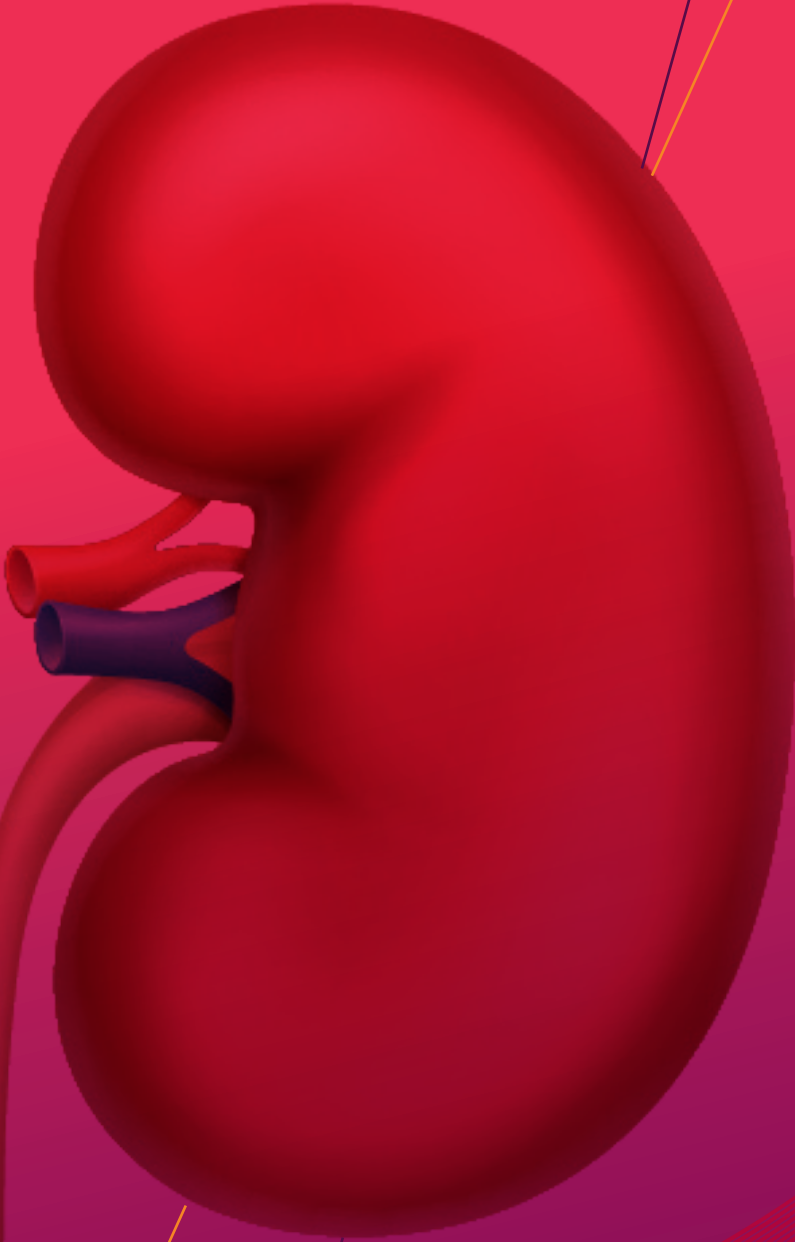




VADE MECUM

per la gestione della
malattia renale cronica
nella persona con **diabete**

Introduzione

G. Pugliese

3

Sospetto di malattia renale non diabetica

P. Fioretto

4

Progressione della malattia renale cronica

M. Provenzano, G. Pugliese

8

Anemia

L. De Nicola

12

Iperpotassiemia

S. Bianchi

16

Alterazioni del ricambio minerale

C. Esposito

20

Farmaci anti-infiammatori non steroidei

A. Solini

24

Bloccanti del sistema renina-angiotensina nella malattia renale cronica avanzata

R. Trevisan

28

Mezzi di contrasto iodati

G. Penno, M. Garofolo

32

Nuovi farmaci per la nefroprotezione

M. Vitale

36

Abbreviazioni

ACE = Angiotensin-Converting Enzyme, enzima di conversione dell'angiotensina;
ACR = Albumin-to-Creatinine Ratio, rapporto albuminuria:creatinuria;
ADA = American Diabetes Association;
AER = Albumin Excretion Rate, escrezione urinaria di albumina;
AKI = Acute Kidney Injury, insufficienza renale acuta;
ARB = Angiotensin II-Receptor Blockers, antagonisti dei recettori dell'angiotensina II;
BMD = bone mineral density, densità minerale ossea;
Ca = calcio;
CA-AKI = contrast-associated AKI, AKI associata a MDC;
CI-AKI = contrast-induced AKI, AKI indotta da MDC;
CKD = Chronic Kidney Disease, malattia renale cronica;
CKD-BMD = CKD - Mineral and Bone Disorder;
CKD-EPI = CKD-Epidemiology Collaboration;
COXIB = inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi 2;
CV = cardiovascolare;
eGFR = estimated GFR, GFR stimato;
ESA = Erythropoiesis-Stimulating Agents, agenti stimolanti l'eritropoiesi;
ESRD = End-Stage Renal Disease, insufficienza renale terminale;
FANS = farmaci anti-infiammatori non steroidei;
FCM = ferro carbossimaltosoio;
FGF = fibroblast growth factor;
GFR = Glomerular Filtration Rate, velocità di filtrazione glomerulare;
GIP = Gastric Inhibitory Polypeptide;

GLP-1 = Glucagon-Like Peptide-1;
Hb = emoglobina;
HIF = Hypoxia-Inducible Factor, fattore inducibile da ipossia;
K = potassio;
KDIGO = Kidney Disease Improving Global Outcomes;
KDOQI = Kidney Disease Outcomes Quality Initiative;
KFRE = Kidney Failure Risk Equation;
MACE = Major Adverse Cardiovascular Events, eventi avversi CV maggiori;
MDC = mezzi di contrasto iodati;
ND = nefropatia diabetica;
NDRD = Non-Diabetic Renal Disease, nefropatia non diabetica;
NNH = Number Needed to Harm;
P = fosforo;
PC-AKI = post-contrast, AKI post-MDC;
PCR = Protein-to-Creatinine Ratio, rapporto proteinuria:creatinuria;
PER = Protein Excretion Rate, escrezione urinaria di proteine;
RAAS = Renin-Angiotensin-Aldosterone System, sistema renina-angiotensina-aldosterone;
RAS = Renin-Angiotensin System, sistema renina-angiotensina;
RASi = inibitori del RAS;
SGLT-2 = Sodium-Glucose Cotransporter-2;
SID = Società Italiana di Diabetologia;
SIN = Società Italiana di Nefrologia;
TSAT = Transferrin Saturation, saturazione della transferrina.

Giuseppe Pugliese Università di Roma “La Sapienza”

La malattia renale cronica (*Chronic Kidney Disease*, CKD), ovvero la progressiva riduzione della funzione renale fino all'insufficienza renale terminale (*End-Stage Renal Disease*, ESRD) che richiede terapia sostitutiva con dialisi o trapianto, è una delle complicanze più frequenti e temibili del diabete mellito. Quest'ultimo rappresenta attualmente la principale causa di ESRD nel mondo, con punte che sfiorano o superano il 50% in alcuni paesi, soprattutto americani e asiatici; in Italia, i casi attribuiti al diabete sono invece inferiori al 20%, ma sono altrettanto numerosi quelli senza una causa conosciuta.

Per la complicanza renale del diabete è stato storicamente utilizzato il termine di nefropatia diabetica (ND), in analogia con le altre complicanze cosiddette microvascolari della malattia come la retinopatia e la neuropatia. Tuttavia, oggi si preferisce utilizzare il termine di CKD nel paziente diabetico, vista l'eterogeneità clinica e anatomica del coinvolgimento renale, soprattutto nel diabete di tipo 2, ma anche la possibilità che la CKD si sostenuta da una nefropatia non diabetica (*Non-Diabetic Renal Disease*, NDRD).

Indipendentemente dalla causa, la CKD è una condizione classicamente silente, almeno fino alle fasi avanzate, quando iniziano a manifestarsi sintomi e segni riferibili alla perdita delle principali funzioni dei reni, quali la stimolazione dell'eritropoiesi e il mantenimento dell'equilibrio idro-elettrolitico e del ricambio minerale, alterazioni che spesso assumono delle caratteristiche peculiari nella persona con diabete. Sebbene la presenza di queste manifestazioni imponga l'intervento dello specialista nefrologo per approfondire la diagnosi, istituire il trattamento ed eventualmente preparare il paziente alla terapia sostitutiva, al diabetologo è demandato un ruolo fondamentale nella gestione della CKD nel paziente diabetico. Innanzitutto, la possibilità di seguire il paziente nel tempo, spesso fin dalla diagnosi di diabete, fa sì che sia il diabetologo ad essere responsabile dello *screening* di questa, così come di altre complicanze, così da identificare eventuali alterazioni iniziali ed intervenire con i trattamenti efficaci oggi disponibili ben prima di arrivare alle fasi avanzate in cui la CKD si manifesta clinicamente ed è destinata a progredire verso l'ESRD. Inoltre, il diabetologo ha il compito di seguire nel tempo la progressione della CKD, monitorando l'andamento dei parametri di funzione renale e ricercando l'eventuale comparsa di anemia e squilibri idro-elettrolitici e del ricambio minerale, in modo tale da riferire tempestivamente il paziente al nefrologo. In ogni caso è importante che il diabetologo stabilisca una proficua relazione con il nefrologo durante tutta la storia naturale della CKD nella persona con diabete, così da giungere ad una gestione condivisa di questa complicanza, al fine di ottimizzare il trattamento ed assumere decisioni appropriare riguardo a svariati aspetti che possono impattare sulla progressione verso l'ESRD, tra cui l'impiego di mezzi di contrasto iodati (MDC) e di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) o bloccanti del sistema renina-angiotensina (*Renin-Angiotensin System*, RAS).

Questo vademecum ha lo scopo di fornire al diabetologo informazioni succinte e aggiornate secondo le attuali linee guida relativamente alla diagnosi, al *follow-up*, e al trattamento della CKD e delle manifestazioni cliniche ad essa associate, così da supportarlo nel compito di gestire in maniera appropriata e puntuale questa complicanza del diabete e di instaurare un efficace rapporto di collaborazione con il nefrologo. A tal fine, il vademecum affronta tutte le principali problematiche della CKD nella persona con diabete avvalendosi del contributo di alcuni tra i diabetologi e nefrologi più esperti nel campo, nella speranza che possa essere di reale ausilio nella pratica clinica quotidiana.

Sospetto di malattia renale non diabetica

Paola Fioretto Università di Padova

Il primo quesito che ci si deve porre di fronte ad un paziente con diabete e CKD è se si tratti di una ND o di una NDRD. Spesso, nella pratica clinica, una persona con diabete che presenti alterazioni della funzione renale e/o albuminuria viene superficialmente etichettata come affetta da ND, laddove in assenza di biopsia renale si dovrebbe genericamente parlare di CKD in paziente diabetico. Data la non specificità delle manifestazioni cliniche e biochimiche, soltanto il riscontro bioptico di alterazioni tipiche del diabete consente infatti di utilizzare il termine ND, per cui la biopsia renale rappresenta un elemento imprescindibile, assumendo un ruolo di assoluto rilievo dal punto di vista diagnostico-terapeutico e quindi prognostico [1].

