renale non è sufficiente la creatinemia per cui oggi si usano sempre più spesso delle formule (MDRD e CKD-EPI nell'adulto) i cui parametri di calcolo sono la creatinemia, l'età, il sesso e la razza del paziente. Queste formule calcolano il Volume del Filtrato Glomerulare (abbreviato come VFG, cVFG (c=calcolato) o eVFG/eGFR (e = *estimated*) e quasi tutti i laboratori forniscono il dato in automatico. La clearance della creatinina, è un test valido per il calcolo della funzione renale in particolare è indice della filtrazione a livello glomerulare. Tale test che prevede un prelievo ematico per la creatinemia e la raccolta urinaria 24 h per la creatinuria, rappresenta un buon metodo di valutazione, ma viene usato in casi selezionati, in quanto il risultato può essere inficiato da errori di calcolo se la raccolta urinaria non viene eseguita dal paziente in maniera ottimale per motivi logistici (per es. i presidi igienici nell'anziano).

Valutazione delle equazioni di calcolo per la stima del VFG (cVFG)

Box 3- Formule per la stima del VFG [§]		
formula	cVFG	Note
Cockcroft-Gault	$(140 - \text{età}) \times \text{Peso(Kg)} / 72 \times \text{p.creat (mg/dL)}$	Se si tratta di paziente femmina il risultato va moltiplicato per 0,85. Il valore ottenuto va normalizzato per la superficie corporea
MDRD	$186 \times (\text{creat})^{-1.154} \times (\text{età})^{-0.203} \times 0,742$ se femmina	Il risultato va moltiplicato per 1.210 nei soggetti afro-americani
CKD-EPI	$1,41 \times \min(\text{creat}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{creat}/\kappa, 1) - 1,209 \times \text{età} \times c$	C: maschio/bianco =1; femmina = 1,018; nero =1,159 k: maschi = 0,9; femmine = 0,7 α : maschi =0,411; femmine =-0,329

[§]La stima del VFG compare in automatico nei referti di laboratorio.

Indirizzi per calcolatori on line: www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator;
<http://www.nephron.com/cgi-bin/CGSIdefault.cgi>

b) Albuminuria

- Una microalbuminuria patologica, se presente in assenza di cause intercorrenti (es. una infezione delle vie urinarie) è spesso il primo segno suggestivo di una nefropatia incipiente.
- Il riscontro della microalbuminuria è pertanto uno degli strumenti di primo livello a disposizione del MMG nella diagnosi precoce della malattia renale cronica, nonché nella valutazione del rischio cardiovascolare (Lg ESC/ESH).
- La determinazione della microalbuminuria è utile per intercettare in fase precoce una nefropatia diabetica, la nefropatia correlata all'obesità o una nefropatia ipertensiva o in concomitanza con altri fattori di rischio CV.
- Il parere nefrologico, in caso di Microalbuminuria patologica è consigliabile in tutti quei casi in cui, dopo aver escluse cause intercorrenti (infezioni delle vie urinarie, febbre o recenti sforzi fisici protratti), si abbia una ri-conferma di microalbuminuria positiva in almeno altre due misurazioni successive.
- La quantificazione della Microalbuminuria è praticabile sia tramite raccolta urinaria delle 24 ore (patologica se eccedente i 30 mg, metodica preferibile) sia come calcolo del rapporto Albuminuria/Creatinuria su campione di urine spot (patologico se superiore a 22 nella donna e a 30 nell'uomo).

- Il monitoraggio seriato nel tempo può essere utile per verificare se i fattori di rischio sono ben controllati dalla terapia impostata.
- Non è più utile richiedere il dosaggio della microalbuminuria (dosaggio in ELISA) qualora vengano rilevati valori > 300 mg/die. In questi casi è opportuno richiedere il dosaggio della proteinuria quantitativa delle 24 ore.

Box 4- Albuminuria definizioni			
	Campione urine delle 24 ore	Campione estemporaneo (rapporto con l'escrezione urinaria di creatinina (UACr))	Campione estemporaneo del mattino
Albuminuria normale	< 30 mg/24 hr	30 mg/g creat	30 mg/L
Micro Albuminuria (aumento moderato)	30-300 mg/24 hr	30-300 mg/g creat	30-300 mg/L
[Macro]- Albuminuria (aumento grave)	>300 mg/24 hr	>300 mg/g creat	>300 mg/L

c) Esame urine

L'esame urine con analisi del sedimento è a corredo di qualsiasi indagine clinica in quanto può suggerire la presenza di una nefropatia e discriminare la tipologia. I recenti sistemi automatizzati per la lettura del sedimento urinario, basati sull'analisi fotografica e sull'utilizzo di sistemi esperti, garantiscono oggi un buon livello qualitativo di refertazione. Le anomalie del sedimento (presenza e tipo di cilinduria, globuli rossi e globuli bianchi) sono indicative di patologia nefrologica in atto anche se il GFR non è alterato, ma possono, in presenza di riduzione del GFR, essere l'espressione di forma acuta o rapidamente progressiva, che necessita di urgente valutazione nefrologica. La presenza di ematuria isolata deve essere confermata in 3 determinazioni ed è, in primo luogo, suggestiva di patologia urologica, esclusa la quale diventa di pertinenza nefrologica. Le considerazioni sulla proteinuria sono riportate nel Box 4.

Box 5- Proteinuria definizioni	
STRISCE REATTIVE (DIPSTICK metodo semiquantitativo)	<ul style="list-style-type: none"> - Valuta la sola presenza dell'albumina - Si basa sulla reazione dell'albumina con un colorante, il tetrabromofenolo <p>Limiti:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ è poco o per nulla sensibile alle proteine tubulari ○ <u>falsi positivi</u>: se le urine sono concentrate, con pH >8.0, in caso di macroematuria, piuria, batteriuria, muco ed uso di farmaci antisettici ○ <u>falsi negativi</u>: se le urine sono diluite o in presenza di valori di pH < 4.5
Proteinuria QUANTITATIVA	<p>PROTEINURIA DI 24 ORE → vengono dosate tutte le proteine urinarie</p> <p>Test solfosalicilato (turbidimetrico) Test chimici più complessi (biureto) Elettroforesi delle proteine urinarie Metodi immunometrici HPLC</p>
Proteinuria qualitativa	<p>ELETTROFORESI DELLE PROTEINE URINARIE (proteinuria delle 24 ore)</p> <p>Immunolettroforesi Immunofissazione</p>

SCHEDA 2

Controllo dell'ipertensione arteriosa

L'ipertensione arteriosa e la malattia renale cronica sono condizioni strettamente interconnesse, tali che l'ipertensione sostenuta può portare ad un peggioramento della funzionalità renale e il progressivo declino della funzionalità renale può, viceversa, portare a un peggioramento del controllo della pressione arteriosa (PA). La patofisiologia dell'ipertensione nella MRC è complessa ed è caratterizzata da una sequenza di molteplici fattori, tra cui la ridotta massa di nefroni, aumento della ritenzione di sodio ed espansione del volume extracellulare, iperattività del sistema nervoso simpatico, attivazione di ormoni, incluso il sistema renina-angiotensina-aldosterone e da una disfunzione endoteliale. Attualmente, l'obiettivo del trattamento per i pazienti con MRC è ottenere una pressione sistolica clinica <130 mmHg. Gli approcci principali alla gestione dell'ipertensione nella MRC comprendono: la restrizione dietetica del sale, trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o bloccanti del recettore dell'angiotensina e la terapia diuretica. L'ipertensione mal controllata può portare a una significativa morbilità e mortalità CV e accelerare la progressione della malattia renale fino allo stadio terminale. Sebbene il controllo intensivo della PA non abbia dimostrato negli studi clinici un'efficacia nel rallentare la perdita di funzione renale, tuttavia, il mantenimento di valori adeguati di PA riduce il rischio di esiti cardiovascolari sfavorevoli e di mortalità nella popolazione CKD.

Le ultime Linee Guida sono del 2018 e nei pazienti con MRC consigliano target pressori diversificati per età (Box 6). L'evidenza attuale suggerisce che nei pazienti con insufficienza renale cronica, la PA dovrebbe essere portata a livelli sicuramente inferiori ai 140/90 mmHg, meglio se vicini a 130/80 mmHg.

Il trattamento dell'ipertensione arteriosa negli stadi avanzati di MRC (cioè quando il filtrato glomerulare è inferiore a 45 mL/min) può essere particolarmente complesso e richiedere 3 o più farmaci che non devono entrare in contrasto tra loro. Per questo deve esservi una stretta collaborazione tra il Nefrologo ed il MMG per eventuali problemi clinici intercorrenti nell'intervallo tra le visite specialistiche.

Tenendo conto delle ultime linee guida ESC/ESH 2018 è possibile definire alcuni suggerimenti sui targets da raggiungere nelle varie età del paziente (Box 6). La presenza di proteinuria chiede che l'obiettivo target nei vari stadi sia sempre perseguito con anche l'auspicio di valori inferiori di 5-10 mmHg.

Box 6 - Trattamento della pressione arteriosa: target raccomandati secondo le LG ESC/ESH 2018						
Età	Range di target della office SBP (mmHg)					Range di target della office DBP (mmHg)
	Ipertensione	+Diabete	+MRC	+MCV	+ Ictus/TIA	
18-65 anni	Target a 130 o minore, se tollerato; NON < 120	Target a 130 o minore, se tollerato; NON < 120	Target a <140 fino a 130, se tollerato	Target a 130 o minore, se tollerato; NON < 120	Target a 130 o minore, se tollerato; NON < 120	70-79
65-79 anni	Target da 130-139, se tollerato	Target da 130-139, se tollerato	Target da 130-139, se tollerato	Target da 130-139, se tollerato	Target da 130-139, se tollerato	70-79
>80 anni	Target da 130-139, se tollerato	Target da 130-139, se tollerato	Target da 130-139, se tollerato	Target da 130-139, se tollerato	Target da 130-139, se tollerato	70-79
Range di target della pressione diastolica office (mmHg)	70-79	70-79	70-79	70-79	70-79	

Bibliografia SCHEDA 2

Williams B, et al.; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens 2018; 36: 1953-204

SCHEDA 3

A. Attuazione di corretti stili di vita e ruolo della terapia nutrizionale in fase iniziale (stadi 1-2)

Il paziente con malattia renale cronica (MRC) in fase iniziale (stadio 1-2) dovrebbe essere incoraggiato a seguire corretti stili alimentari e di vita; **in questo contesto è determinante il ruolo del MMG**, ed in particolare la sua abilità comunicativa e relazionale, che si pone alla base di una buona alleanza terapeutica ed è funzionale all'educazione del paziente [1].

In sintesi, gli obiettivi della terapia dietetica nella MRC in fase iniziale (**stadi 1-2**) dovrebbero essere:

- a) **Mantenere o raggiungere il peso ideale**, per non sottoporre i reni ad un eccessivo carico di lavoro.
 - Nelle fasi iniziali della MRC o in soggetti a rischio i MMG possono fornire i suggerimenti per un corretto apporto nutrizionale, favorendo una riduzione dell'apporto calorico in tutti i soggetti in sovrappeso o con obesità (in allegato, le indicazioni per una sana e corretta alimentazione, vedi *box 7*).