Nefropatia diabetica

La classica ND comprende l'insieme delle manifestazioni del danno renale secondario al diabete mellito e rappresenta una complicanza d'organo strettamente associata alle alterazioni metaboliche proprie della malattia diabetica, oltre che ad un importante *background* genetico. Tuttavia, le principali manifestazioni clinico-laboratoristiche della ND (albuminuria/proteinuria, graduale declino della funzione renale, ipertensione arteriosa) sono sovrapponibili a quelle di molte altre patologie renali primitive e secondarie, anche se sono spesso concomitanti ad altre manifestazioni di danno microvascolare, quali la retinopatia e la neuropatia diabetica. Le alterazioni strutturali renali sono invece tipiche della ND e coinvolgono prevalentemente i glomeruli, con ispessimento della membrana glomerulare, espansione del mesangio e perdita di podociti [2]. La classificazione morfologica della ND proposta dalla *Renal Pathology Society* descrive 4 classi di danno a livello glomerulare, ma allo stesso tempo attribuisce uno score alle lesioni dei comparti tubulo-interstiziale e vascolare, che generalmente si sviluppano in presenza di glomerulopatia diabetica avanzata [4]. Questo quadro istologico è di comune riscontro nel diabete di tipo 1, mentre nel diabete di tipo 2 vi è estrema eterogeneità. Infatti, studi condotti su biopsie renali eseguite a fini di ricerca hanno dimostrato la frequente presenza di alterazioni tubulo-interstiziali e/o vascolari avanzate associate ad alterazioni glomerulari minime o assenti (quadri atipici di ND) [2, 3]. Questa eterogeneità strutturale ha un importante significato in termini prognostici, in quanto i pazienti con la classica glomerulopatia diabetica mostrano un più rapido declino della velocità di filtrazione glomerulare (*Glomerular Filtration Rate*, GFR) [2, 3]. La storia naturale della ND viene classicamente suddivisa in 5 stadi di gravità crescente e con specifiche caratteristiche morfo-funzionali. I primi due stadi definiscono la fase preclinica della patologia (presenza di alterazioni morfologiche renali in assenza di alterazioni cliniche significative), mentre gli stadi III- V rappresentano la cosiddetta fase clinica (comparsa di micro e macro-albuminuria e insufficienza renale cronica). Nelle ultime due decadi la storia naturale della ND si è tuttavia modificata tanto che, soprattutto del diabete di tipo 2, una percentuale significativa di pazienti sviluppa CKD in assenza di micro o macroalbuminuria (fenotipo non albuminurico).

Altre nefropatie nel paziente diabetico

Nonostante il ricorso alla biopsia renale nel paziente con diabete mellito sia stato molto limitato dall'assunto che il quadro clinico di albuminuria/proteinuria, decremento del GFR ed ipertensione arteriosa in una persona con diabete sia riferibile a una ND, numerosi studi hanno evidenziato che un numero rilevante di pazienti, soprattutto con diabete di tipo 2, presenta forme di NDRD, in concomitanza o meno con una ND [1]. Mazzucco et al. [5] hanno a tal proposito definito 3 differenti pattern di danno renale in pazienti con diabete di tipo 2: classe 1, presenza della sola

glomerulosclerosi diabetica (ND); classe 2, presenza di danno glomerulare di tipo vascolare-ischemico; e classe 3, presenza di NDRD, sovrapposta o meno a ND.

Le percentuali di NDRD e forme miste riportate in letteratura, oltre che elevate, sono estremamente eterogenee, in relazione al fatto che la biopsia renale è stata eseguita in base a indicazioni di natura clinica, cioè per la presenza di un elevato sospetto di altre nefropatie, ma differenti nei vari studi. Infatti, una revisione sistematica e meta-analisi su 4.876 pazienti diabetici da 48 studi ha evidenziato una prevalenza tanto elevata quanto variabile di NDRD (36.9%, *range* 3-82.9%) e forme miste (19.7%, *range* 4-45.5%) [6]. Le NDRD di più frequente riscontro sono le nefropatie glomerulari, come la nefropatia a depositi mesangiali di IgA, la nefropatia membranosa e la glomerulosclerosi focale e segmentaria [6].

Indicazioni alla biopsia renale

Diversi studi hanno descritto una peggiore prognosi renale della ND rispetto alle NDRD. Di conseguenza, una corretta e tempestiva classificazione dei pazienti diabetici la cui patologia renale di base non è chiaramente distinguibile in base ai soli parametri clinici e biochimici è cruciale al fine di identificare la presenza di NDRD e consentire approcci terapeutici adeguati, così da cambiare significativamente la storia naturale della malattia. Di recente, un gruppo di lavoro congiunto della Società Italiana di Diabetologia (SID) e della Società Italiana di Nefrologia (SIN) ha definito i principali criteri per porre il sospetto di NDRD e, quindi, l'indicazione alla biopsia renale nei pazienti diabetici con CKD [1] (Figura 1). La decisione se eseguire la biopsia renale spetta comunque al nefrologo, per cui il compito del diabetologo è quello di ricercare eventuali elementi che fanno sospettare la presenza di NDRD e, se questi sono presenti, inviare il paziente al nefrologo.

L'assenza di retinopatia diabetica, soprattutto nel diabete di tipo 1, è un importante elemento di sospetto, in quanto la retinopatia è una tipica espressione di danno microvascolare e correla con il diabete di lunga durata e la presenza della ND. La presenza di proteinuria marcata o un quadro di franca sindrome nefrosica sono un'indicazione alla biopsia renale nel paziente diabetico. In particolare, rappresentano elementi di sospetto: la comparsa di proteinuria in pazienti con breve durata di malattia, il riscontro ex abrupto di proteinuria severa o rapidamente ingravescente, in assenza o con minime modifiche del GFR. Le anomalie del sedimento urinario, in particolare la presenza di microematuria ed eritrociti dismorfici, rappresentano un altro riscontro importante. Una recente revisione sistematica ha dimostrato che la presenza di microematuria in associazione con eritrociti dismorfici nel sedimento è un indicatore migliore della sola microematuria nel porre il sospetto di NDRD, con una specificità del 94% [7]. Altri elementi clinici suggestivi di NDRD riportati in letteratura sono la breve durata del diabete, solo in caso di diabete di tipo 1, l'insorgenza di insufficienza renale acuta (*Acute Kidney Injury*, AKI) e bassi valori pressori. Bassi valori di pressione arteriosa sistolica, breve durata della malattia diabetica e assenza di retinopatia sono i principali fattori predittivi per una NDRD, mentre alti valori di creatininemia e GFR ridotto al momento della biopsia sono i principali fattori predittivi di forme miste [8].

In conclusione, *conditio sine qua non* per migliorare la prognosi dei pazienti diabetici con CKD è la precoce identificazione dell'eventuale presenza di NDRD al fine di consentire il tempestivo ricorso a trattamenti specifici.



Bibliografia

1. Di Paolo S, Fiorentino M, De Nicola L, et al. Indications for renal biopsy in patients with diabetes. Joint position statement of the Italian Society of Nephrology and the Italian Diabetes Society. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020;30:2123–2132.
2. Fioretto P, Mauer M. Histopathology of diabetic nephropathy. *Semin Nephrol.* 2007;27:195–207.
3. Fioretto P, Mauer M, Brocco E, et al. Patterns of renal injury in NIDDM. *Diabetologia.* 1996;39:1569–1576.
4. Tervaert TWC, Mooyaart AL, Amann K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:556–563.
5. Mazzucco G, Bertani T, Fortunato M, et al. Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus: a multicentric study on 393 biopsies. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:713–720.
6. Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, et al. Renal biopsy in patients with diabetes: a pooled meta-analysis of 48 studies. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:97–110.
7. Jiang S, Wang Y, Zhang Z, Dai P, Yang Y, Li W. Accuracy of hematuria for predicting non-diabetic renal disease in patients with diabetes and kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;143:288–300.
8. Bi H, Chen N, Ling G, Yuan S, Huang G, Liu R. Nondiabetic renal disease in type 2 diabetic patients: a review of our experience in 220 cases. *Ren Fail.* 2011;33:26–30.

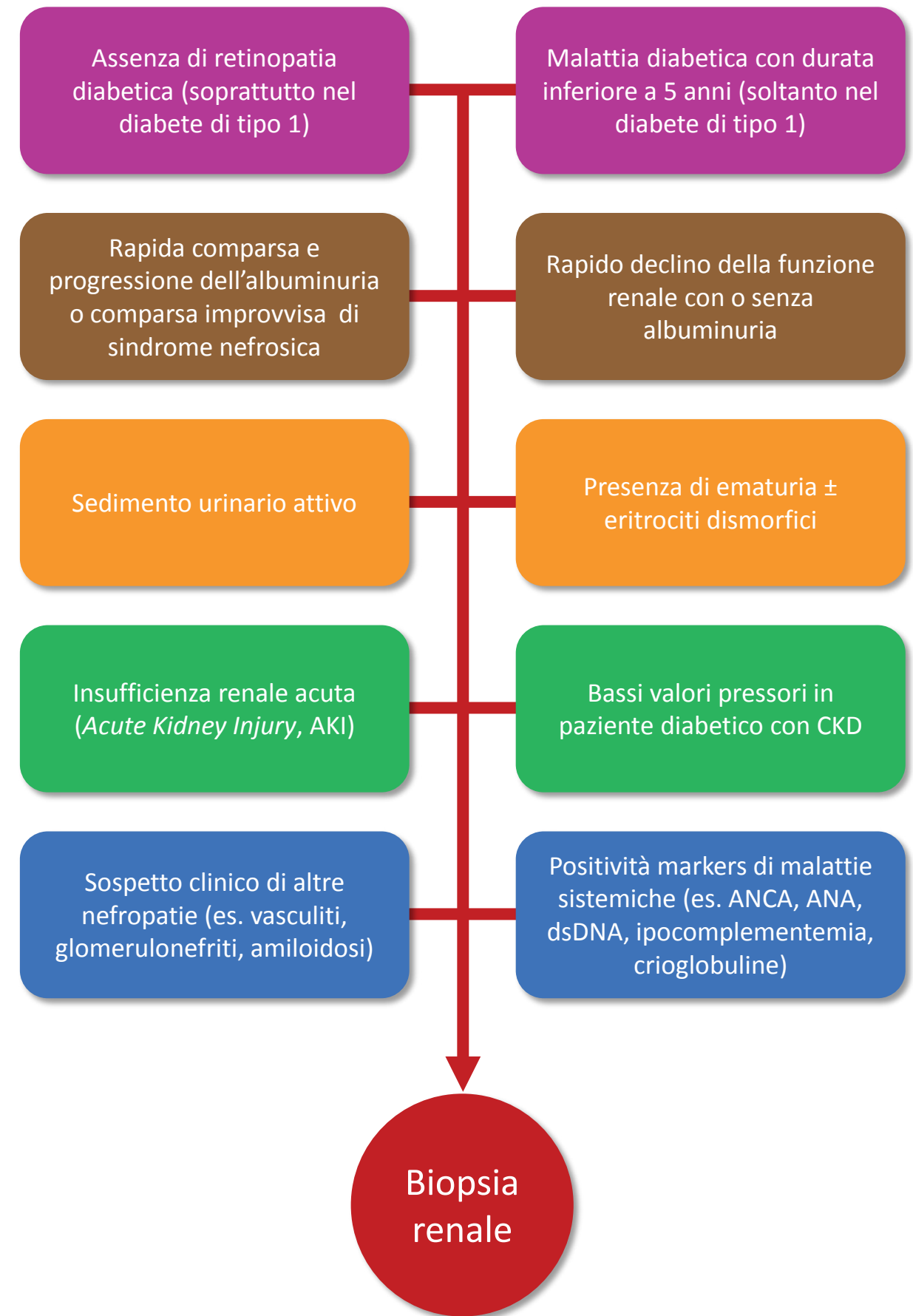
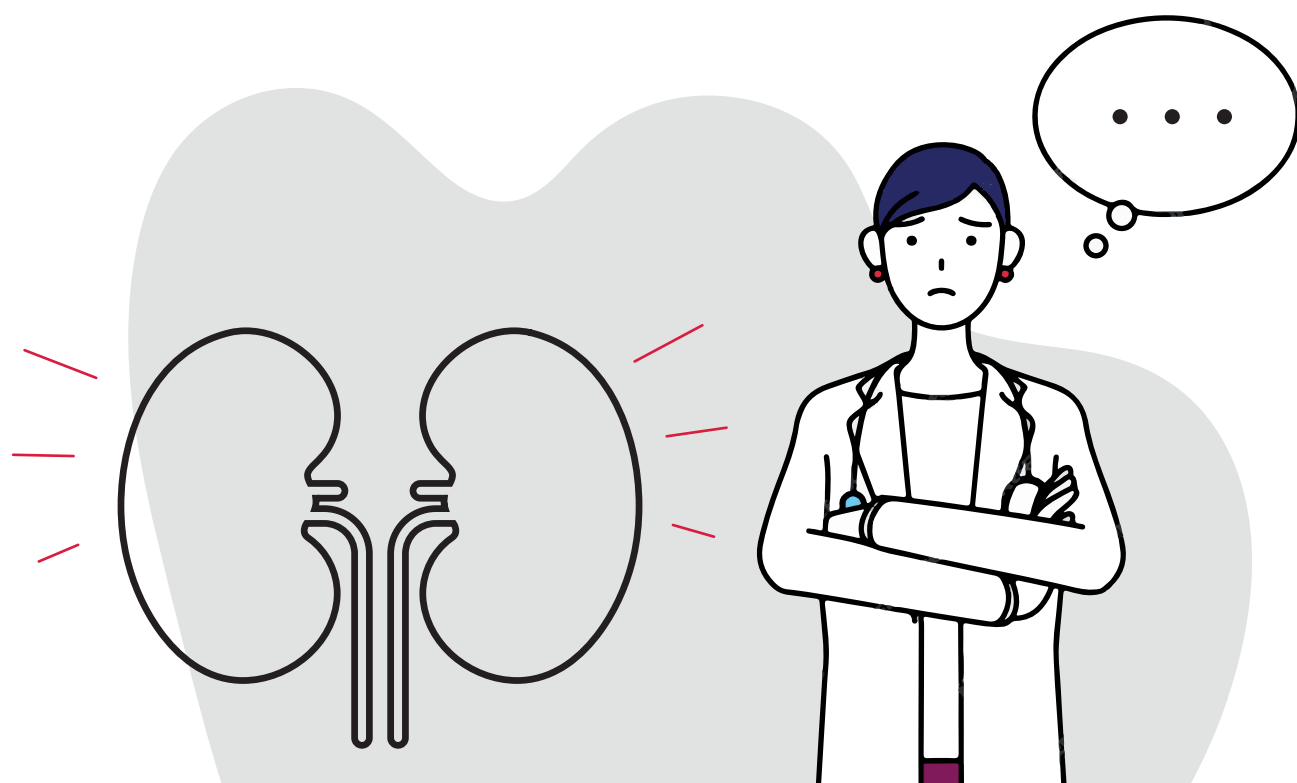


Figura 1: Criteri per sospettare la presenza di una malattia renale non diabetica e porre l'indicazione all'esecuzione di una biopsia renale.

Progressione della malattia renale cronica

Michele Provenzano¹, Giuseppe Pugliese²

¹Alma Mater Studiorum Università di Bologna; ²Università di Roma “La Sapienza”

La CKD è definita dalla presenza di danno renale o di un GFR stimato (*estimated GFR, eGFR*) <60 mL/min/1.73 m², persistenti per >3 mesi, indipendentemente dalla causa [1]. Il danno renale è generalmente definito da un aumento della proteinuria (albuminuria), sebbene possa essere identificato anche in base alla presenza di anomalie del sedimento urinario, di anomalie elettrolitiche o di altra natura di origine tubulare, di anomalie strutturali rilevate all'esame istologico o all'*imaging* oppure di storia di trapianto renale [1].

Sebbene la definizione di CKD sia indipendente dalla causa iniziale, quest'ultima gioca un ruolo importante nel determinare la progressione verso l'ESRD. Fra le cause di CKD, il diabete è associato infatti ad una significativa velocità di caduta dell'eGFR in mL/min/1.73 m²/anno (1.4-2.5), che è inferiore rispetto alla malattia del rene policistico (3.7-3.8), ma superiore rispetto alla nefropatia vascolare (0.6-1.2), alle glomerulonefriti (1.3-1.9) e alle nefropatie tubulo-interstiziali (0.8-1.2) [2,3]. Oltre che al rischio di progressione verso l'ESRD, la CKD è associata, fin dalle sue fasi iniziali, ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari (CV), fatali e non, e di mortalità per tutte le cause, in relazione ai livelli di albuminuria e, inversamente, di eGFR, che considerati insieme hanno un impatto sul rischio CV equiparabile a quello dei fattori di rischio tradizionali (età, sesso, diabete, ipertensione, colesterolo totale/HDL, fumo di sigaretta) [4].

Diagnosi, stadiazione e valutazione della progressione della CKD

La CKD è una condizione caratterizzata da estrema eterogeneità di progressione, anche a parità di stadio e causa iniziale di malattia, per cui è di fondamentale importanza valutare la velocità della progressione della CKD, o verso la CKD se la funzione renale è ancora nella norma, e riferire tempestivamente il paziente al nefrologo o a un *team* multi-specialistico (Figura 2). A tal fine, è necessario innanzitutto valutare l'eGFR e la proteinuria/albuminuria, definite nell'insieme “*kidney measures*”, che hanno un impatto prognostico rilevante e generalizzabile a popolazioni con diversi livelli di rischio. Il GFR deve essere stimato a partire dai valori di creatinina mediante la formula *CKD-Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) - *creatinine* (2021 - no race), purché la creatininemia sia stata dosata con metodo enzimatico, o di cistatina C mediante la formula CKD-EPI - *cystatin C* (2012), da preferire nel caso di importanti alterazioni della massa muscolare (https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator). Secondo le attuali linee guida KDIGO [1], è necessario determinare eGFR e albuminuria almeno annualmente, o più spesso in soggetti ad alto rischio di progressione o quando tali misurazioni influenzano le decisioni terapeutiche, e classificare i pazienti in base alle categorie di rischio *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) [1]. La progressione della CKD può essere definita come il passaggio da una categoria di eGFR alla successiva (da G1 a G5), soprattutto se accompagnato da una caduta dell'eGFR >25%. È tuttavia importante considerare che piccole fluttuazioni dell'eGFR sono frequenti e non necessariamente indicative di progressione e che la definizione di quest'ultima è tanto più attendibile quanto maggiori sono il numero di misurazioni e la durata del *follow-up*. Una progressione rapida può essere invece definita in base ad una caduta persistente dell'eGFR >5 mL/min/1.73 m²/anno; una caduta dell'eGFR >15 mL/min/1.73 m²/anno, soprattutto se l'eGFR scende al di sotto di 60 mL/min/1.73 m², si associa ad un aumento del rischio di ESRD di circa 6 volte, al netto dei fattori confondenti [5]. Dal canto suo, la proteinuria/albuminuria rappresenta un potente fattore di progressione della CKD, in quanto incrementi dei livelli al di sopra dei valori soglia (escrezione urinaria di proteine [*Protein Excretion Rate, PER*] >150 mg/die o escrezione

urinaria di albumina [*Albumin Excretion Rate, AER*] >30 mg/die, sulla raccolta urinaria delle 24 ore, oppure rapporto proteinuria:creatinuria [*Protein-to-Creatinine Ratio, PCR*] > 150 mg/g creatinina o rapporto albuminuria:creatinuria [*Albumin-to-Creatinine Ratio, ACR*] >30 mg/g creatinina, su campioni di urine spot), e persino nel versante superiore del range di normalità, si associano ad un aumento esponenziale del rischio di ESRD [6]. Da qui la necessità di valutare parallelamente l'entità e le variazioni nel tempo della proteinuria/albuminuria, sebbene nelle ultime decadi sia progressivamente emerso un fenotipo caratterizzato da riduzione dell'eGFR al di sotto di 60 mL/min/1.73 m² associata a normoalbuminuria. Il fenotipo non albuminurico è particolarmente comune, soprattutto nei pazienti con diabete di tipo 2, tra le quali è frequente tanto quanto quello albuminurico [7]. Sebbene il rischio di progressione verso l'ESRD sia di gran lunga maggiore nel fenotipo albuminurico, quello non albuminurico è comunque caratterizzato, oltre che da un rischio CV altrettanto elevato, da una lenta caduta dell'eGFR che può essere accelerata da svariati eventi intercorrenti, donde la necessità di un attento *follow-up* [8].

La dimostrazione di una progressione delle CKD, oltre a richiedere una revisione del trattamento in corso e la ricerca di possibili cause reversibili, costituisce un criterio per riferire il paziente al nefrologo, specialmente in caso di rapido decremento dell'eGFR e/o incremento della proteinuria [1]. Altri criteri sono un eGFR <30 mL/min/1.73 m² o la presenza di macroalbuminuria (PER >500 mg/die o AER >300 mg/die oppure PCR >500 mg/g creatinina o ACR >300 mg/g creatinina) [1], soprattutto se non controllata con le terapie oggi disponibili (inibitori del *Sodium-Glucose Cotransporter-2*, SGLT-2, agonisti recettoriali del *Glucagon-Like Peptide-1*, GLP-1, e antagonisti non steroidei del recettore dei mineralcorticoidi) [9], oltre che lo sviluppo di AKI, la difficoltà nel controllo dei valori di potassiemia e pressione arteriosa e il sospetto di NDRD [1].

Predizione del rischio di progressione della CKD

Al monitoraggio della funzione renale può essere abbinata la predizione del rischio di progressione della CKD (Figura 2), che è utile al fine di intensificare il trattamento dei fattori determinanti nel paziente ad alto rischio e di riferire tempestivamente tale paziente al nefrologo o a un *team* multi-specialistico. La predizione del rischio di progressione della CKD è anch'essa basata sui livelli di eGFR e albuminuria. La *Kidney Failure Risk Equation* (KFRE), applicabile a soggetti con eGFR <60 mL/min/1.73 m², utilizza 4 variabili (età, sesso, eGFR e albuminuria) ed è generalizzabile in quanto validata su popolazioni con caratteristiche diverse [10]. La KFRE può essere impiegata per stimare il rischio di ESRD in termini di probabilità (in %) di raggiungere tale condizione (<https://kidneyfailurerisk.com/>). Un *cut-off* di rischio del 5% a 5 anni è un criterio utile per stabilire se il diabetologo debba effettuare un *follow-up* più prolungato per valutare la traiettoria dell'eGFR oppure riferire il paziente al nefrologo, mentre un *cut-off* di rischio del 10% è un criterio documentato per riferire il paziente a un *team* multi-disciplinare [11]. Sono stati altresì sviluppati algoritmi che utilizzano anche altre variabili associate alla progressione della CKD [1] in aggiunta a età, sesso, eGFR e albuminuria, tra cui i fattori di rischio CV tradizionali e la storia di malattia CV [12]. Tali algoritmi hanno dimostrato un'eccellente capacità discriminatoria nel predire la progressione della CKD nelle persone con diabete di tipo 2 [12].