- b) **Evitare il sovraccarico proteico**.
 - Nelle fasi iniziali della MRC o in soggetti a rischio, è opportuno fornire indicazioni per una dieta normoproteica, riportando l'apporto di proteine vicino ai valori suggeriti dall'OMS, cioè intorno a 0,8-1 g/kg del peso corporeo.
 - Questo obiettivo è perseguibile offrendo indicazioni circa porzioni e frequenze di consumo, in accordo ai Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia (LARN 2014) [4]

- c) **Ridurre l'assunzione di sodio** e di alimenti che lo contengono per controllare la pressione arteriosa. Un grammo di sodio (Na) equivale a circa 2,5 grammi di sale da cucina (NaCl). Il fabbisogno giornaliero di sodio di un soggetto adulto si aggira intorno ai 2-2,5 g, corrispondenti quindi a 5-6 g di sale da cucina (NaCl), ovvero un cucchiaino da caffè raso. Secondo l'Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (INRAN) le fonti di sodio nella nostra alimentazione sono:
 - alimenti allo stato naturale (tra cui: acqua, carne, pesce, latte..) che contribuiscono per un 10% circa;
 - sodio aggiunto durante la preparazione casalinga e/o in tavola che contribuisce per un 36% circa;
 - sodio contenuto in prodotti conservati (ad esempio salumi e formaggi), trasformati (ad esempio lo scatolame o gli snack), pre-cucinati (dai sughi pronti ai surgelati da mettere in forno) o consumati in pasti fuori casa (bar, ristorante, fast food, ecc) che contribuisce per un 54% circa.
 - Va inoltre messo in evidenza che alimenti di largo consumo, come pane e prodotti da forno (cracker, grissini, biscotti, merendine, cereali da prima colazione, ecc) contribuiscono in maniera elevata alla quota introdotta rispetto ad altri alimenti come prosciutto o formaggi che, pur più salati, generalmente sono (o dovrebbero essere) consumati in quantità minori e saltuariamente.

- d) **Prevenire o trattare eventuali dislipidemie**.

- e) **Mantenere normali livelli di glicemia nei pazienti affetti da diabete mellito**.

Box 7 - Indicazioni dietetiche per una sana e corretta alimentazione

Le prime indicazioni dietetiche fornite al paziente dovrebbero rispecchiare i principi della dieta mediterranea, in accordo con le linee guida italiane per una sana alimentazione redatte dall' Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione [2]

Il primo messaggio da trasmettere al paziente è "nessun alimento è vietato, l'importante è variare e controllare la quantità di consumo".

Nell'approccio al paziente con sovrappeso o obesità, è fondamentale dare spazio al colloquio motivazionale, per sensibilizzare la persona sull'importanza del calo ponderale (una perdita di peso pari al 5-10% del peso iniziale è efficace nel ridurre comorbidità e rischio cardio-metabolico) e sul cambiamento a lungo termine delle abitudini di vita (esercizio fisico, tabagismo, consumo di alcol) [1].

Nella pratica clinica, per quanto riguarda la promozione di sane abitudini a tavola, risulta efficace mostrare e descrivere al paziente la Piramide Alimentare, un'immagine a carattere informativo che sintetizza le caratteristiche della dieta mediterranea [3]



* modificato da: Istituto nazionale di ricerca per gli alimenti e la nutrizione (Inran)

ALLA BASE DELLA PIRAMIDE	<p>La piramide alimentare desidera mettere in evidenza quattro aspetti fondamentali:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Attività fisica: mantenersi sempre attivi è indispensabile per controllare il proprio peso corporeo e tutelare la salute; • Convivialità: la dimensione sociale del cibo è imprescindibile; la condivisione dei pasti è uno dei capisaldi del benessere della persona; • Stagionalità: una dieta sana prevede il rispetto dei ritmi della natura, della biodiversità e della stagionalità; • Prodotti locali e tipici: scegliere alimenti freschi e il meno trasformati possibile ci assicura il massimo apporto di sostanze e nutrienti.
SEZIONE PASTI PRINCIPALI	<p>Acqua: la piramide ci ricorda che, ancora prima di introdurre cibo, dobbiamo avere cura di bere un'adeguata quantità di acqua quotidianamente, sia ai pasti principali (per favorire il processo di digestione) sia durante la giornata.</p>
	<p>Cereali e derivati: i cereali (frumento, riso, orzo, farro, ecc) o i loro derivati (pane, pasta, crackers, fette biscottate, ecc) devono essere presenti ad ogni pasto principale; questi, oltre ad essere fonte di carboidrati, contengono anche proteine vegetali a basso valore biologico.</p>
	<p>Frutta: una porzione di frutta corrisponde a 150 g.</p> <p>Sono alimenti ricchi di sali minerali e vitamine. Quando la MRC progredisce, è importante insegnare al paziente che questi</p>

	Verdura: una porzione di verdura corrisponde a 150-200 g (per gli ortaggi pesanti) o 80-100 g per le verdure in foglia.	alimenti forniscono potassio, per cui è fondamentale variare la qualità e non eccedere nelle quantità, soprattutto di verdura e frutta maggiormente ricche di potassio. Una eventuale restrizione sarà necessaria solo laddove vi sia un rialzo dei valori ematici di potassio.
SEZIONE GIORNALIERA	Olio di oliva extravergine: l'olio EVO è un alimento privo di proteine, fosforo e potassio, ma che fornisce grassi e calorie "buone". Sono indicati almeno 3-4 cucchiaini al giorno.	
	Frutta a guscio e semi: la frutta secca (noci, nocciole, pistacchi, mandorle, ecc) e i semi oleosi (semi di girasole, di zucca, ecc) sono generosi di grassi protettivi e micronutrienti, per cui ne è consigliato il consumo tutti i giorni, anche per le persone con sovrappeso o obesità; tuttavia, attenzione per il paziente con IRC in fase avanzata, poiché fonte di potassio e fosforo.	
	Latte e yogurt: sono consigliate almeno 2 porzioni al giorno di latte o yogurt magro per favorire corretta introduzione di calcio e per tutelare benessere delle ossa. Quando la MRC progredisce, è importante insegnare al paziente che questi alimenti forniscono fosforo, per cui occorre attenersi alle porzioni suggerite dallo specialista in alimentazione.	
	Erbe aromatiche e spezie: il loro sapiente utilizzo in cucina permette di ridurre la quantità di sale aggiunto alle preparazioni.	
SEZIONE SETTIMANALE	<p>Fonti proteiche: troviamo gli alimenti di origine animale e vegetale che forniscono proteine, rispettivamente ad alto e medio-basso valore biologico. Per il paziente con IRC in fase iniziale è utile consigliare di:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ridurre la frequenza di consumo dei formaggi a 1-2 volte a settimana, preferendo i formaggi freschi al fine di ridurre l'assunzione di grassi saturi, colesterolo, calorie, sale e fosforo. • Preferire la carne bianca magra (pollo, tacchino, coniglio) 3-4 volte a settimana; evitare salumi, carni trasformate e conservate; • Preferire il pesce bianco con spine (esempio: sogliola, branzino, merluzzo, ombrina) 3-4 volte a settimana • Consumare le uova (n.2) 1 volta a settimana • Importante l'assunzione dei legumi sia secchi (lasciati in ammollo una notte e cotti in doppia acqua di cottura) sia legumi in scatola o in barattolo di vetro 2 volte a settimana; <p>Quando la MRC progredisce, è importante insegnare al paziente che questi alimenti forniscono fosforo, per cui occorre attenersi alle porzioni suggerite dallo specialista in alimentazione e adottare alcuni accorgimenti per ridurre l'assorbimento di fosforo.</p>	
	Alimenti di cui è bene ridurre il consumo, controllando sempre la quantità: grassi di origine animale, carni rosse, salumi e insaccati, alimenti fritti, dolci in genere, bevande gassate e zuccherate.	
<p>È consigliabile, inoltre, suddividere la giornata alimentare in 5 pasti: colazione (20% dell'energia totale), spuntino (5% dell'energia totale), pranzo (35-40% dell'energia totale), merenda (5% dell'energia totale), cena (30-35% dell'energia totale). Si ribadisce l'importanza di consumare una colazione ricca e completa e di assumere piccoli spuntini a metà mattina e metà pomeriggio per evitare lunghi periodi di digiuno.</p>		

B. Attuazione di corretti stili di vita e ruolo della terapia nutrizionale in fase avanzata (stadi 3-5)

Gli obiettivi della terapia dietetica nella Insufficienza Renale Cronica conclamata (**stadi 3-5**) sono:

- a) **Rallentare la progressione dell'IRC** verso la fase terminale e posticipare l'ingresso in dialisi; a questo scopo è indispensabile la modulazione dell'apporto proteico, il controllo dell'intake di sodio, potassio e fosforo.
- b) **Prevenire e controllare le alterazioni metaboliche:** l'eccesso di sodio e acqua è responsabile della comparsa di ipertensione arteriosa, edemi e scompenso cardiaco; un bilancio positivo del fosforo causa iperparatiroidismo secondario e calcificazioni arteriose e delle valvole cardiache, con incremento della mortalità cardiovascolare; la ridotta capacità di eliminare un carico di acidi fissi, derivati dal catabolismo delle proteine, determina un accumulo di acidi con conseguente acidosi metabolica, che è un forte stimolo al catabolismo proteico e muscolare, alla demineralizzazione ossea, all'insulino-resistenza, all'iperpotassiemia.
- c) **Raggiungere e/o mantenere uno stato nutrizionale ottimale:** le alterazioni metaboliche, insieme alla progressiva riduzione dell'attività fisica e ad uno stato microinfiammatorio, che sono più frequenti nella MRC in fase avanzata, determinano la riduzione delle riserve proteiche ed energetiche dell'organismo, configurando il quadro di protein-energy wasting (PEW, vedi paragrafo su complicanze) e della cachessia, a loro volta causa di aumentata ospedalizzazione e mortalità [5].
- **Apporto calorico:** in corso di dieta ipoproteica, è importante l'aderenza rigorosa alla prescrizione di energia per mantenere l'equilibrio del bilancio azotato; sono consigliati:
 - 35 kcal/kg peso ideale o corretto/die nei soggetti di età < 60 anni
 - 30 kcal/kg peso ideale o corretto/die nei soggetti di età > 60 anni
 Laddove indicato, l'utilizzo di prodotti aproteici permette di mantenere sia un apporto energetico adeguato sia il consumo di alimenti di origine animale contenenti proteine ad alto valore biologico, escludendo/riducendo il consumo di cereali e derivati che contengono proteine a basso valore biologico (vedi *box 8*).
 - **Riduzione controllata dell'apporto proteico:** Quando la MRC progredisce (vedi *box 8*) è opportuno ridurre contestualmente l'apporto proteico fino a valori di 0,6 g/Kg di peso corporeo ideale o anche oltre (cosiddetta VLPD- very low protein diet, supplementata con chetoanaloghi). La cosiddetta "*dieta nefrologica*" deve essere personalizzata per ciascun paziente e viene prescritta dal Nefrologo avvalendosi di una stretta collaborazione con il Servizio di Dietetica e Nutrizione Clinica. Il paziente deve poi essere inserito in un percorso di regolare controllo nutrizionale. Nel *Box 8* vengono illustrati gli interventi e gli obiettivi di una dieta con progressive modifiche che tengano conto dei vari stadi della MRC [6].