Bibliografia

1. 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.
2. De Nicola L, Provenzano M, Chiodini P, et al. Independent Role of Underlying Kidney Disease on Renal Prognosis of Patients with Chronic Kidney Disease under Nephrology Care. *PloS One.* 2015;10: e0127071.
3. Haynes R, Staplin N, Emberson J, et al. Evaluating the contribution of the cause of kidney disease to prognosis in CKD: results from the Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Am J Kidney Dis.* 2014;64:40–48.
4. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:514–525.
5. Writing Group for the CKD Prognosis Consortium. Estimated Glomerular Filtration Rate, Albuminuria, and Adverse Outcomes: An Individual-Participant Data Meta-Analysis. *JAMA.* 2023;330:1266–1277.
6. Provenzano M, Garofalo C, Chiodini P, et al. Role of proteinuria in clinical research: for each old-answer, a new key-question. *Recenti Prog Med.* 2020;111:74–81.
7. Pugliese G, Penno G, Natali A, et al. Diabetic kidney disease: New clinical and therapeutic issues. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2019;29:1127–1150.
8. Maclsaac RJ, Ekinci EI, Jerums G. 'Progressive diabetic nephropathy. How useful is microalbuminuria?: contra'. *Kidney Int.* 2014;86:50–57.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022;102:S1–S127.
10. Tangri N, Grams ME, Levey AS, et al. Multinational Assessment of Accuracy of Equations for Predicting Risk of Kidney Failure: A Meta-analysis. *JAMA.* 2016;315:164–174.
11. Lerner B, Desrochers S, Tangri N. Risk Prediction Models in CKD. *Semin Nephrol.* 2017;37:144–150.
12. Slieker RC, van der Heijden AAWA, Siddiqui MK, et al. Performance of prediction models for nephropathy in people with type 2 diabetes: systematic review and external validation study. *BMJ.* 2021;374:n2134.

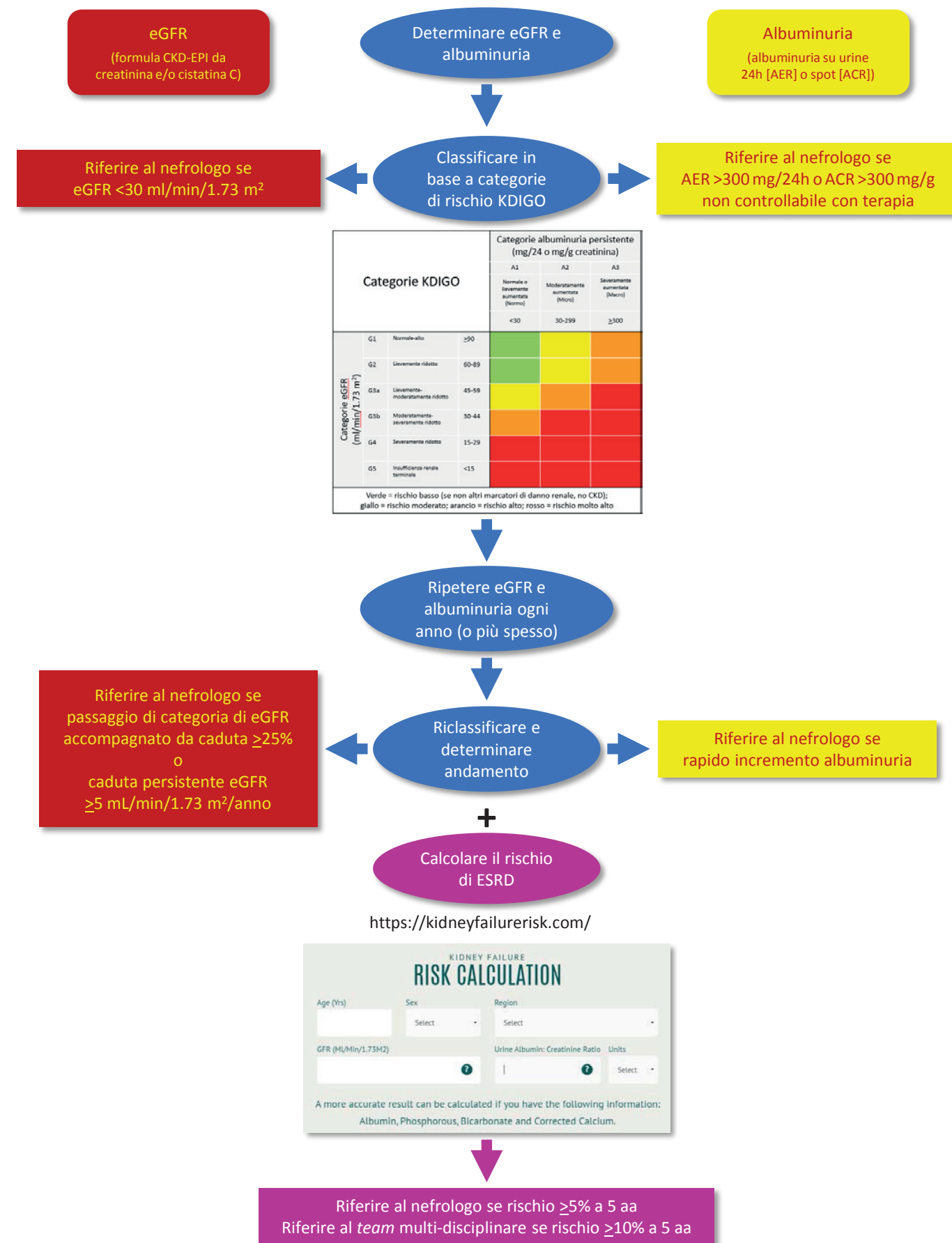
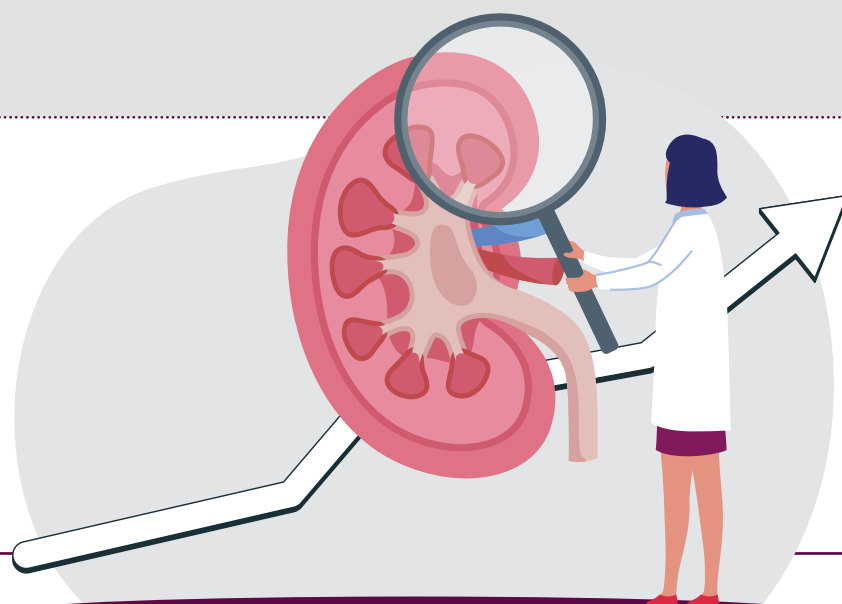


Figura 2: Flow chart della diagnosi, stadiazione e valutazione della progressione della CKD.

Luca De Nicola Università della Campania “Luigi Vanvitelli”

L'anemia secondaria a CKD è definita “lieve”, in caso di emoglobina (Hb) di 11-12 g/dL nelle femmine e 11-13 g/dL nei maschi, e “severa”, in caso di Hb <11 g/dL. Nei soggetti con CKD non dialitica in stadio 3-5, la prevalenza di livelli di Hb <12 (F) o <13 (M) g/dL aumenta dal 15% al 64% in proporzione al ridursi dell'eGFR e, indipendentemente dall'eGFR, all'aumentare dell'albuminuria [1]. L'incremento di prevalenza è maggiore nei diabetici, a causa del maggior danno tubulo-interstiziale [1]. L'incidenza annuale è del 20%, con il 14% di pazienti che sviluppano anemia lieve ed il 6% che sviluppano anemia severa [2]. L'anemia ha un impatto negativo in quanto bassi livelli di Hb, anche di poco inferiori alla norma, si associano a peggiore qualità di vita e ridotta produttività lavorativa, oltre che ad un maggior rischio di progressione a ESRD e di morte [2-5].

Cause di anemia in corso di CKD

Il “peso” di questa complicità impone una attenta disamina delle possibili cause al fine di identificare il trattamento più appropriato (Figura 3). La causa principale è la riduzione relativa, ossia rispetto ai bassi livelli di Hb, della sintesi renale di eritropoietina. Tuttavia, vanno considerati anche altri fattori che contribuiscono alla genesi e all'aggravamento dell'anemia da CKD [6]. Tra questi, un ruolo preminente è svolto dalla limitata disponibilità di ferro per l'eritropoiesi. Infatti, i pazienti con CKD presentano tipicamente un'alterazione nel metabolismo del ferro indotta dallo stato infiammatorio cronico, che può aggravarsi per eventi acuti, infezioni in primis. A ciò si aggiunge un bilancio marziale negativo a causa delle perdite gastrointestinali più o meno manifeste e del ridotto apporto di ferro dovuto a dieta incongrua e/o ad assorbimento intestinale non ottimale. Quest'ultimo è condizionato dall'aumento dei livelli dell'epcidina, una proteina della fase acuta sintetizzata dal fegato, che rappresenta il principale regolatore del metabolismo del ferro nella CKD; elevati livelli di epcidina riducono infatti l'assorbimento intestinale di ferro e ne inibiscono il rilascio dai depositi nel sistema reticolo-endoteliale [6]. Il deficit marziale rappresenta un'evenienza comune, interessando oltre il 60% dei pazienti con CKD, per cui il metabolismo del ferro deve essere valutato in caso di bassi livelli di Hb [8]. A tal fine, il parametro principale è la percentuale di saturazione della transferrina (TSAT, sideremia/transferrina x 71), che è un indicatore dell'apporto di ferro alle sedi di utilizzo; se <20%, indica un deficit funzionale, che rappresenta l'indicazione più comune alla supplementazione marziale. La concentrazione sierica di ferritina è invece un indicatore dei depositi di ferro, per cui valori <100 ng/dL indicano una deplezione di tali depositi. Tuttavia, la ferritinemia può aumentare indipendentemente dallo stato dei depositi di ferro, ad esempio in corso di infiammazioni, infezioni, epatopatie e neoplasie, condizioni in cui si comporta come proteina della fase acuta o *marker* tumorale e perde quindi ogni utilità diagnostica per valutare la carenza marziale. La sideremia è invece di scarso significato clinico perché è soggetta a ritmo circadiano (più alta la sera) e soprattutto si riduce in genere solo quando i depositi di ferro sono completamente esauriti o in corso di gravidanza, infezioni, flogosi acute e croniche, shock, febbre, infarto miocardico e neoplasie, mentre aumenta dopo ingestione di carne.

Ulteriori cause di anemia includono perdite ematiche, stati infettivi/infiammatori intercorrenti, patologie ematologiche come la fibrosi del midollo osseo di qualsiasi origine, carenze nutrizionali soprattutto di folato o vitamina B12, e alterazioni del metabolismo minerale (iperfosforemia o iperparatiroidismo). Tali condizioni rappresentano possibili cause di resistenza alla terapia anti-anemica, per cui dovrebbero essere ricercate ed eventualmente corrette prima di iniziare il trattamento oppure nel caso in cui i valori di Hb non aumentino nonostante il trattamento.

Trattamento dell'anemia

L'anemia severa da CKD (Hb <11 g/dL) è indicazione al trattamento per via parenterale con gli agenti stimolanti l'eritropoiesi (*Erythropoiesis-Stimulating Agents*, ESA). Gli ESA disponibili differiscono per emivita e quindi per intervalli di somministrazione, ovvero: Epoetina, dose iniziale 50 UI/kg di peso corporeo 3 volte a settimana e dose settimanale totale 75-300 UI/kg; Darbepoetina, dose iniziale 0.45 o 0,75 µg/kg di peso corporeo ogni 1 o 2 settimane, rispettivamente, e dose settimanale totale 20-80 µg; Metossipolietylenglicole-epoetina beta, dose iniziale 1.2 µg/kg di peso corporeo una volta al mese e dose mensile totale 50-200 µg/kg. Di recente, è stato introdotto un nuovo farmaco orale, il Roxadustat, che stimola la sintesi di eritropoietina endogena e la trascrizione dei geni coinvolti nel metabolismo del ferro attraverso la stabilizzazione del fattore inducibile da ipossia (*Hypoxia-Inducible Factor*, HIF) [7]. La dose iniziale raccomandata è 70 o 100 mg 3 volte alla settimana nei soggetti di peso < o >100 kg, rispettivamente, e la dose di mantenimento è 20-400 mg. L'obiettivo terapeutico da perseguire è un valore di Hb tra 10 e 12 g/dL senza mai superare i 13 g/dL ed evitando incrementi di Hb ≥2 g/dL in 4 settimane, nel qual caso è obbligatorio ridurre la dose del 25%. Di conseguenza, i valori di Hb insieme ai parametri relativi allo stato marziale debbono essere monitorati in corso di trattamento. Tutti i farmaci sopramenzionati possono essere utilizzati in pazienti sia in dialisi che non e possono essere prescritti dal nefrologo (e da altri specialisti), cui il diabetologo deve fare riferimento in caso di anemia severa o, in caso di pazienti già in trattamento, se i valori di Hb non aumentano nonostante l'aumento della dose di ESA e l'integrazione marziale.

La prescrizione di formulazioni orali di ferro è l'intervento di prima scelta per il trattamento del deficit marziale in quanto più economiche rispetto a quelle per uso endovenoso e di accesso più semplice e pratico per il paziente. Il preparato più efficace è il solfato ferroso (1 cp/die lontano dai pasti o 2 cp/die dopo il pasto principale e, in entrambi i casi, a distanza di almeno due ore dall'assunzione di antiacidi). Tuttavia l'assunzione di ferro orale comporta intolleranza gastrointestinale (nausea, ripienezza gastrica, vomito, stipsi e diarrea) in circa il 15% dei pazienti [8]. In tali casi o in presenza di uno stato infiammatorio generalizzato con elevati livelli di epcidina, la correzione del deficit marziale richiede la somministrazione di ferro per via endovenosa, che deve avvenire in ambito ospedaliero per minimizzare i rischi di reazioni di ipersensibilità ad essa associati [9,10]. Tra i preparati endovena, il ferro carbossimaltosio (FCM) consente una correzione efficace del deficit marziale efficace e con minimo rilascio di ferro libero, principale responsabile di stress ossidativo ed effetti tossici [11]. È spesso sufficiente una singola somministrazione di 500-1000 mg di FMC in 100 mL di soluzione fisiologica in 15 minuti ogni 3-6 mesi nei pazienti con CKD non dialitica. Si deve inoltre sottolineare che il Roxadustat diminuisce anche i livelli di epcidina, per cui aumenta l'assorbimento intestinale di ferro, l'espressione dei suoi trasportatori e la concentrazione di transferrina, favorendo quindi una maggiore disponibilità di ferro per l'eritropoiesi e un minore ricorso alla supplementazione marziale [7].

Bibliografia

1. Inker LA, Grams ME, Levey AS, et al. Relationship of Estimated GFR and Albuminuria to Concurrent Laboratory Abnormalities: An Individual Participant Data Meta-analysis in a Global Consortium. *Am J Kidney Dis.* 2019;73:206–217.
2. Minutolo R, Provenzano M, Chiodini P, et al. New-onset anemia and associated risk of ESKD and death in non-dialysis CKD patients: a multicohort observational study. *Clin Kidney J.* 2022;15:1120–1128.
3. De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, et al. Prevalence and prognosis of mild anemia in non-dialysis chronic kidney disease: a prospective cohort study in outpatient renal clinics. *Am J Nephrol.* 2010;32:533–540.
4. van Haalen H, Jackson J, Spinowitz B, Milligan G, Moon R. Impact of chronic kidney disease and anemia on health-related quality of life and work productivity: analysis of multinational real-world data. *BMC Nephrol.* 2020;21:88.
5. Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int.* 2004;66:1131–1138.
6. Locatelli F, Minutolo R, De Nicola L, Del Vecchio L. Evolving Strategies in the Treatment of Anaemia in Chronic Kidney Disease: The HIF-Prolyl Hydroxylase Inhibitors. *Drugs.* 2022;82:1565–1589.
7. Babitt JL, Eisenga MF, Haase VH, et al. Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney Int.* 2021;99:1280–1295.
8. Minutolo R, Locatelli F, Gallieni M, et al. Anaemia management in non-dialysis chronic kidney disease (CKD) patients: a multicentre prospective study in renal clinics. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:3035–3045.
9. European Medicines Agency. New recommendations to manage risk of allergic reactions with intravenous iron-containing medicines. *European Medicines Agency* 2013. EMA/579491/2013:1–3.
10. Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, et al. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. *Haematologica.* 2014;99:1671–1676.
11. Minutolo R, Berto P, Liberti ME, et al. Ferric Carboxymatose in Non-Hemodialysis CKD Patients: A Longitudinal Cohort Study. *J Clin Med.* 2021;10:1322.

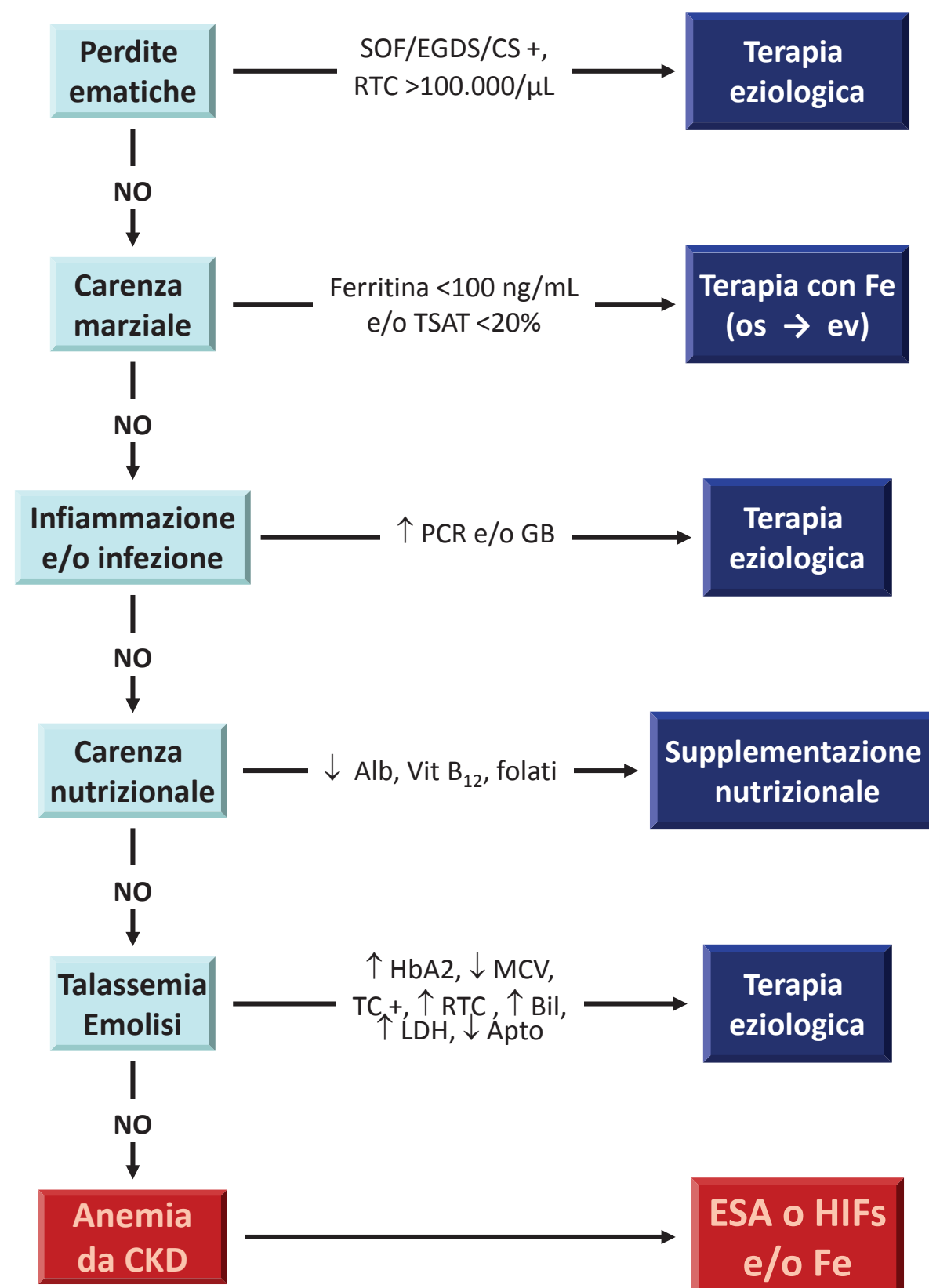
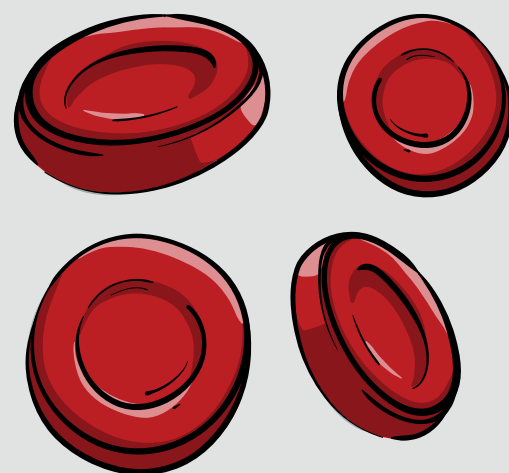


Figura 3: Algoritmo diagnostico-terapeutico nel paziente con malattia renale cronica non dialitica ed anemia. SOF = sangue occulto fecale; EGDS = esofagogastroduodenoscopia; CS = colonscopia; TSAT = saturazione transferrina; RCT = conta reticolocitaria; Fe = ferro; PCR = proteina C reattiva; GB = globuli bianchi; TC = test di Coombs = Bil = bilirubina; Apto = aptoglobina; Alb = albuminemia.