A partire dallo stadio 3 della MRC, la progressiva riduzione della quantità proteica nella dieta del paziente comporta la necessità di introdurre i cosiddetti prodotti aproteici, alimenti che rientrano nella categoria di prodotti a fini medici speciali e che rappresentano dei sostituti dei comuni prodotti a base di cereali (pasta, pane, biscotti, fette biscottate, ecc). Tale accorgimento permette di ridurre l'introduzione di proteine a basso valore biologico, garantendo allo stesso tempo una quota maggiore di proteine ad alto valore biologico.
 - **Dieta iposodica:** La dieta iposodica trova le stesse indicazioni sia nei pazienti ipertesi, sia nei cardiopatici e nelle persone con una nefropatia cronica. Si tratta di una misura utile anche in pazienti diabetici o sovrappeso, e perfino nella popolazione generale sana. Si realizza non solo escludendo il sale aggiunto agli alimenti, ma anche con consigli che permettano di eliminare il "*sale occulto*", vale a dire quello contenuto in alimenti come conserve, salse pronte, formaggio stagionati e cibi con conservanti (vedi *box 8.1*). Le LG US (Institute of Medicine [7]) raccomandano un apporto di sodio NON superiore a 2-3 g/die (che corrisponde a 5-6 g/die di sale da cucina – NaCl). Periodicamente può essere utile controllare il quantitativo di sale ingerito, facendo il dosaggio della sodiuria sulle urine delle 24 ore, poiché il sodio eliminato con le urine corrisponde circa all'85-90% di quello ingerito. Un obiettivo accettabile è una sodiuria inferiore ai 120 mEq/24 ore, che corrisponde ad una introduzione di sale da cucina intorno ai 6,5-7 g/giornalieri. Per essere più chiari col paziente

basta moltiplicare la sodiuria delle 24 ore per 58 e si ottiene, in milligrammi, il sale ingerito nella giornata della raccolta (ad esempio: sodiuria 120 x 58 = 6960 milligrammi di NaCl = 7 grammi di NaCl). Nei soggetti con MRC, soprattutto nelle fasi avanzate, è sconsigliato ricorrere ai sostituti del sale, perché in genere contengono potassio (28,5 g) e al sale iodato (ioduro o iodato di potassio)

- Dieta ricca in vegetali e fibre: Sarebbe auspicabile fare 5 pasti al giorno contenenti vegetali, e la dieta dovrebbe essere priva di grassi aggiunti, sia per raggiungere il peso forma sia per le proprietà antiossidanti dei vegetali. Per molto tempo il quantitativo di frutta e verdura nelle diete dei pazienti con MRC è stato molto limitato per il rischio di indurre iperpotassiemia. Le conoscenze attuali sulla terapia nutrizionale, sui benefici di un ricco apporto di fibre e sulle capacità di una dieta con vegetali nel contrastare l'acidosi metabolica nei pazienti con MRC in stadio 3 e 4 [8] consentono di mantenere un apporto adeguato di frutta e verdura. Infatti, i pazienti con MRC dovrebbero essere incoraggiati a consumare almeno 20-30 g di fibra al giorno attraverso frutta (2 porzioni al giorno, dove una porzione di frutta corrisponde a 150 g), verdura (2-3 porzioni al giorno, dove una porzione corrisponde a 150 g di ortaggi pesanti o 70-80 g di ortaggi in foglia) e legumi (2-3 volte settimana, dove una porzione corrisponde a 120 g di legumi in scatola). È però bene suggerire metodi di cottura che consentano di ridurre la quantità di potassio assorbibile (per esempio la doppia bollitura delle verdure cotte, vedi *box 8.2*). Negli stadi avanzati (MRC stadio 4-5) l'introito di potassio dovrebbe essere modulato sulla base dei livelli ematici e dovrebbe essere ridotto se la kaliemia è > 5.5 mmol/L, limitando i vegetali a più alto contenuto di potassio.
- Dieta ipofosforica: la perdita progressiva del filtrato glomerulare rende razionale una riduzione dell'apporto alimentare di fosforo al di sotto di 700 mg/die, livello raccomandato nella popolazione generale adulta [4]. Sicuramente è importante educare i pazienti per:
 - selezionare gli alimenti a minor contenuto di fosforo e prediligere alimenti di origine vegetale per limitare il carico netto di fosforo (vedi *box 8.3*)
 - evitare di assumere il fosforo "nascosto" degli additivi presenti nei cibi conservati
 - scegliere adeguati metodi di cottura dei cibi: ad esempio è ben noto che la bollitura causa una demineralizzazione dell'alimento [5].
- Attività fisica: I pazienti con MRC presentano un grado di sedentarietà crescente con il progredire del danno renale. È opportuno consigliare una certa attività fisica compatibile con le condizioni cliniche del paziente, in quanto la sedentarietà è considerata un vero e proprio fattore di rischio CV. È documentato che l'attività fisica, anche di lieve entità come camminare a passo svelto circa 30 minuti al giorno (o in generale l'entità di esercizio tollerato dal paziente), abbia un effetto favorevole sugli eventi cardiovascolari e sulla sopravvivenza specialmente nell'anziano.

Terapia nutrizionale nella MRC in fase conservativa

Box 8 - Apporto dietetico raccomandato e principali obiettivi della terapia nutrizionale					
Stadio MRC cVFG (mL/min)		Apporto proteico	Apporto di sodio, potassio e fosforo	Obiettivi	Prodotti aproteici
1	>90	Apporto normale (RDA: 1-0,8 g/kg/die)	Sodio < 4 g/die Potassio < 4,7g/die Fosforo < 1000 mg/die	Normalizzazione/riduzione del carico proteico e di Sodio e fosforo	No
2	89-60	Apporto normale (RDA: 0,8 g/kg/die)	Sodio < 4 g/die Potassio < 4,7g/die Fosforo < 800 mg/die	Controllo CKD-MBD	No
3a	59-45	Apporto normale o lievemente ridotto (RDA: 0,7 g/kg/die)	Sodio 3 g/die Potassio < 4,7-3g/die Fosforo < 800 mg/die	Rallentare la progressione della MRC	No
3b	44-30	Restrizione: 0,6-0,7 g/kg/die	Sodio 3 g/die Potassio < 3 g/die Fosforo < 800 mg/die		Sì
4	29-15	Restrizione: • 0,6 g/kg/die • 0,3-0,4 g/kg/die + chetoanaloghi	Sodio < 3 g/die Potassio < 3 g/die Fosforo < 800 mg/die	Restrizione dell'apporto dietetico di Sodio-Fosforo-Azoto-Ac. Fissi + elevato apporto calorico	Sì
5	<15 Non dialisi	Restrizione: • 0,6-0,7 g/kg/die • 0,3-0,4 g/kg/die + chetoanaloghi	Sodio < 3 g/die Potassio < 3 g/die Fosforo < 800 mg/die	Riduzione dell'intossicazione Correzione sintomi e segni Prevenzione malnutrizione Procrastinare l'inizio dialisi	Sì

Modificato da Aparicio M et al. *J Ren Nutr* 2012 [6] e da Kalantar-Zadeh K. *NEJMed* 2017 [9]

Quando si riduce l'apporto proteico è necessario mantenere un adeguato apporto calorico, che si può riassumere in KCal = 35 KCal/Kg peso ideale nei soggetti di età <60 anni e 30 KCal/Kg peso ideale per le persone di età >60 anni. L'apporto di fibre di origine vegetale dovrebbe essere intorno a 25-30 g/die.

Box 8.1 - Consigli pratici per limitare l'apporto di sodio	
Consigli generali	<ul style="list-style-type: none"> • adottare accorgimenti culinari che esaltano i sapori dei cibi (spezie, erbe aromatiche, aceto di vino, aceto balsamico e di mele, succo di limone) senza ricorrere al sale; • non aggiungere sale da cucina ai cibi in tavola (evitare di portare la saliera in tavola); • preferire il consumo di alimenti freschi o surgelati • quando possibile, scegliere prodotti a ridotto contenuto di sale (esempio: fette biscottate a ridotto tenore di sale, pane toscano) leggendo sempre attentamente le etichette
Alimenti concessi con moderazione	<ul style="list-style-type: none"> • pane salato, cornflakes, biscotti, muesli, fette biscottate e altri prodotti da forno (focaccia, pizza) che possono contenere molto sale nascosto; • affettati come prosciutto cotto e mortadella; • formaggi freschi come mozzarella, ricotta, caciotta, ecc; • legumi e minestre in scatola;
Alimenti da evitare	<ul style="list-style-type: none"> • dadi da brodo, bicarbonato di sodio; • snacks salati (patatine, salatini, noccioline); • salse pronte (ketchup, salsa di soia, miso, tamari); • affettati, insaccati e salumi come prosciutto crudo, speck, bresaola, salame, ecc; • formaggi stagionati e molto salati come pecorino, feta, groviera, taleggio, ecc; • alimenti conservati in scatola, in salamoia, essiccati, affumicati, sotto sale come tonno e sgombrò in scatola, verdure sott'olio, verdure sott'aceto, salmone affumicato, acciughe e aringhe sotto sale, baccalà, uova di pesce, olive in salamoia, ecc; • in generale evitare prodotti precotti o già confezionati pronti al consumo (sughi pronti, minestre pronte, minestre liofilizzate, ecc); • acque ricche di sodio (Na in etichetta superiore a 20 mg/litro)

Box 8.2 - Consigli pratici per limitare l'apporto di potassio

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Consigli generali</p>	<ul style="list-style-type: none"> • svolgere regolare attività fisica (aiuta ad eliminare il potassio con il sudore) • cercare di variare il più possibile le scelte alimentari e seguire la stagionalità dei prodotti • prestare attenzione al metodo di preparazione e cottura: <ul style="list-style-type: none"> ✓ le verdure devono essere tagliate a piccoli pezzi, lasciate a bagno in abbondante acqua fredda prima di essere consumate (se le si consuma crude è bene immergerle in acqua almeno 2 ore prima) e lessate in molta acqua o cambiando l'acqua a metà cottura; ✓ le patate devono essere sbucciate, tagliate a pezzi, lasciate a bagno in acqua fredda e poi lessate in una quantità di acqua pari a 10 volte il loro peso (è possibile poi terminare la cottura al forno o a spezzatino); questo procedimento consente di ridurre la quota di potassio di oltre il 30%; le cotture al vapore, nella pentola a pressione, al forno, al cartoccio non riducono il potassio; • se si consuma frutta sciroppata o verdura in scatola (che contiene meno potassio perché bollita) non consumare il liquido di conservazione
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Alimenti da limitare</p>	<p>Alimenti da limitare per l'elevato contenuto di potassio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • legumi secchi (meglio legumi in scatola ben sciacquati dal liquido di governo) • verdure come carciofi, finocchi, funghi, rucola, pomodori maturi, spinaci e patate • attenzione a passati di verdura a minestrone • frutta come albicocca, melone, cocomero, ananas, banana, kiwi, fichi, pesca, uva • frutta secca oleosa (mandorle, noci, pinoli, nocciole) • frutta essiccata (datteri, prugne, uvetta..) e succhi di frutta; • salse (salsa di soia, ketchup, salse di pomodoro..) • cioccolato, cacao amaro in polvere; • vino, birra, tè e caffè • cereali integrali
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Additivi contenenti potassio</p>	<ul style="list-style-type: none"> • conservanti: E202 (sorbato di potassio), E212 (benzoato di potassio), E224 (metabisolfito di potassio), E228 (bisolfito di potassio), E249 (nitrito di potassio), E252 (nitrato di potassio), E261 (acetato di potassio), E283 (propionato di potassio); • antiossidanti e regolatori di acidità: E303 (ascorbato di potassio), E326 (lattato di potassio), E332 (citrati di potassio), E336 (tartrati di potassio), E337 (tartrato di sodio e di potassio), E340 (fosfati di potassio), E351 (malato di potassio), E357 (adipato di potassio); • addensanti, stabilizzanti, emulsionanti: E402 (alginati di potassio), E450 (difosfati), E451 (trifosfati), E452 (polifosfati), E470a (Sali di sodio, potassio e calcio degli acidi grassi); • regolatori di acidità: E501 (carbonati di potassio), E508 (cloruro di potassio), E515 (solfati di potassio), E525 (idrossido di potassio), E536 (ferrocianuro di potassio), E555 (silicato di alluminio di potassio – non più autorizzato in UE dal 2014); • esaltatori di sapidità: E628 (guanilato di potassio)