Stefano Bianchi Azienda USL Toscana Nord-Ovest

L'iperpotassiemia, intesa come un persistente e perdurante aumento dei livelli di potassio (K) sierico oltre i valori normali (iperpotassiemia cronica), è l'alterazione elettrolitica più frequente in condizioni quali la CKD, lo scompenso cardiaco ed il diabete mellito di tipo 2 [1, 2]. L'iperpotassiemia ha un importante impatto sulla qualità e l'aspettativa di vita e sulla prognosi dei pazienti affetti in quanto, oltre a causare astenia, si associa ad un aumentato rischio di sviluppare aritmie, anche fatali, ed altre importanti complicanze CV e renali [3].

Fattori di rischio

I principali fattori di rischio per lo sviluppo di iperpotassiemia cronica sono: (a) riduzione del GFR <60 mL/min/1.73 m² e quindi dell'escrezione renale di K; (b) eccessivo introito alimentare di K in relazione al GFR; (c) ridotta disponibilità di sodio al nefrone distale, come nello scompenso cardiaco e in tutte le condizioni oliguriche; (d) acidosi metabolica, per aumentato passaggio di K all'ambiente extracellulare, in scambio con ioni idrogeno; (e) diminuzione della secrezione o dell'azione periferica dell'aldosterone, come nell'ipoaldosteronismo e in corso di terapia con bloccanti del sistema renina-angiotensina-aldosterone (*Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, RAAS), β -bloccanti non selettivi o diuretici "K risparmiatori"; (f) diabete mellito [4]. Quest'ultimo rappresenta un importante fattore di rischio in quanto il deficit assoluto o relativo di insulina determina una diminuzione del passaggio di K al fluido intracellulare; inoltre, possono essere presenti iperosmolalità plasmatica, che causa un passaggio potenziato di K al fluido extracellulare, e ipoaldosteronismo iporeninamico, che comporta una riduzione della secrezione tubulare di K. La prevalenza di iperpotassiemia cronica nel diabete di tipo 2 è stimata tra l'8% ed il 13%, ma può arrivare fino al 30% nei pazienti con CKD in stadio 3 e anche oltre negli stadi più avanzati [5, 6]. Nella pratica clinica, l'iperpotassiemia cronica si osserva tipicamente nel paziente con diabete di tipo 2 per effetto della combinazione di una ridotta funzione renale con altri fattori di rischio, quali scompenso cardiaco, dieta eccessivamente ricca in K e soprattutto uso di inibitori del RAAS, comunemente usati in questi pazienti per la protezione CV e renale [7].

Diagnosi e monitoraggio

La diagnosi di iperpotassiemia si basa sul riscontro di elevati livelli di K sierico, dopo aver escluso una "pseudo iperpotassiemia" da uso prolungato del laccio emostatico, emolisi del campione ematico o ritardo nella sua elaborazione; si definisce come lieve, moderata o severa, a seconda dei valori di K sierico (Figura 4). Nel paziente con diabete di tipo 2, la potassiemia deve essere misurata: (a) alla diagnosi e successivamente almeno una volta l'anno, anche in assenza di altri fattori di rischio; (b) in caso di peggioramento della funzione renale; (c) in caso di comparsa o aggravamento di altri fattori di rischio quali scompenso cardiaco o acidosi metabolica; (d) prima e 2 settimane dopo l'inizio della terapia con bloccanti del RAAS o quando se ne aumenti la posologia, specialmente in pazienti con funzione renale compromessa [8, 9].

Trattamento

L'approccio terapeutico al paziente con iperpotassiemia è complesso, di non facile attuazione nella pratica clinica e fino a poco tempo fa basato su strategie risultate efficaci nella forma acuta, ma non altrettanto in quella cronica. La difficoltà nel controllo dei valori di potassiemia costituisce un criterio per riferire il paziente al nefrologo, sia per l'identificazione delle cause che per l'istituzione di misure adeguate. La terapia della iperpotassiemia cronica si avvale di diversi presidi (Figura 4) e

ha come obiettivo principale la riduzione rischio di mortalità ed eventi CV e renali ad essa correlati. Di conseguenza, è necessario mantenere la potassiemia tra 4 e 5 mEq/L, poiché la relazione con gli eventi avversi presenta un andamento ad "U", con un progressivo aumento di eventi per valori <4 o >5 mEq/L [2, 10].

La riduzione del dosaggio o la sospensione dei farmaci inibitori del RAAS rappresenta l'opzione di più facile ed immediata attuazione. Tuttavia, essa si associa, da un lato, a una maggiore difficoltà nel raggiungimento degli obiettivi pressori e, dall'altro, alla perdita dei benefici in termini di riduzione del rischio di eventi avversi CV e renali. Per tale motivo, è opportuno mettere dapprima in atto misure alternative che consentano la prosecuzione di terapie "salvavita" quali gli inibitori del RAAS.

L'intervento di prima scelta è la restrizione dell'introito alimentare di K, che è certamente efficace, ma l'adesione nel lungo periodo è resa difficile dalla concomitanza con altre prescrizioni dietetiche restrittive, oltre che dalla comparsa di stipsi, che è secondaria all'insufficiente apporto di fibre ed è responsabile di un aumentato assorbimento intestinale di K. Si perdono inoltre i benefici associati ad una dieta ricca in K con conseguente aumentato rischio di ipertensione arteriosa ed eventi avversi CV e renali.

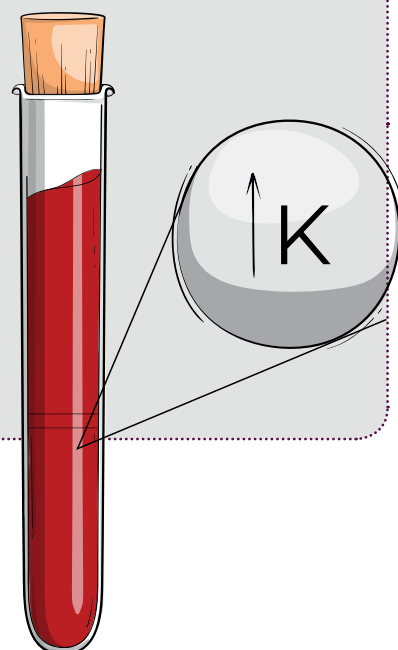
I diuretici non K-risparmiatori, la cui efficacia è dipendente dal grado di funzione renale, sono utilizzabili in pazienti ipervolemici, ma non eu e ipovolemici; inoltre, il loro impiego in cronico, specie ad alte dosi, è gravato da effetti collaterali quali peggioramento della funzione renale, squilibri elettrolitici ed aumentato rischio di comparsa o aggravamento di iperglicemia e iperuricemia.

La somministrazione di bicarbonato o citrato di sodio è indicata solo in caso di acidosi, ma non in presenza di condizioni ipervolemiche in quanto può aggravare un quadro di scompenso cardiaco. Infine, i chelanti del K, la cui prescrizione è demandata al nefrologo o ad altri specialisti, sono efficaci nel ridurre l'assorbimento intestinale di K. Tuttavia, i "vecchi" chelanti, le resine a scambio cationico calcio polistirene sulfonato e sodio polistirene solfonato, sono gravati da importanti effetti collaterali a livello gastrointestinale, fino alla necrosi intestinale, oltre che dal rischio di ipopotassiemia e ipomagnesiemia, per cui l'uso prolungato è poco tollerato. Di recente si sono resi disponibili dei "nuovi" chelanti di K, patiromer e sodio-zirconio-ciclosilicato, che studi clinici condotti in pazienti con diabete di tipo 2, scompenso cardiaco e CKD, hanno dimostrato essere efficaci nel ridurre la potassiemia, indipendentemente dalla funzione renale basale e in maniera duratura nel tempo, in assenza di importanti effetti collaterali. L'utilizzo dei "nuovi" chelanti ha altresì consentito la prosecuzione del trattamento con bloccanti del RAAS ai dosaggi ritenuti ottimali, mentre non sono noti gli effetti sugli *outcome* CV e renali [11, 12]. Possono essere prescritti in caso di potassiemia >5.5 mmol/L in pazienti con risposta insufficiente o controindicazione alle resine affetti da (a) CKD in stadio 3b, con concomitante terapia con inibitori del RAAS; (b) CKD in stadio 4 o 5 non in dialisi, con o senza concomitante terapia con inibitori del RAAS; (c) scompenso cardiaco con frazione di eiezione $\leq 40\%$ e concomitante terapia con inibitori del RAAS in dose giudicata subottimale.



Bibliografia

1. Kovesdy CP, Appel LJ, Grams ME et al. Potassium homeostasis in health and disease: a scientific workshop cosponsored by the National Kidney Foundation and the American Society of Hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11:783–800.
2. Luo J, Brunelli SM, Jensen DE, et al. Association between serum potassium and outcomes in patients with reduced kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:90–10.
3. Faxén J, Xu H, Evans M et al. Potassium levels and risk of in-hospital arrhythmias and mortality in patients admitted with suspected acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2019;274:52–58.
4. Bianchi S, Aucella F, De Nicola L et al. Management of hyperkalemia in patients with kidney disease: a position paper endorsed by the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol*. 2019;32:499–516.
5. Collins AJ, Pitt B, Reaven N et al. Association of serum potassium with all-cause mortality in patients with and without heart failure, chronic kidney disease, and/or diabetes. *Am J Nephrol*. 2017;46:213–221.
6. Loutradis C, Toliika P, Skodra A et al. Prevalence of hyperkalemia in diabetic and non-diabetic patients with chronic kidney disease: a nested case-control study. *Am J Nephrol*. 2015;42:351–360.
7. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B et al. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2016;352:i438.
8. 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.
9. Carville S, Wonderling D, Stevens P, et al. Early identification and management of chronic kidney disease in adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2014;349:g4507.
10. De Nicola L, Di Lullo L, Paoletti E et al. Chronic hyperkalemia in non-dialysis CKD: controversial issues in nephrology practice. *J Nephrol*. 2018;31:653–664.
11. Haller H, Bianchi S, McCafferty K et al. Safety and Efficacy of Patiromer in Hyperkalemic Patients with CKD: A Pooled Analysis of Three Randomized Trials. *Kidney360*. 2022;3:2019–2026.
12. Bianchi S, Regolisti G. Pivotal clinical trials, meta-analyses and current guidelines in the treatment of hyperkalemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 34:iii51–iii61.



Lieve	Moderata	Severa
5.5-5.9 mEq/L	6.0-6.5 mEq/L	>6.5 mEq/L

Misure	Indicazioni	Problematiche
Diminuzione dose o sospensione inibitori RAAS	Iperpotassiemia non controllabile con altre misure	• maggiore difficoltà raggiungimento obiettivi pressori • perdita benefici inibitori RAAS su riduzione rischio eventi avversi CV e renali
Restrizione introito alimentare K	Intervento di prima scelta in pazienti con iperpotassiemia	• scarsa adesione nel lungo periodo soprattutto in concomitanza con altre prescrizioni dietetiche restrittive; • stipsi secondaria a insufficiente apporto fibre, con rischio aumento assorbimento intestinale K • perdita benefici associati a dieta ricca in K
Diuretici non K-risparmianti	Iperpotassiemia in pazienti ipervolemici	• dipendenza da grado funzione renale • non utilizzabili in pazienti eu ed ipovolemici • impiego in cronico gravato da effetti collaterali (peggioramento funzione renale, squilibri elettrolitici e aumentato rischio iperglicemia e iperuricemia)
Bicarbonato o citrato di sodio	Iperpotassiemia associata ad acidosi	• non utilizzabili in assenza di acidosi • non utilizzabili in pazienti ipervolemici
Vecchi chelanti K	Iperpotassiemia non controllabile con misure dietetiche	• effetti collaterali molto importanti (disturbi gastrointestinali e squilibri elettrolitici) • scarsa durabilità
Nuovi chelanti K	Iperpotassiemia non controllabile con misure dietetiche e vecchi chelanti K in pazienti con: • CKD stadio 3b + inibitori RAAS • CKD stadio 4-5 ± inibitori RAAS • HFrEF + inibitori RAAS sub-ottimale	• indipendenza da grado funzione renale • effetti collaterali poco importanti • buona durabilità • possibilità proseguire terapia con inibitori RAAS • non noti effetti su outcome CV e renali

Figura 4: Stadiazione e trattamento dell'iperpotassiemia. HFrEF = insufficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione.

Alterazioni del ricambio minerale

Ciro Esposito Università di Pavia

Le alterazioni del metabolismo minerale in corso di CKD determinano non solo alterazioni a carico dello scheletro, indicate con il termine di “osteodistrofia renale”, ma anche alterazioni extra-scheletriche, tanto da costituire una malattia sistemica detta *CKD - Mineral and Bone Disorder* (CKD-MBD). La CKD-MBD è infatti caratterizzata da (a) alterazioni dei livelli sierici di calcio (Ca) e fosforo (P) e, di conseguenza, degli ormoni coinvolti nel mantenimento del bilancio Ca-P a livello di rene, scheletro e intestino, ovvero paratormone (PTH), vitamina D e *fibroblast growth factor* (FGF)-23; (b) alterazioni scheletriche che interessano *turnover*, mineralizzazione, crescita, volume e forma dell'osso; e (c) calcificazioni vascolari e dei tessuti molli [1].

Alterazioni del ricambio minerale

Con il progressivo declino della funzione renale, diminuisce la capacità del rene di eliminare i fosfati con le urine con conseguente iperfosfatemia. Quest'ultima si associa ad un'aumentata deposizione di fosfato di Ca nelle ossa con conseguente ipocalcemia, cui contribuisce anche il deficit di Vitamina D che si riscontra comunemente nei pazienti con CKD per effetto della diminuzione della sua sintesi a seguito della ridotta esposizione ai raggi solari e dell'introduzione e assorbimento di quella contenuta negli alimenti. Nei pazienti con CKD, si osserva un decremento dei livelli di vitamina D 25(OH) (calcidiolo) e, solo a partire dagli stadi più avanzati, di vitamina D 1-25 (OH)₂ (calcitriolo); la diminuzione di quest'ultima è dovuta alla diminuzione dell'attività della 1- α -idrossilasi che converte il calcidiolo in calcitriolo, a sua volta causata più all'aumento di FGF-23 che dal danno renale di per sé, ma anche all'aumento dell'escrezione urinaria del calcitriolo stesso in caso di macroalbuminuria.

Tutte queste alterazioni determinano a loro volta un incremento dei livelli di PTH (iperparatiroidismo secondario) e di FGF-23, che operano congiuntamente per mantenere i livelli di P entro il *range* di normalità aumentandone l'escrezione [2]. Nelle pazienti diabetiche, i livelli di PTH sono inappropriatamente elevati rispetto al deficit di vitamina D, anche per la più frequente presenza di ipomagnesiemia. Inoltre, l'incremento del PTH in risposta all'ipocalcemia viene evocato da livelli più bassi di Ca sierico rispetto ai non diabetici.

Alterazioni scheletriche ed extra-scheletriche

Le alterazioni scheletriche nei pazienti con CKD comprendono la malattia ad alto e a basso *turnover* osseo, l'osteomalacia e la malattia mista dell'osso. La forma a basso *turnover* osseo (malattia dell'osso adinamico) è più frequente nei diabetici rispetto ai non diabetici con CKD non dialitica, a causa del minor incremento della secrezione di PTH, ma anche della resistenza dell'osso all'azione dell'ormone [3]. In realtà, ciò è vero per i pazienti con diabete di tipo 2, nei quali la densità minerale ossea (*bone mineral density*, BMD) è normale o addirittura aumentata, per cui l'aumento del rischio fratturativo rispetto ai soggetti non diabetici è legato ad una diminuita qualità dell'osso legata al basso *turnover*; il diabete di tipo 1 è invece causa di osteoporosi secondaria e si associa caratteristicamente a BMD diminuita [4].

Le alterazioni del metabolismo minerale sono associate ad un aumento della morbidità e della mortalità nei pazienti diabetici con CKD non dialitica [5, 6], da attribuirsi prevalentemente all'induzione e all'accelerazione di calcificazioni vascolari da parte di iperfosfatemia (e anche di livelli di P ai limiti superiori della normalità) e iperparatiroidismo, che costituiscono fattori di rischio di morte indipendenti. In particolare, i pazienti con CKD presentano un rischio di morte CV 17 volte maggiore rispetto al rischio di progressione verso ESRD [7], rischio legato soprattutto alla

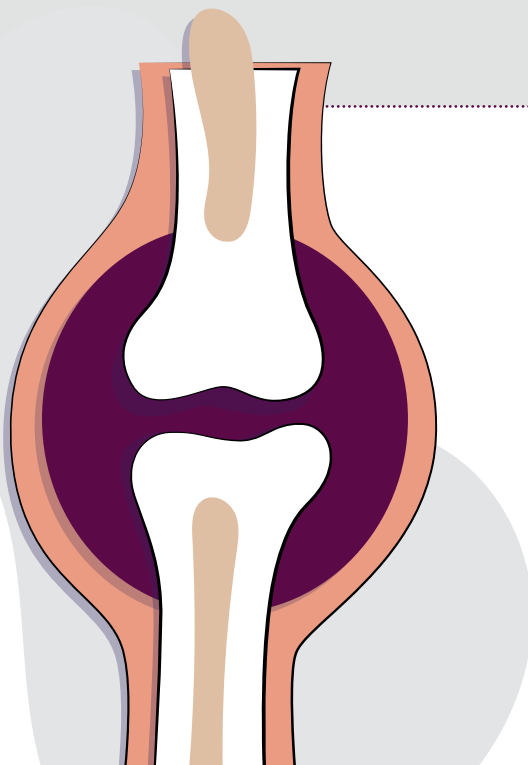
maggiore tendenza alle calcificazioni coronariche [8]. Tuttavia, in tali pazienti, la severità delle calcificazioni coronariche è correlata alla presenza di fattori di rischio CV tradizionali più che di alterazioni del metabolismo minerale [9]. Infine, FGF 23 è un fattore di progressione della CKD in pazienti non diabetici e diabetici con macroalbuminuria indipendentemente da sesso, etnia, funzione renale e livelli di PTH.

Raccomandazioni

È necessario identificare precocemente i pazienti diabetici con alterazione del metabolismo minerale e riferirli al nefrologo per approfondire la diagnosi e istituire un trattamento adeguato e tempestivo, onde evitare danni irreversibili. Le linee guida KDIGO [1] raccomandano il monitoraggio del metabolismo minerale attraverso il dosaggio dei livelli sierici di Ca, P, vitamina D 25 (OH) (calcidiolo), PTH e fosfatasi alcalina nei pazienti con CKD a partire dallo stadio G3a, con frequenza basata sulla velocità di progressione della CKD e sull'eventuale presenza di valori alterati o di un trattamento specifico, e di basare le decisioni terapeutiche sull'andamento nel tempo dei valori anziché su un singolo valore, oltre che di prendere in considerazione i livelli individuali di Ca e P anziché il valore del prodotto Ca-P. Non raccomandano invece il dosaggio di routine dei marcatori di *turnover* osseo relativi alla sintesi (es. propeptide terminale del procollagene tipo I) e alla degradazione (es. telopeptide C-terminale del collagene di tipo I) del collagene, cui è da preferire il dosaggio del PTH e della fosfatasi alcalina osso-specifica. Le linee guida suggeriscono inoltre di determinare la BMD al fine di definire il rischio fratturativo, di eseguire eventualmente una biopsia ossea se la conoscenza del tipo di osteodistrofia renale è necessaria ai fini della decisione terapeutica, di impiegare metodiche di *imaging* quali la radiografia laterale dell'addome per la ricerca di calcificazioni vascolari o l'ecocardiogramma per la ricerca di calcificazioni valvolari, come alternativa alla tomografia computerizzata, e di considerare l'eventuale presenza di calcificazioni nella stratificazione del rischio CV. Il trattamento delle alterazioni del metabolismo minerale deve basarsi su misurazioni seriate di Ca, P e PTH. L'iperfosforemia deve essere trattata in caso di livelli progressivamente o persistentemente elevati di P sierico (anche ai limiti superiori della normalità). La fosfatemia deve essere riportata nel *range* di normalità attraverso la limitazione dell'introito alimentare di fosfati, prendendo in considerazione la fonte (animale, vegetale, additivi), e/o la somministrazione di chelanti di P da scegliere in base ai livelli sierici di Ca, limitando l'uso di quelli contenenti Ca, soprattutto se a dosi elevate e in associazione a supplementazione di vitamina D, al fine di scongiurare l'ipercalcemia, ed evitando l'uso prolungato di quelli contenenti alluminio, al fine di prevenire l'intossicazione di alluminio. Il trattamento della carenza (<20 ng/mL) e dell'insufficienza (20-30 ng/mL) di vitamina D si basa sulla supplementazione di ergo o colecalciferolo, come nella popolazione generale; l'uso della vitamina D 1-25 (OH)₂ (calcitriolo) o del paracalcitolo, così come dei Ca-mimetici, è riservato ai pazienti con CKD in stadio G4-G5 con grave e progressivo iperparatiroidismo che, se resistente al trattamento medico, richiede la paratiroidectomia. I livelli di PTH intatto devono essere mantenuti in un *range* compreso tra 2 e 9 volte il limite superiore della norma e la terapia deve essere modificata in caso di importanti variazioni in entrambe le direzioni all'interno di questo *range*. In particolare, nei pazienti diabetici, è necessario monitorare strettamente i livelli di PTH onde evitare un'eccessiva soppressione del PTH stesso, in considerazione della maggiore prevalenza della malattia dell'osso adinamico rispetto ai pazienti non diabetici con CKD non dialitica. A tal fine, è importante prestare attenzione al rischio di ipercalcemia in caso di trattamento con chelanti contenenti Ca e di ipervitaminosi D in caso di supplementazione vitaminica.