Box 8.3 - Consigli pratici per limitare l'apporto di fosforo

Consigli generali	<ul style="list-style-type: none">• prestare attenzione al metodo di preparazione e cottura: per ridurre il fosforo nella carne: tagliare a pezzi la carne e farla bollire in acqua per 10-20 minuti, poi scolarla e preparare il sugo, lo spezzatino o altre pietanze• attenersi alle porzioni delle pietanze concordate con gli specialisti in nutrizione
Alimenti da limitare	Alimenti da limitare per l'elevato contenuto di fosforo: <ul style="list-style-type: none">• latte, yogurt, panna, formaggi• legumi secchi, in particolare i fagioli secchi• frutta secca e semi (semi di zucca, di girasole...)• cioccolato, cacao amaro in polvere• frattaglie e interiora• crostacei, ostriche, uova di pesce• tuorlo d'uovo (ad esempio, per fare la frittata è possibile utilizzare un uovo intero e un albume; alle preparazioni come polpette, sformati, ecc è possibile aggiungere solo albume anziché uovo intero)• crusca, cereali e derivati integrali, germe di grano• bevande gassate (tipo cola, ecc)
Additivi contenenti fosforo	<ul style="list-style-type: none">• regolatori di acidità, citrati e tartrati: E338 (acido ortofosforico), E339 (fosfato di sodio), E340 (fosfato potassio), E341 (fosfato di calcio), E342 (fosfato di ammonio), E343 (fosfato di magnesio);• addensanti e stabilizzanti: E450 (difosfati), E451 (trifosfati), E452 (polifosfati);• regolatori di acidità e antiagglomeranti: E540 (dicalcio difosfato), E541 (sodio alluminio fosfato), E542 (fosfato osseo), E544 (calcio polifosfato), E545 (ammonio polifosfato)

C. Complicanze: Protein Energy Wasting e CKD

Tra i numerosi fattori di rischio in grado di peggiorare la prognosi dei pazienti affetti da malattia renale cronica, specialmente quelli in malattia renale in fase avanzata, riveste un ruolo primario una forma di alterazione metabolica/denutrizione che prende il nome di PEW (Protein Energy Wasting).

La **patogenesi** della PEW nella CKD/ERSD è complessa e multifattoriale, ed un ruolo centrale è rivestito sia da un ridotto apporto di nutrienti che dalla condizione di ipercatabolismo/ridotto anabolismo tipica del paziente nefropatico [10].

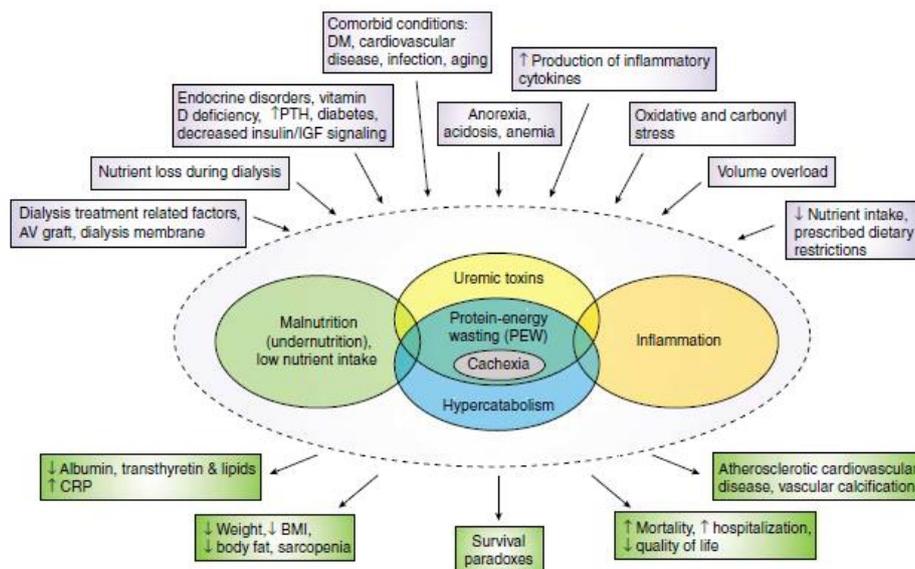


Figure 1 | Schematic representation of the causes and manifestations of the protein-energy wasting syndrome in kidney disease.

Le **cause** della PEW sono sintetizzate nella Tabella 1.

Esiste un elevato numero di fattori che concorrono a determinare la PEW (anoressia, infiammazione, fragilità, depressione, comorbidità, acidosi metabolica ecc.); quindi l’approccio per prevenire e trattare la PEW nei pazienti con malattia renale dovrebbe essere basato su una strategia integrata volta da un lato a prevenire lo stato catabolico e dall’altro a ripristinare le riserve nutrizionali (10, 11, 12).

Tabella 1 di SCHEDA 3 – Cause e meccanismi della PEW nei pazienti con CKD/ESRD	
1. Ridotto intake proteico ed energetico	a. Anoressia <ul style="list-style-type: none"> • Disregolazione dei mediatori dell’appetito • Stimoli aminoacidici a livello ipotalamico • Tossine uremiche b. Restrizioni dietetiche c. Patologie dell’apparato digerente d. Depressione e. Difficoltà nella preparazione del cibo f. Difficoltà socio-economiche
2. Ipercatabolismo	a. Aumento del dispendio energetico <ul style="list-style-type: none"> • Infiammazione cronica • Aumento citochine pro infiammatorie • Alterato metabolismo di adiponectina e resistina b. Alterazioni ormonali <ul style="list-style-type: none"> • Insulino resistenza • Aumento dell’attività glicocorticoide
3. Acidosi metabolica	a. Aumentato catabolismo proteico b. Aumentata ossidazione di BCAA c. Insulino resistenza d. Resistenza a IGF-1
4. Ridotta attività fisica	a. Ridotto trofismo muscolare b. Riduzione autosufficienza c. Ridotta performance
5. Ridotto anabolismo	a. Ridotto intake di nutrienti b. Resistenza a GH/IGF-1

	c. Deficit di testosterone d. Livelli ridotti di ormoni tiroidei
6. Comorbidità e stile di vita	a. Comorbidità: diabete, scompenso cardiaco. Cardiopatia ischemica, vasculopatie periferiche b. Sedentarietà
7. Trattamento dialitico	a. Perdita di aminoacidi e proteine nel dialisato b. Processi infiammatori correlati alla dialisi c. Ipercatabolismo correlato alla dialisi d. Perdita della funzione renale residua

La **prevenzione** della PEW include la gestione di eventuali fattori di rischio (ad esempio restrizioni dietetiche inappropriate), e la correzione dello stile di vita. È inoltre necessaria la valutazione periodica dello stato nutrizionale mediante l'utilizzo di indicatori biochimici, indicatori di massa corporea/massa muscolare, scores nutrizionali e metodi strumentali con l'obiettivo di rilevare precocemente le alterazioni nutrizionali.

La **diagnosi** di PEW è confermata quando è presente almeno 1 criterio per categoria, in 3 categorie su 4 della tabella 2.

In dettaglio:

- 1) Alterazione di markers laboratoristici (riduzione albuminemia, prealbuminemia, colesterolemia).
- 2) Ridotta massa corporea (BMI < 23 kg/m², perdita di peso non intenzionale superiore al 5% in 3 mesi o al 10% in 6 mesi, percentuale di grasso corporeo < 10%)
- 3) Ridotta massa muscolare (riduzione massa muscolare del 5% in 3 mesi o del 10% in 6 mesi, riduzione area muscolare del braccio del 10% rispetto al 50° percentile della popolazione di riferimento)
- 4) Inadeguato apporto dietetico di nutrienti (intake spontaneo di proteine e calorie < 0.8g/kg/die e di 25 kcal /kg/die, rispettivamente per un periodo di due mesi).

Tabella 2 di SCHEDA 3 - Metodi per la diagnosi di protein-energy wasting in paziente con malattia renale cronica non in trattamento dialitico (tradotto da [13])	
1. Apporti nutrizionali	<ul style="list-style-type: none"> • diretti: diario alimentare, recall delle 24 ore, questionario di frequenza di consumo • indiretti: basata sulla perdita di azoto urinaria.
2. Antropometria e Composizione corporea	<ul style="list-style-type: none"> • misurazioni basate sul peso: peso, altezza, BMI • plicometria e circonferenze corporee • DEXA, BIA e altre metodiche
3. Test di screening nutrizionale	<ul style="list-style-type: none"> • SGA (subjective global assessment): convenzionale o modificato per la malattia renale • MIS (Malnutrition inflammation score)
4: Esami di laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Proteine viscerali: albumina sierica, prealbumina, transferrina; lipidi: colesterolo, trigliceridi, altri lipidi e lipoproteine • Indicatori di massa muscolare o di apporto proteico: creatinina sierica, urea. • Fattore di crescita: IGF-I, leptina • Conta linfocitaria • Citochine pro-infiammatorie: IL-6, TNF-α, proteine C-reattiva.

Bibliografia

1. Schutz D.D. et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts* 2019; 12: 40–66
2. Ministero delle Politiche Agricole e Forestali, Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione. Linee Guida per una Sana Alimentazione Italiana. Revisione 2003. Eds. INRAN, Roma 2003.
3. Ministero della Salute. Guadagnare Salute Dossier alimentazione. Editore Zadig, Milano 2011.
4. SINU, Società Italiana di Nutrizione Umana. LARN - Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia per la popolazione italiana, IV revisione. Editore SICS 2014.
5. Cupisti A. et al. Nutritional treatment of advanced CKD: twenty consensus statements. *J Nephrol* 2018; 31: 457-473.
6. Aparicio J. Et al. Keto acid therapy in predialysis chronic kidney disease patients: final consensus. *J Ren Nutri* 2012; 22 (2 Suppl): S22-4.
7. Institute of Medicine of the National Academy. Dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride, and sulfate. The National Academy Press, 2005.
8. Goraya N, et al. Treatment of metabolic acidosis in patients with stage 3 chronic kidney disease with fruits and vegetables or oral bicarbonate reduces urine angiotensinogen and preserves glomerular filtration rate. *Kidney Int.* 2014 Nov; 86:1031-38.
9. Kalantar-Zadeh K et al. Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2017 Nov; 377:1765-1776.
10. Fouque D. et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008; 73: 391-8.
11. Ikizler T, et al. Prevention and Treatment of Protein Energy Wasting in Chronic Kidney Disease Patients: A Consensus Statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int.* 2013; 84:1096-1107.
12. Carrero JJ et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International society of renal nutrition and metabolism (ISRNM). *Journal of renal nutrition* 2013; 23: 77-90
13. Kovesdy CP et al. Management of protein-energy wasting in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: reconciling low protein intake with nutritional therapy. *Am J Clin Nutr* 2013; 97:1163-77.

SCHEDA 4

Elementi per la ricognizione e riconciliazione terapeutica

Farmaci e funzione renale

La funzione renale condiziona il metabolismo e cioè la farmacocinetica e la farmacodinamica di molti farmaci ad eliminazione renale, ma anche di quelli non prettamente eliminati dai reni. Occorre pertanto essere molto cauti nella prescrizione dei farmaci a pazienti con MRC, in particolare quando la VFG si riduce in maniera sostanziale. La riduzione della VFG legata all'età non necessariamente significa una nefropatia cronica, tuttavia occorre tenerne conto nella prescrizione dei farmaci e nell'adeguamento dei dosaggi. Se la VFG è inferiore a 60 mL/min, alcuni farmaci non dovrebbero più essere somministrati/o somministrati con molta cautela, perché tendono a danneggiare i reni o perché sono insufficientemente eliminati da reni mal funzionanti, con il rischio di accumulo fino ad effetti collaterali tossici su altri organi.

Da ricordare:

- I farmaci rappresentano una delle possibili cause di insufficienza renale
- La presenza di insufficienza renale rende la terapia farmacologica più problematica
- I pazienti con IRC molto spesso necessitano di poli-terapie, abbastanza complesse con aumentato rischio di interazioni farmacologiche dannose

I farmaci possono causare un danno a livello:

- glomerulare (diretto o immuno-mediato)
- tubulo-interstiziale (da meccanismo immuno-allergico, da tossicità diretta, da vasocostrizione)

Uno stesso farmaco (es. i FANS) può indurre danno renale attraverso differenti meccanismi di azione.

Soprattutto nei casi di insufficienza renale acuta, di solito esiste una correlazione temporale tra assunzione del farmaco e comparsa di danno renale.

I farmaci più di frequente coinvolti nel determinismo di danno renale sono:

- FANS
- ACE-I; ARBs; diuretici
- Antibiotici con documentata nefrotossicità
- Litio
- Immunosoppressori
- Alcuni farmaci oncologici
- Antidepressivi (dis-ionie anche severe)

FANS

- I FANS possono causare IRA, sindrome nefrosica, IRC con o senza un danno glomerulare, nefrite interstiziale e necrosi papillare
- Possono anche ridurre l'escrezione renale di potassio (contribuendo a comparsa di severa iperpotassiemia) e di sodio (con insorgenza di edemi periferici, aumento dei valori di pressione arteriosa e scompenso cardiaco)
- I FANS possono ridurre l'efficacia del trattamento anti-ipertensivo di ACE-I, sartani e beta bloccanti
- I FANS a breve durata d'azione sono in genere più sicuri, specie se il paziente è ben idratato e non presenta altre condizioni come Diabete, scompenso cardiaco o ipertensione
- Gli inibitori della COX 2 presentano a livello renale gli stessi eventi avversi dei FANS
- L'uso protratto nel tempo, giornaliero e con alti dosaggi di FANS e di inibitori della COX 2 dovrebbe essere evitato, soprattutto nei pazienti con ridotta funzione renale
- Nei pazienti con MRC, nel caso in cui sia necessario ricorrere ad una terapia con FANS, è necessario ricontrollare la creatinina a distanza di 10-14 giorni, indipendentemente dal timing dei controlli stabilito per lo stadio di MRC.

ACE- Inibitori e Sartani

- Gli ACE-i, i bloccanti AT1 e l'inibitore della renina Aliskiren possono causare Insufficienza renale acuta funzionale, riducendo la perfusione renale nelle situazioni in cui questa dipende dal sistema renina angiotensina (nei casi di ipovolemia, disidratazione, insufficienza cardiaca, o stenosi dell'arteria renale)
- Gli ACE-i, i bloccanti AT1 e l'inibitore della renina Aliskiren possono avere una farmacocinetica dipendente dalla funzione renale e quindi occorre somministrare questi farmaci a dosi ridotte ai pazienti con insufficienza renale.
- Con i farmaci che agiscono sul SRAA occorre particolare attenzione al monitoraggio del potassio per non incorrere nell'iperkaliemia. Per evitare l'iperkaliemia, lo spironolattone deve essere somministrato solo a basse dosi (non superiori a 25 mg/die), o per niente, a pazienti con insufficienza renale.
- Una certa attenzione va prestata anche alla combinazione con un diuretico tiazidico, furosemide o entrambi.

Antibiotici e altri anti-infettivi con documentata nefrotossicità

- Aminoglicosidi: insufficienza renale acuta organica. I fattori di rischio includono, dose, durata di terapia, età avanzata, presenza di MRC, disidratazione e la combinazione con altri farmaci nefrotossici
- Vancomicina, teicoplanina, cefalotina e polimixine hanno effetti nefrotossici
- Cefepime: non deve essere somministrato dallo stadio 4 della MRC in poi, cioè quando il GFR è inferiore a 30 mL/ min. non per problemi di nefrotossicità, ma poichè sono stati segnalati casi di intossicazione letale del sistema nervoso centrale dopo cinque-sette giorni di trattamento parenterale in pazienti dialisi-dipendenti
- Amotericina B: insufficienza renale acuta organica (di solito si risolve dopo la sospensione del farmaco)
- Aciclovir, adefovir, cidofovir, tenofovir, velaciclovir: possono essere nefrotossici
- Foscarnet: insufficienza renale acuta che a volte può richiedere il trattamento dialitico
- Pentamidina

Altri anti-infettivi che *occasionalmente* possono causare danno renale:

- ciprofloxacina, daptomicina, etambutolo, rifampicina, trimetoprim/sulfametossazolo, tetraciclina, macrolidi
- caspofungin, micafungin, voriconazolo
- famciclovir, ganciclovir, indinavir

Metformina: (vedi anche scheda 5 –Focus su Diabete e rene)

La metformina dovrebbe essere usata a dosaggio ridotto (di circa il 50%) o non dovrebbe essere iniziata in pazienti con eGFR 30-45 ml/min/1,73 m², mentre nessun aggiustamento di dose è richiesto per un eGFR >45 ml. In ogni caso la metformina va sospesa con eGFR inferiore ai 30 ml/min.

Il trattamento con metformina dovrebbe essere sospeso 48 ore prima di un intervento chirurgico programmato in anestesia generale o di indagine diagnostica che preveda l'utilizzo di mezzo di contrasto iodato; il suo utilizzo dovrebbe sempre essere riconsiderato in particolari condizioni quali disidratazione, digiuno prolungato, infezioni gravi, uso prolungato di antidolorifici (FANS), intossicazione acuta da alcool e/o alcolismo, insufficienza cardiaca, respiratoria, epatica, anemia acuta.

Litio:

- Il litio provoca insufficienza renale in caso di overdose, oppure, *occasionalmente* dopo trattamenti di lunga durata.

Il litio viene escreto attraverso i reni e può indurre effetti tossici come l'atetosi, il diabete renale insipido e l'insufficienza renale; pertanto, il suo utilizzo nei pazienti con MRC stadio 3 o con IRC più avanzata richiede una gestione esperta ed oculata. Tuttavia la sospensione del farmaco è sempre a rischio e deve sempre essere discussa con il medico prescrittore (uno psichiatra, in questo caso particolare).

Analgesici

I pazienti con MRC in stadio 5 hanno maggiori probabilità di sviluppare eventi avversi da uso di farmaci oppioidi.

I metaboliti di meperidina, destropropossifene, morfina, tramadolo e codeina possono accumularsi nei pazienti con IRC, causando eventi avversi neurologici e respiratori.

- La petidina non deve essere somministrata a pazienti con insufficienza renale, perché il suo metabolita renale-dipendente, la normeperidina, può causare convulsioni cerebrali.

- La morfina può essere somministrata con un follow-up clinico a brevi intervalli, ma la dose necessaria di morfina è più bassa nel contesto dell'insufficienza renale e il medico deve essere consapevole che la depressione respiratoria può insorgere in modo ritardato, dopo alcuni giorni di trattamento, a causa di un accumulo graduale del metabolita attivo M6-glucuronide. Per i pazienti con una clearance della creatinina < 50 mL/min si dovrebbe operare una riduzione di dose sia della morfina sia della codeina del 50-75%.

- Il tramadolo a rilascio prolungato dovrebbe essere evitato nei pazienti con IRC. Nei pazienti con clearance della creatinina < 30 mL/min l'intervallo tra le somministrazioni di tramadolo (a rilascio normale) dovrebbe essere di circa 12 ore

- Fentanil e levometadone possono essere vantaggiosi, poiché questi farmaci non hanno metaboliti attivi e sono indipendenti dalla VFG.

- Il Paracetamolo può essere utilizzato con un buon margine di sicurezza nei pazienti con ridotta funzione renale.

Farmaci Oncologici

Non tutti i chemioterapici potenzialmente nefrotossici portano obbligatoriamente a danno renale. Occorre fare attenzione alla disidratazione (nausea/vomito/diarrea; asciti, poliuria e sepsi), ascite ed età avanzata.

- Farmaci anti-VEGF: ipertensione arteriosa, proteinuria (20-40%) e Insufficienza renale acuta.

- I sali di platino (in particolare cisplatino, ed in misura molto minore carboplatino ed oxaliplatino), sono associati a tossicità renale dose-dipendente per un danno a carico prevalentemente del tubulo prossimale.

- Pemetrexed provoca un danno entrando nella cellula del tubulo prossimale ove arriva ad alte concentrazioni intracellulari di farmaco che inibiscono il metabolismo enzimatico dei folati: proteinuria e Insufficienza Renale Acuta.

- Il Methotrexate ad alte dosi può causare insufficienza renale acuta attraverso la formazione di cristalli e la precipitazione intratubulare.

- Il Methotrexate può avere fenomeni di bio-accumulo in compartimenti secondari a quello plasmatico, che generano effetti tossici sistemici. Dopo 4-8 settimane di utilizzo, il methotrexate può causare una tossicità a lungo termine sul midollo osseo.

- Ifosfamide: danno sul tubulo prossimale, Diabete insipido nefrogenico.

- Gemcitabina, mitomicina C, bleomicina, Bevacizumab possono causare anemia emolitica microangiopatica e quadri di Insufficienza Renale acuta da sindrome emolitico uremica secondaria.

Enoxaparina e warfarin

- In presenza di una riduzione della funzione renale l'enoxaparina ed altre eparine a basso peso molecolare, specie a dosi terapeutiche, possono andare incontro a bio-accumulo.
- Con enoxaparina, dopo otto giorni di trattamento, anche se la dose è adeguata al VFG, si possono avere complicanze emorragiche, che diventano più probabili ogni giorno che il farmaco continua ad essere somministrato.
- Warfarin: in casi abbastanza rari si può avere una nefropatia acuta da warfarin (o da anticoagulanti) in pazienti eccessivamente anticoagulati (INR >> 3), caratterizzata da insufficienza renale acuta per emorragia glomerulare ed ostruzione tubulare da cilindri ematici.

In conclusione la prescrizione di farmaci e la loro associazione va molto ben calibrata in corso di MRC tenendo conto della eliminazione del farmaco, della sua farmacocinetica e della farmacodinamica, nonché dell'associazione con gli altri farmaci. Evitare l'uso combinato di farmaci potenzialmente nefrotossici

Nel Box 9 vengono riportati i farmaci con una eliminazione dipendente o indipendente dalla funzione renale

Box 9 - Farmaci con eliminazione dipendente o non dipendente dalla funzione renale		
Categoria di farmaco	Dipendenza dalla funzione renale	Non dipendenza dalla funzione renale
Farmaci cardiovascolari	Digossina	Digitossina
Farmaci psicoattivi	Mirtazapina, litio	Amitriptilina, citalopram (metaboliti?) Aloperidolo, Risperidone
Antivirali	Acyclovir	Brivudina
Citostatici	Actinomicina D, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamide, doxorubicina, epirubicina, etoposide, gemcitabina, ifosfamide, bleomicina, capecitabina, irinotecan, melfalan, metotrexate, oxaliplatino, topotecan	Vincristina, trastuzumab, tamoxifene, terazolo, megestrol, pacitaxel, anastrozolo, docetaxel, doxorubicina-peg-lisosomiale, erlotinib, fluoracile, gefitinib, leuprorelina, megestrol, paclitaxel
Analgesici	Morfina (M5-glucuronide), petidina (norpetidina)	Fentanil, levometadone
Antiarritmici	Sotalolo	Amiodarone
Chinolonici	Ciprofloxacina, levofloxacina	Moxifloxacina
Antidiabetici	Glibenclamide, glimepiride Netaglinide, inibitori DDP4 e analoghi GLP1	Gliclazide, pioglitazone, Gliquidone ¹ Linagliptin (ad escrezione epatica)
Anticonvulsivanti	Gabapentin, pregabalin, lamotrigine, levetiracetam	Carbamazepina, fenitoina, valproato
Antipertensivi	Atenololo	Bisoprololo, carvedilolo, metoprololo, propranololo
Antidislipidemic	Fenofibrato, bezafibrato	Simvastatina, niacina
Reumatologici	Metotrexate	Colchicina, idrossiclorochina, leflunomide

¹ l'impiego è controindicato per età > 65 anni, indipendentemente dal filtrato

Bibliografia SCHEDA 4

1. Wu H, Huang J. Drug-Induced Nephrotoxicity: Pathogenic Mechanisms, Biomarkers and Prevention Strategies. *Curr Drug Metab.* 2018; 19:559
2. Dreisbach AW, Lertora JJ. The effect of chronic renal failure on drug metabolism and transport. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008; 4: 1065
3. Whittaker CF et al. Medication Safety Principles and Practice in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 13: 1738

SCHEDA 5

Focus su Diabete e Rene

La nefropatia diabetica, una delle maggiori complicanze del diabete, colpisce circa il 30% dei pazienti con diabete di tipo 1 e il 40% di quelli con diabete di tipo 2; rappresenta la principale causa di insufficienza renale terminale (ESRD) e presenta eterogeneità tale da suggerire l'uso del termine "malattia renale cronica nel diabete" (*diabetic kidney disease, DKD*) per comprendere tutte le forme di danno renale che si osservano nei pazienti diabetici.

In particolare, oltre al classico fenotipo albuminurico, sono emersi due nuovi fenotipi, "l'insufficienza renale non albuminurica" e il "declino renale progressivo", che suggeriscono come la progressione della DKD verso l'ESRD sia nel DT1 che nel DT2 possa avvenire seguendo due vie distinte rappresentate rispettivamente da un incremento dell'albuminuria e da una diminuzione del filtrato glomerulare.

Nella classica via albuminurica, la perdita di eGFR è preceduta e sostanzialmente determinata dallo sviluppo e progressione della microalbuminuria, per cui con la riduzione di quest'ultima ci si può aspettare un significativo rallentamento del declino della funzione renale; nella via non albuminurica la perdita di eGFR è indipendente fin dall'inizio dalla progressione della microalbuminuria e, pertanto, può non beneficiare della sua riduzione

progredendo verso l'ESRD indipendentemente dal fatto che l'albuminuria rimanga stabile, progredisca o regredisca.

Tuttavia, quando presente, l'albuminuria rimane un potente predittore di declino dell'eGFR e un bersaglio della terapia nefroprotettiva, specialmente in caso di alterazione della funzione renale di grado moderato o severo.

La combinazione di diabete e malattia renale cronica è associata ad un aumento di almeno quattro volte nella prevalenza di malattia cardiovascolare e di mortalità. La riduzione della pressione arteriosa con antiipertensivi è centrale nel trattamento del paziente con diabete e malattia renale cronica ed è accreditato quale intervento che ha contribuito alla riduzione nella prevalenza di ESRD nella popolazione diabetica.

TEST di screening

Le attuali linee guida raccomandano di effettuare lo *screening* della DKD sia con il controllo dell'albuminuria che con la valutazione dell'eGFR.

L'albuminuria dovrebbe essere misurata preferibilmente come rapporto albumina-creatinina urinarie in un campione di urine *spot*, in assenza di sintomi e segni di infezioni delle vie urinarie o di altre condizioni interferenti.

Lo screening per la nefropatia diabetica è raccomandato annualmente nei soggetti con diabete tipo 1 e durata di malattia > 5 anni e in tutti i soggetti con diabete tipo 2 al momento della diagnosi di diabete e quindi annualmente.

A causa della variabilità dell'escrezione urinaria di albumina (AER), prima di considerare un soggetto come micro-/macroalbuminurico è necessario riscontrare valori anormali in almeno due su tre test effettuati nell'arco temporale di 6 mesi.

L'attività fisica estrema, le infezioni, la febbre, lo scompenso cardiaco, la grave iperglicemia e la marcata ipertensione possono falsare i valori di AER; in presenza di tali condizioni, è consigliabile rimandare il test di screening. Per i valori di riferimento vedi *Scheda 1, Box 4*.

La necessità di modificare il dosaggio o di sospendere la terapia ipoglicemizzante in base alla funzionalità renale fa sì che questa debba essere regolarmente monitorata nei pazienti con diabete, a intervalli che dipendono dal livello di eGFR, dalla sua stabilità nel tempo oltre che da situazioni intercorrenti come vomito, diarrea e/o disidratazione.

Numerosi bio-marcatore, inclusi l'acido urico, marcatori di infiammazione, specialmente i recettori 1 e 2 del TNF e altri marcatori di danno tubulare sono risultati essere associati al declino dell'eGFR indipendentemente dall'albuminuria e da altre variabili cliniche; gli stessi non rientrano però nello screening di routine.

Terapia ipoglicemizzante nel diabete con malattia renale

La ridotta funzionalità renale determina la necessità di evitare/ridurre il dosaggio/interrompere l'uso di alcuni farmaci. Il rene è, con il fegato, il sito principale di metabolismo ed escrezione dei farmaci; questo implica che i livelli circolanti dei farmaci metabolizzati a livello renale possano aumentare, aumentando il rischio di eventi avversi, inclusa l'ipoglicemia, di per sé già da considerare in caso di MRC in quanto il rene contribuisce alla produzione endogena di glucosio per circa il 30%.

Negli ultimi anni, il trattamento dei pazienti con DT2 e funzione renale ridotta è stato modificato, sia per la rivalutazione delle soglie di GFR per l'uso di alcuni dei vecchi farmaci come la metformina, sia per la disponibilità di nuovi farmaci come gli agonisti recettoriali del glucagon-like peptide 1 (GLP-1), gli inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 (DPP-4) e degli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2) che possono essere usati in sicurezza negli individui con ridotta funzione renale, migliorano gli outcome cardiovascolari e di solito non causano ipoglicemia

Il **trattamento insulinico** con analoghi è sicuro in tutte le categorie di eGFR, sebbene per evitare ipoglicemie possa presentarsi la necessità di ridurre il dosaggio in pazienti con disfunzione renale avanzata, specialmente nel caso si utilizzino insuline umane anziché analoghi.

L'uso dei secretagoghi **sulfoniluree** e **meglitinidi** (o glinidi), che stimolano il rilascio di insulina dalla β -cellula in maniera glucosio-indipendente, dovrebbe sempre essere limitato in pazienti con compromissione renale, sebbene in misura variabile a seconda del composto specifico.

- La **glibenclamide** dovrebbe **essere evitata** in pazienti con qualsiasi grado di disfunzione renale per la lunga durata d'azione e per la escrezione renale di metaboliti attivi derivati dal metabolismo epatico del farmaco. Ugualmente dovrebbe essere evitata la **glimepiride**.
- La **gliclazide** e la **glipizide**, da utilizzare con cautela, non sono controindicate nei pazienti con disfunzione renale poiché sono metabolizzate nel fegato ed escrete come metaboliti inattivi; la glipizide dovrebbe essere iniziata prudentemente alla dose massima di 2.5 mg/die in pazienti con eGFR ridotto.
- La **repaglinide** non è controindicata in caso di MRC ma richiede particolare attenzione e riduzione del dosaggio per il suo rischio ipoglicemico, tenendo conto che al momento non esistono studi clinici di safety nei pazienti con ridotta funzione renale.

Insulino-sensibilizzanti e inibitori dell' α -glucosidasi

La **metformina** è il farmaco di prima linea per il trattamento del DT2, è escreta immodificata nelle urine e le sue concentrazioni plasmatiche aumentano nei pazienti con disfunzione renale, di conseguenza, è controindicata in questi soggetti, sebbene la soglia di eGFR per la sua assunzione sia stata abbassata a 30 ml/min/1.73 m².

Inoltre, la metformina dovrebbe essere usata a dosaggio ridotto (di circa il 50%) o non dovrebbe essere iniziata in pazienti con eGFR 30-45 ml/min/1,73 m², mentre nessun aggiustamento di dose è richiesto per un eGFR >45 ml/min/1,73 m². L'acidosi lattica è una complicanza rara della metformina ed è ancora più rara quando la dose è ridotta (500 mg 2 volte al dì) (Inzucchi SE et al 2014).

In base ai risultati di studi clinici attualmente in corso, soglie di eGFR ancora meno stringenti potrebbero essere raccomandate per preparazioni di metformina a rilascio ritardato.

Particolari ulteriori attenzioni sono da porsi in presenza di insufficienza respiratoria o cardiocircolatoria, in caso di grave anemia e di epatopatie avanzate, per il rischio di acidosi lattica.

Il **pioglitazone** è metabolizzato interamente dal fegato e, pertanto, non è necessario alcun aggiustamento di dose in base al livello di eGFR; è raccomandata però cautela nei pazienti con disfunzione renale avanzata per l'aumentato rischio di ritenzione idrica, anemia, scompenso cardiaco e fragilità ossea.

L'**acarbosio**, inibitore dell' α -glucosidasi dovrebbe essere evitato in soggetti con un eGFR <30 ml/min/1,73 m²

Incretino-mimetici

I **DPP4 inibitori** e gli **agonisti recettoriali del GLP-1** stimolano la secrezione insulinica ed inibiscono quella di glucagone in maniera glucosio-dipendente, così da ridurre i livelli di glucosio senza causare ipoglicemia

Tutti i **DPP-4 inibitori** sono metabolizzati dal fegato, sebbene in misura differente, e sono escreti per via renale, ad eccezione del linagliptin. Tutti i DPP-4 inibitori possono essere utilizzati in sicurezza nei pazienti con disfunzione renale e, ad eccezione del saxagliptin, anche in quelli in dialisi;

per il linagliptin non vi è necessità di alcun aggiustamento di dose; il dosaggio di sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, e alogliptin deve essere titolato in base al livello di eGFR.

L'eccellente profilo di sicurezza di questi farmaci, incluso il rischio estremamente basso di ipoglicemia, ne fa la principale opzione per il trattamento dei pazienti anziani con ridotta funzione renale e squilibrio metabolico di lieve o moderata entità che non richiedono una specifica protezione cardiovascolare.

Gli agonisti del GLP1 rappresentano un'alternativa efficace e sicura all'insulina o, in combinazione con l'insulina basale, allo schema insulinico *basal-bolus*, non causano di solito ipoglicemia, tranne quando associati a insulina e/o secretagoghi.

Possono rappresentare il trattamento di prima linea nei pazienti obesi e in quelli con malattia cardiovascolare aterosclerotica in virtù dei loro effetti benefici sugli outcomes cardiovascolari; gli stessi studi di outcomes cardiovascolari hanno dimostrato che gli agonisti recettoriali del GLP-1 garantiscono anche protezione renale, aprendo così promettenti prospettive per la prevenzione e il trattamento della DKD almeno per quanto riguarda la ridotta progressione dell'albuminuria.

Tra gli **agonisti recettoriali del GLP-1, exenatide e lixisenatide** sono escreti per via renale e, di conseguenza, dovrebbero essere evitati se il eGFR è <30 ml/min/1,73 m²; **liraglutide, dulaglutide e semaglutide** possono essere usati fino ad un eGFR di 15 ml/min/1,73 m², mentre non vi è sufficiente esperienza in caso di valori di eGFR più bassi.

Al fine di assicurare protezione renale, possono essere usati nei pazienti con albuminuria e eGFR <60 o 45 ml/min/1,73 m² come alternativa agli inibitori del SGLT2.

SGLT2 inibitori

Gli SGLT2 inibitori agiscono a livello renale inibendo il riassorbimento di glucosio e sodio nel tubulo prossimale determinando glicosuria, diuresi osmotica e, almeno inizialmente, natriuresi con conseguente perdita di peso, deplezione di volume e riduzione della pressione arteriosa. Gli SGLT2 inibitori possono essere utilizzati per ridurre il fabbisogno insulinico e il rischio di ipoglicemia nei pazienti insulino-trattati; sono inoltre indicati in pazienti obesi e rappresentano un trattamento di prima scelta in quelli con malattia cardiovascolare aterosclerotica, scompenso cardiaco e/o DKD, a condizione che l'eGFR sia adeguato.

Il riassorbimento di glucosio a livello del tubulo prossimale è correlato linearmente con i livelli di glucosio ematico e con la quantità di glucosio filtrato dal glomerulo per cui non causano di norma ipoglicemia.

Tra gli eventi avversi sono segnalati infezioni genitali e urinarie generalmente lievi, più frequenti nel sesso femminile e nei soggetti con pregresse infezioni genitali, sintomi di deplezione di volume e chetoacidosi euglicemica soprattutto nei soggetti con diabete tipo 1.

Di solito l'effetto di riduzione della glicemia è insufficiente in individui con eGFR ridotto per cui gli SGLT2 inibitori non dovrebbero essere iniziati con un filtrato <60 o 45 ml·min⁻¹·1.73 m⁻² anche se recenti studi fanno ipotizzare che gli attuali limiti possano essere riconsiderati in futuro; attualmente la dose di **empagliflozin** e **canagliflozin** dovrebbe essere ridotta a 10 e 100 mg/die, rispettivamente, se l'eGFR è tra 45 e 59 ml/min/1.73 m².

Altri effetti degli SGLT2 inibitori: nel primo trial di outcome cardiovascolare, lo studio EMPAREG-OUTCOME con empagliflozin, si è osservata una riduzione significativa dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori rispetto al placebo; inoltre, si è registrata una ampia riduzione della mortalità cardiovascolare e della mortalità totale, oltre ad una diminuzione marcata dell'incidenza di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (Zinman B et al., 2015). Le analisi dei dati derivanti dagli studi EMPAREG-OUTCOME e CANVAS mostrano un potenziale effetto protettivo nei confronti della nefropatia (Wanner C. et al., 2016; Neal B. et al., 2017), prevenendo efficacemente sia la progressione della microalbuminuria (come dimostrato anche per gli agonisti recettoriali del GLP-1) che la riduzione del filtrato glomerulare. Lo studio CREDENCE (Perkovic V. et al, NEJM 2019), ha valutato l'efficacia e la sicurezza di canagliflozin rispetto al placebo in aggiunta alla terapia renale standard, nella prevenzione di esiti renali e cardiovascolari clinicamente importanti in pazienti con diabete di tipo 2 e malattia renale accertata. Questi dati indicano che gli inibitori di SGLT2 potrebbero avere un rilevante effetto nefroprotettivo anche indipendentemente dal miglioramento del controllo glicemico.

Raccomandazioni generali

- Tutti gli individui con nefropatia diabetica devono essere considerati ad elevato rischio di eventi cardiovascolari e dovrebbero essere trattati per ridurre tale rischio attraverso un intervento mirato a correggere tutti i fattori di rischio. I A
- Tutti i pazienti con nefropatia diabetica e funzione renale conservata, dovrebbero essere tratti con inb SGLT2 IB
- In caso di funzione renale compromessa e storia di malattia CV, dovrebbe essere considerata la terapia con agonisti recettore GLP1 IB
- Ottimizzare il compenso glicemico per ridurre il rischio e/o rallentare la progressione della nefropatia. I A
- Ottimizzare il controllo pressorio per ridurre il rischio e/o rallentare la progressione della nefropatia. I A
- Ottimizzare il controllo degli altri fattori di rischio (lipidi, fumo) per rallentare la progressione della nefropatia. I B
- Nei pazienti con nefropatia conclamata l'apporto proteico con la dieta dovrebbe essere pari a 0,8 g/kg/die. Un'ulteriore riduzione (0,6-0,8 g/kg/die) può essere utile nel rallentare il declino del filtrato glomerulare (GFR) in pazienti che mostrano una tendenza alla progressione del danno nonostante l'ottimizzazione del controllo glicemico e pressorio e l'uso di ACE-inibitori e/o ARB. III B
- Nei pazienti in terapia dialitica deve essere considerato un apporto proteico superiore. I A

Screening e stadiazione

- Eseguire annualmente un test per valutare l'escrezione renale di albumina ed escludere la presenza di microalbuminuria: nei soggetti con diabete tipo 1 con durata maggiore di 5 anni, in tutti i casi di diabete tipo 2 iniziando alla diagnosi di diabete e nelle donne con diabete in gravidanza. VI B
- La creatinina sierica dovrebbe essere misurata annualmente in tutti gli adulti con diabete indipendentemente dal grado d'escrezione urinaria di albumina. La creatinina sierica da sola non dovrebbe essere usata come misura della funzionalità renale, ma piuttosto essere utilizzata per stimare la velocità di filtrazione glomerulare per eseguire una stadiazione della malattia. VI B
- La valutazione della velocità di filtrazione glomerulare va eseguita almeno una volta l'anno nei pazienti normoalbuminurici, più spesso nei pazienti microalbuminurici o portatori di nefropatia conclamata. VI B
- Dosaggio della albuminuria e stima del filtrato glomerulare dovrebbero essere integrati nello screening, diagnosi e monitoraggio dei soggetti con nefropatia diabetica; questo perché una quota rilevante di pazienti con diabete tipo 2 va incontro a malattia renale cronica pur rimanendo normoalbuminurico. IV A

Tab.1 di SCHEDA 5: Terapia non insulinica nel diabete tipo 2 in rapporto alla funzionalità renale (Standard italiani per la cura del Diabete Mellito, 2018)

cVFG fino a (mL/min x1,73m ²)	90	80	70	60	50	40	30	20	15	dialisi
Metformina	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Acarbosio^a	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso	Rosso	Rosso
Gliptine										
Sitagliptin	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo
Vitagliptin	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo
Saxagliptin ^b	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso
Linagliptin	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Alogliptin	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo
GLP1 agonisti										
Exenatide	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Exenatide LAR	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Liraglutide ^b	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso
Lixisenatide	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso	Rosso	Rosso
Dulaglutide ^b	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso
Sulfoniluree										
Glibenclamide	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Gliclazide	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Glimipiride	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Repaglinide	Verde	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso
Pioglitazone	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso
Glifozine										
Dapaglifozin	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso
Empaglifozin ^c	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso
Canaglifozin ^c	Verde	Verde	Verde	Verde	Giallo	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso

Verde: utilizzabile senza aggiustamenti di dose. **Giallo:** utilizzabile con cautela e/o aggiustando le dosi. **Rosso:** controindicato.

^aUtilizzabile per cVFG fino a 25 mL/min x 1,73m². ^bUtilizzabile per cVFG fino a 15 mL/min x 1,73m².

^cIniziare la terapia, senza necessità di aggiustamenti di dose, se cVFG supera 60 mL/min x 1,73m²; se durante la terapia il cVFG scende al di sotto di 45 mL/min x 1,73 m², sospendere il farmaco

Per ulteriori approfondimenti sugli effetti renali e cardiovascolari delle principali classi di farmaci antidiabetici si rimanda a al capitolo 9 "Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: standard of medical care in diabetes. Diabetes Care 2019; 42 (Suppl. 1): S90–S102 e Pugliese G et al. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on "The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function. J Nephrol. 2019 Oct 2. doi: 10.1007/s40620-019-00650-x

Bibliografia SCHEDA 5

1. Inzucchi SE. et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. JAMA 2014; 312: 2668-2675
2. Zinman B. et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015; 373: 2117
3. Wanner C. et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Jul 28;375: 323
4. Neal B, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017; 377: 2099

5. Perkovic V, et al; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019; 380: 295
6. Standard italiani per la cura del diabete mellito, 2018
7. Standard of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2019; 42 (Suppl. 1)
8. Pugliese G, et al. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on "The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function. *J Nephrol.* 2019 Oct 2. doi: 10.1007/s40620-019-00650-x

SCHEDA 6

Precauzioni nell'utilizzo dei mezzi di contrasto nei pazienti con MRC

Una trattazione completa della prevenzione del danno renale acuto da mezzo di contrasto esula dagli obiettivi del presente documento e per informazioni più dettagliate si rimanda alle Linee Guida specifiche, tenendo conto che negli ultimi anni molte raccomandazioni sono state modificate alla luce di nuove evidenze. Inoltre qui si farà riferimento a pazienti gestiti prevalentemente in un setting ambulatoriale e ad esami in elezione.

Definizione di danno Renale Acuto da Mezzo di Contrasto:

Aumento della creatinina sierica $>0,3$ mg/dL o un incremento di 1,5 volte rispetto al valore al baseline nelle 48-72 hr dopo la somministrazione del mezzo di contrasto [Van der Molen AJ, Part 1].

Nei pazienti con MRC accertata e con $cVFG < 60$ ml/min limitare, per quanto possibile, le indagini che richiedono la somministrazione del mezzo di contrasto (mdc) e privilegiare esami radiologici alternativi. I fattori di rischio predisponenti un danno renale acuto da mdc sono rappresentati dalla presenza di:

- $cVFG < 60$ ml/min/ 1.73 m² prima della somministrazione **intra-arteriosa** del mezzo di contrasto²
- $cVFG < 45$ ml/min/ 1.73 m² prima della somministrazione **endovenosa** del mezzo di contrasto²

specialmente se la riduzione del VFG si associa a:

- nefropatia diabetica
- disidratazione
- scompenso cardiaco congestizio (NYHA 3-4) e bassa frazione di eiezione del ventricolo sinistro
- recente infarto del miocardio (<24 h)
- ipotensione periprocedurale
- basso ematocrito
- età > 70 anni
- contemporanea assunzione di farmaci nefrotossici

²La Valutazione del $cVFG$ non deve essere antecedente a 3 mesi prima

Box 10 - Comportamenti pratici per pazienti che devono eseguire esame con mezzo di contrasto in elezione

Identificare i pazienti che necessitano di ulteriore valutazione della funzione renale prima della somministrazione del mezzo di contrasto; misurare la creatinina 7 gg prima dell'esame:

- Pazienti con $cVFG < 60$ ml/min/ 1.73 m² già noto
- Pazienti nei quali il mezzo di contrasto sarà iniettato per via arteriosa
- Età > 70 anni
- Pazienti che presentano una storia clinica di:
 - Nefropatie
 - Interventi chirurgici a carico dei reni
 - Proteinuria
 - Diabete mellito
 - Ipertensione
 - Gotta
 - Recente assunzione di farmaci nefrotossici, in particolare in pazienti che effettuano chemioterapia con cisplatino

Non esiste alcuna controindicazione assoluta al MdC qualora l'esame sia realmente necessario: la valutazione rischio-beneficio deve essere effettuata di comune accordo fra medico richiedente, medico esecutore e paziente.

In caso di $e-GFR < 30$ ml/min è necessario ripetere il dosaggio della $e-GFR$ a 48/72 ore dopo l'infusione **(il**

medico prescrittore - MMG o specialista - contestualmente alla richiesta dell'esame deve preparare l'impegnativa per la e-GFR).

Misure per la prevenzione del danno renale acuto da mezzo di contrasto

Le misure descritte fanno innanzitutto riferimento ad un paziente ambulatoriale in cui si mettono in atto strategie che privilegiano l'assunzione orale di liquidi e farmaci. Vengono anche proposte misure per una somministrazione endovenosa, che dovrà essere concordata ed applicata per particolari situazioni e/o in contesti assistenziali che prevedano la possibilità di terapia ev.

Box 11 - Misure per la prevenzione del danno renale acuto da mezzo di contrasto	
1) Idratazione:	
<u>per os:</u>	anche se gli studi sull'idratazione per os sono numericamente meno consistenti, tuttavia, nei pazienti con MRC stadio 2 e 3 l'idratazione per via orale è risultata ugualmente efficace all'idratazione ev. L'idratazione deve essere iniziata 6 hr prima e continuare per altre 6-8 hr dopo l'esecuzione dell'esame
<u>per via ev:</u>	l'espansione di volume con soluzione salina o con soluzione salina + bicarbonato e.v è una misura efficace per ridurre la comparsa di danno renale acuto. Sono presenti in Letteratura schemi differenti circa la quantità di volume e tempistica di infusione. E' utile attenersi ai protocolli locali presenti nelle varie aziende sanitarie. Un corretto regime di idratazione per via endovenosa è 1.0-1.5 ml/kg di peso corporeo per ora di soluzione salina isotonica, per almeno 6 ore prima e dopo la procedura diagnostica. Un protocollo alternativo è la somministrazione per via endovenosa di bicarbonato di sodio (154 mEq/l in glucosata al 5%), 3 ml/kg/h per 1 ora prima della somministrazione del mezzo di contrasto e 1 ml/kg/h per 6 ore dopo. Soluzione salina e soluzione con Sodio bicarbonato hanno pari efficacia di prevenzione
N.B: Nei pazienti con insufficienza cardiaca severa (NYHA classe 3-4) o nei pazienti con MRC avanzata il volume dell'idratazione deve essere individualizzato come quantità, durata e tipo di soluzioni da infondere con il Nefrologo o il Cardiologo di riferimento.	
2) Farmaci potenzialmente nefroprotettori:	
Le Linee guida ESUR 2018 non raccomandano, per la prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto, l'uso routinario di N-acetyl-cisteina, alte dosi di statine o vitamina C con finalità anti-ossidanti, così come non vi sono sufficienti evidenze per l'impiego di nebulololo, fenoldopam, iloprost.	
3) Sospensione di farmaci nefrotossici:	
- <u>Farmaci nefrotossici, in particolare anti-infiammatori non steroidei (FANS):</u> I soggetti affetti da MRC generalmente non dovrebbero assumere o comunque fare un uso molto limitato di FANS. In caso di esami con mezzo di contrasto, i FANS devono essere preventivamente interrotti almeno 2 giorni prima	
- <u>Antineoplastici:</u> ci deve essere un intervallo di almeno 7 giorni tra il termine di una chemioterapia (specialmente se contenente derivati del platino) e l'esecuzione di un esame con Mdc	
- <u>Farmaci bloccanti il SRAA (ACE-I e ARBs):</u> le evidenze a favore di una interruzione preventiva dei ACE-I e ARBs non sono univoche. Secondo le ultime LG ESUR non dovrebbero essere interrotti prima dell'esame (livello di evidenza B) [van der Molen].	
- <u>Diuretici:</u> devono essere sospesi il giorno dell'esame ed il giorno precedente se le condizioni cliniche del paziente lo permettono.	
- <u>Antibiotici nefrotossici (amino glucosidi, vancomicina):</u> dovrebbero essere sospesi 2 giorni prima del Mdc	
- <u>Immunosoppressori:</u> tra i farmaci di tale categoria in grado di provocare una tossicità renale i più pericolosi sono gli Inibitori delle Calcineurine (ciclosporina e tacrolimus) impiegati soprattutto nei pazienti portatori di trapianto d'organo. Essendo tali farmaci fondamentali per la prevenzione del	

<p>rigetto del trapianto d'organo e quindi per la sua sopravvivenza, in caso di esame con MdC non se ne consiglia né la sospensione né la riduzione posologica ma un accurato e stretto monitoraggio clinico e laboratoristico</p>
<p>4) Pazienti diabetici in terapia con metformina:</p>
<p>a- MEZZI DI CONTRASTO IODATO</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti con $cVFG \geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (CKD 1 e 2) → possono continuare ad assumere metformina
<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti con $cVFG 30\text{-}59 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (CKD 3): <ul style="list-style-type: none"> a. pazienti con $cVFG \geq 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$ in cui il mezzo di contrasto viene somministrato per via venosa → possono continuare ad assumere metformina b. pazienti con $cVFG \geq 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$ in cui il mezzo di contrasto viene somministrato per via arteriosa → sospendere la metformina 48 hr prima dell'esame e riprenderla dopo 48 hr, se la creatinina resta invariata c. pazienti con $cVFG$ tra 30 e 44 ml/min/1.73m^2 nei quali il mezzo di contrasto viene somministrato per via venosa → devono interrompere l'assunzione di metformina 48 ore prima dell'esame contrastografico e riprenderla 48 ore dopo se la funzionalità renale non si è deteriorata
<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti con $cVFG < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (CKD 4 e 5), o con patologie intercorrenti che determinano una riduzione della funzionalità epatica o ipossia → la metformina non è nefrotossica ma, in caso di severa insufficienza renale ($e\text{-GFR} < 30 \text{ ml/min}$), si può accumulare e determinare acidosi lattica e deve essere sospesa il giorno stesso dell'infusione del MdC; riprendere il farmaco solo dopo 48/72 ore e solo se la funzione renale rimane stabile (ripetere la $e\text{-GFR}$).
<p>b- MEZZI DI CONTRASTO A BASE DI GADOLINIO</p>
<p>Non sono necessarie precauzioni particolari se mezzi di contrasto a base di gadolinio sono somministrati a pazienti diabetici in terapia con metformina.</p>

I principali provvedimenti profilattici per ridurre in generale il rischio di Insufficienza Renale acuta indotta da MdC sono:

- Evitare la ripetizione del MdC entro 72 ore, se non assolutamente indispensabile
- Utilizzare il minor volume di MdC possibile.

Cosa fare DOPO l'esame contrastografico:

- Continuare l'idratazione nei casi in cui è appropriata
- Nei pazienti a rischio più elevato ricontrollare la creatinina a 48-72 hr

Emodialisi e mezzi di contrasto

Tutti i mezzi di contrasto, iodati e a base di gadolinio, possono essere eliminati dal circolo sanguigno attraverso l'emodialisi o la dialisi peritoneale. Ciò nonostante, non vi sono evidenze che l'emodialisi abbia un'azione protettiva nei confronti della nefropatia indotta da mezzi di contrasto o della Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF) nei pazienti con insufficienza renale. In tutti i pazienti va evitato il sovradosaggio e il sovraccarico osmotico e di liquidi.

MEZZI DI CONTRASTO PER RISONANZA MAGNETICA A BASE DI GADOLINIO

– Reazioni avverse renali e mezzi di contrasto a base di gadolinio

Il rischio di nefrotossicità è molto basso quando i mezzi di contrasto a base di Gadolinio sono usati in dosi corrette. In pazienti con insufficienza renale occorre fare riferimento alle linee guida ESUR.

Nei pazienti con ridotta funzionalità renale i mezzi di contrasto a base di Gadolinio (in particolare se usati ripetutamente) possono raramente provocare la fibrosi sistemica nefrogenica (NSF)

Diagnosi di NSF

Una diagnosi NSF deve essere effettuata solo se i criteri clinici e istopatologici del registro Yale NSF sono soddisfatti (J Am Acad Dermatol 2011; 65: 1095-1106). L'associazione tra fibrosi sistemica nefrogenica e agenti di contrasto a base di gadolinio è stata riconosciuta nel 2006.

L'esordio può essere dal giorno dell'esposizione fino ai 2-3 mesi successivi. Raramente, può verificarsi anni dopo l'esposizione.

I primi cambiamenti sono dolore, prurito e gonfiore ed eritema della pelle, che di solito iniziano dagli arti inferiori.

I cambiamenti successivi includono l'ispessimento fibrotico della pelle con interessamento dei tessuti sottocutanei e le contratture degli arti. La Fibrosi inoltre può coinvolgere organi interni, quali ad esempio: muscolo, diaframma, cuore, fegato, polmoni.

N.B. La NFS può provocare la morte del paziente se il coinvolgimento degli organi interni è grave.

Fattori di rischio di sviluppare NSF

- Correlati al Paziente:

- ✓ ridotta funzionalità renale, in particolare se la e-GFR < 15 ml / min / 1,73 m².
- ✓ pazienti in dialisi.

- Correlati al MdC:

la Gadodiamide è stata riconosciuta responsabile della maggior parte dei casi segnalati di NSF.

La NSF si è verificata anche dopo l'iniezione di gadopentetato dimeglumina e gadoversetamide.

Il rischio aumenta con l'aumentare della dose del MdC, ma l'NSF può verificarsi dopo una singola dose.

L'incidenza stimata in pazienti con insufficienza renale grave è del 3-18% dopo gadodiamide e del 0,1-1% dopo gadopentetato dimeglumina.

Una recente survey ha dimostrato che l'acido gadoterico somministrato ai pazienti con insufficienza renale non provoca un incremento di eventi avversi, intesi come comparsa di NSF e/o di Insufficienza renale acuta

Raccomandazioni per tutti i pazienti

- Non deve essere rifiutato ad un paziente un esame RM con MdC che abbia giustificazione clinica.
- In tutti i pazienti dovrebbe essere utilizzata la dose più bassa di MdC necessaria al risultato diagnostico.

Bibliografia SCHEDA 6

1. Mehran R. et al. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. N Engl J Med 2019; 380: 2146
2. Nyman U. et al. on behalf of the Contrast Media Committee of the Swedish Society of Uroradiology and in collaboration with the Swedish Society of Nephrology (GS) and the Swedish Society of Diabetology (AF) Preventing contrast medium-induced acute kidney injury. Side-by-side comparison of Swedish-ESUR guidelines. European Radiology 2018; 28: 5384
3. van der Molen AJ et al. Post-contrast acute kidney injury - **Part 1**: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors: Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. European Radiology 2018; 28: 2845
4. Van der Molen AJ, et al. Post- contrast acute kidney injury. **Part 2**: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patient taking metformin and chronic dialysis patients. Recommendations for updates ESUR contrast medium safety committee guidelines. European Radiology 2018; 28: 2856
5. Bahrainwala JZ, et al. Use of radiocontrast agents in CKD and ESRD. Semin Dial. 2017;30: 290
6. Nephrogenic systemic fibrosis: clinicopathological definition J Am Acad Dermatol 2011; 65: 1095-1106

7. Wagner B et al, Pathophysiology of gadolinium-associated systemic fibrosis *Am J Physiol Renal Physiol* 2016
8. Thomsen HS, Morcos SK, Almén T, Bellin M-F, Bertolotto M, Bongartz G, Clement O, Leander P, Heinz-Peer G, Reimer P, Stacul F, Webb JAW, van der Molen A. Nephrogenic Systemic Fibrosis and Gadolinium-based Contrast Media: Updated ESUR Contrast Medium Safety Committee Guidelines. *Eur Radiol* 2013; 23: 307-318
9. ESUR Contrast Media Safety Committee (Thomsen HS). ESUR guideline: gadolinium-based contrast media and nephrogenic systemic fibrosis. *Eur Radiol* 2007; 17: 2692-2696.
10. Young LK, et al. Absence of potential gadolinium toxicity symptoms following 22,897 gadoteric acid (Dotarem®) examinations, including 3,209 performed on renally insufficient individuals. *European Radiology* (2019) 29:1922–1930