Bibliografia

1. 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.* 2017;7:1–59.
2. Hu L, Napoletano A, Provenzano M, et al. Mineral Bone Disorders in Kidney Disease Patients: The Ever-Current Topic. *Int J Mol Sci.* 2022;23:12223.
3. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Kaji H, Sugimoto T. Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of BMD or diabetic complications. *J Bone Miner Res.* 2009;24:702–709.
4. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2007;18:427–444.
5. Martin KJ, González EA. Prevention and control of phosphate retention/hyperphosphatemia in CKD-MBD: what is normal, when to start, and how to treat? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:440–446.
6. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Secondary hyperparathyroidism is associated with higher mortality in man with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;73:1296–1302.
7. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, et al. Serum Phosphate Levels and Mortality Risk among People with Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:520–528.
8. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351:1296–1305.
9. Mehrotra R, Budoff M, Christenson P, et al. Determinants of coronary artery calcification in diabetics with and without nephropathy. *Kidney Int.* 2004;66:2022–2031.



Iperfosfatemia

Causa: ↓ escrezione urinaria P

Terapia:

1. ↓ introito alimentare P
2. chelanti P:
 - contenenti Ca: rischio ipercalcemia a dosi elevate e con supplementazione vitamina D;
 - contenenti Al: rischio intossicazione Al se uso prolungato
 - altri (lantanio carbonato e sevelamer): indicato se ipercalcemia o somministrazione prolungata

Ipovitaminosi D

Cause:

1. ↓ sintesi e introito/assorbimento
2. ↓ 1- α -idrossilasi e ↑ escrezione urinaria calcitriolo (fasi avanzate CKD)

Terapia:

1. ergo o colecalciferolo (come nella popolazione generale)
2. calcitriolo o paracalcitriolo (se ↓ calcitriolo)

Iperparatiroidismo secondario

Cause: iperfosfatemia, ipocalcemia e ipovitaminosi D (inappropriato ↑ PTH nei pz diabetici rispetto a ↓ vitamina D e Ca)

Terapia:

1. trattamento cause (monitorando livelli PTH per evitare eccessiva soppressione e mantenere a valori 2-9 volte limite superiore)
2. paratiroidectomia (se inefficace)

Ipocalcemia

Cause:

1. ↑ deposizione fosfato di Ca
2. ↓ vitamina D

Terapia:

1. trattamento iperfosfatemia
2. supplementazione vitamina D
3. sali di Ca (solo se persistente)

Alterazioni ricambio minerale

CKD-MBD

Alterazioni scheletriche

1. Malattia ad alto turnover osseo
 2. Malattia a basso turnover osseo (malattia dell'osso adinamico)*
 3. Osteomalacia
 4. Malattia mista dell'osso
- * Più frequente nei pz diabetici tipo 2

Alterazioni extra-scheletriche

1. Calcificazioni vascolari
2. Calcificazioni tessuti molli

Figura 5: Manifestazioni della CKD-MBD e trattamento delle alterazioni del ricambio minerale.

Farmaci anti-infiammatori non steroidei

Anna Solini Università di Pisa

Si stima che un evento avverso renale si manifesti nel 1-5% dei pazienti che assumono FANS [1]. Tuttavia, gli studi randomizzati e controllati che esaminano l'efficacia dei FANS escludono abitualmente le persone con CKD e spesso non valutano gli esiti renali [2]; quindi, la maggior parte dei dati sulla sicurezza d'uso dei FANS nei soggetti con CKD proviene da studi osservazionali. Gli eventi avversi renali comprendono sia episodi di AKI che (sviluppo e) progressione di CKD. Altri eventi avversi associati all'uso di FANS includono iperpotassiemia, iposodiemia, ipervolemia ed esacerbazione dell'ipertensione, oltre che nefrite interstiziale acuta, sindrome nefrosica e necrosi papillare [3].

Uso di FANS e sviluppo di AKI

L'AKI è una condizione comune, pericolosa e potenzialmente trattabile, caratterizzata da un'improvvisa riduzione della funzione renale, che include l'insufficienza renale acuta, ma non si limita ad essa [4]. I criteri per la diagnosi e la stadiazione dell'AKI, così come definiti dalle linee guida KDIGO, sono basati sui livelli di creatinina sierica e sul volume urinario [4], e l'uso di FANS è un fattore di rischio riconosciuto per lo sviluppo di AKI [5] (Figura 6). Altri fattori di rischio sono età avanzata, disidratazione e altre cause di deplezione di volume e riduzione del volume circolante effettivo, ostruzione delle vie urinarie e impiego di MDC, agenti anti-microbici quali aminoglicosidi e amfotericina B e inibitori del RAS (RASi) [3], tutte condizioni che aumentano il rischio di AKI associata all'uso di FANS [6]. Sebbene il diabete non sia un fattore di rischio per AKI da FANS [6], i pazienti diabetici presentano una maggior prevalenza di necrosi della papilla renale rispetto ai non diabetici (0.1% versus 3-5%) [7], per cui il diabete potrebbe aumentare il rischio di AKI secondaria a questa condizione.

A fronte del potenziale rischio di AKI, i dati in letteratura sulla reale incidenza di questo evento avverso connesso all'utilizzo di FANS sono molto variabili. Una metanalisi di 10 studi per un totale di 1.609.613 soggetti ha evidenziato un aumento del rischio di AKI di 1.5 volte nella popolazione generale e di 1.63 volte nelle persone con CKD in stadio 3a, senza differenze significative tra inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi 2 (COXIB) e FANS tradizionali [8]. Lo studio randomizzato controllato PRECISION ha riscontrato eventi avversi renali nello 0.7%, 0.9% e 1.1% dei pazienti con artrite trattati con il COXIB celecoxib e i FANS naprossene e ibuprofen, rispettivamente [9]. Anche uno studio osservazionale di popolazione ha riportato tassi molto bassi di eventi avversi renali (0.1%) dopo esposizione a FANS di 35.552 soggetti CKD in stadio >3a [10]. Analogamente, uno studio condotto su 46.107 soggetti anziani trattati con FANS e altrettanti non trattati ha mostrato un maggior rischio di sviluppare AKI nei primi rispetto ai secondi (0.82% versus 0.59%), ma con un *Number Needed to Harm* (NNH) di ben 427 pazienti e insorgenza di AKI in stadio 1 nel 79% dei casi [11].

Uso di FANS e sviluppo e progressione della CKD

L'uso di FANS è un fattore di rischio riconosciuto anche per lo sviluppo e la progressione della CKD [5] (Figura 6). Uno studio di popolazione ha dimostrato che l'uso di dosi elevate di FANS per periodi prolungati, indipendentemente dalla selettività per ciclo-ossigenasi, aumentava significativamente (del 31%) il rischio di CKD [12]. Una metanalisi di 5 studi di coorte, uno studio caso-controllo ed uno trasversale, per un totale di 1.630.010 soggetti, ha mostrato che l'uso regolare di FANS non influenzava l'*outcome* (declino di eGFR ≥ 15 ml/min/1.73m² in 2 anni di *follow-up*), sebbene alte dosi di FANS aumentassero il rischio di CKD del 30% [13].

Non vi sono studi che abbiano confrontato il rischio di sviluppo di CKD nella popolazione con e senza diabete, per cui le raccomandazioni per i pazienti diabetici sono le stesse che per i pazienti non diabetici [6].

Raccomandazioni per l'uso di FANS

Le linee guida KDIGO [4,5] forniscono raccomandazioni sull'utilizzo di FANS in relazione al rischio di AKI o di progressione della CKD in ciascuno stadio di CKD secondo la *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI), tenendo conto che il rischio stesso aumenta in presenza di altri fattori di rischio (Figura 6).

Il trattamento a breve termine (≤ 5 giorni) con FANS è consentito in stadio 3, previa valutazione dei fattori di rischio, e anche in stadio 4, purché a dosaggio minimo, con monitoraggio della funzione renale e in assenza di altri fattori di rischio (tra cui l'uso contemporaneo di litio o RASi), ma non in stadio 5.

Il trattamento prolungato non è invece consentito nei pazienti con eGFR < 60 ml/min/1.73 m², sebbene possa essere considerato in pazienti selezionati con CKD in stadio 3, adottando le precauzioni di cui sopra. In tali casi, è preferibile utilizzare il paracetamolo, il cui uso non si associa ad eventi avversi renali, se non secondariamente a epatotossicità [14]. Anche l'uso di aspirina non si associa a tossicità renale, ma solo se impiegata a basso dosaggio come anti-aggregante piastrinico [15]. Uno studio caso-controllo di popolazione ha tuttavia suggerito che l'uso regolare di paracetamolo e aspirina aumenta il rischio di CKD di 2.5 volte [16].

La temporanea sospensione di FANS è altresì raccomandata in pazienti con CKD in stadio 3-5 che sviluppino patologie acute intercorrenti che aumentano il rischio di AKI.





Bibliografia

1. Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2009;8:669–681.

2. Guthrie B. Can NSAIDs Be Used Safely for Analgesia in Patients with CKD?: CON. *Kidney360.* 2020;1:1189–1191.

3. Baker M, Perazella MA. NSAIDs in CKD: Are They Safe? *Am J Kidney Dis.* 2020;76:546–557.

4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2 (Suppl.1):1–138.

5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1–150.

6. Klomjit N, Ungprasert P. Acute kidney injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Intern Med.* 2022;101:21–28.

7. Segasothy M, Samad SA, Zulfigar A, Bennett WM. Chronic renal disease and papillary necrosis associated with the long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as the sole or predominant analgesic. *Am J Kidney Dis.* 1994;24:17–24.

8. Zhang X, Donnan PT, Bell S, Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrology.* 2017;18:256.

9. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *New Engl J Med.* 2016;375:2519–2529.

10. Bouck Z, Mecredy GC, Ivers NM, et al. Frequency and associations of prescription nonsteroidal anti-inflammatory drug use among patients with a musculoskeletal disorder and hypertension, heart failure, or chronic kidney disease. *JAMA Intern Med.* 2018;178:1516–1525.

11. Nash DN, Markle-Reid M, Brimble KS, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of acute kidney injury and hyperkalemia in older adults: a population-based study. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34:1145–1154.

12. Chiu HY, Huang HL, Li CH, et al. Increased risk of chronic kidney disease in rheumatoid arthritis associated with cardiovascular complications – a national population-based cohort study. *PLoS One.* 2015;10:e0136508.

13. Nderitu P, Doos L, Jones PW, Davies SJ, Kadam UT. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. *Fam Pract.* 2013;30:247–255.

14. Hiragi S, Yamada H, Tsukamoto T, et al. Acetaminophen administration and the risk of acute kidney injury: a self-controlled case series study. *Clin Epidemiol.* 2018;10:265–276.

15. Baigent C, Landray M, Leaper C, et al. First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-I) study: biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:473–484.

16. Ford M, Ejerblad E, Lindblad P, et al. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1801–1808.

Stadio 1-2 CKD
(eGFR ≥ 60
ml/min/1.73 m² +
danno renale)



Rischi e indicazioni	
Rischio AKI*	Basso
Rischio CKD	Non aumentato
Terapia a breve termine (≤ 5 gg)	Consentita
Terapia a lungo termine	Consentita
Malattie intercorrenti	Non sospendere

Stadio 3 CKD
(eGFR 30-59
ml/min/1.73 m²)



Rischi e indicazioni	
Rischio AKI*	Basso (lievemente aumentato negli anziani)
Rischio CKD	Non aumentato
Terapia a breve termine (≤ 5 gg)	Consentita (valutazione fattori di rischio)
Terapia a lungo termine	Consentita caso per caso (basso dosaggio + valutazione funzione renale e fattori di rischio)
Malattie intercorrenti	Sospendere

Stadio 4 CKD
(eGFR 15-29
ml/min/1.73 m²)



Rischi e indicazioni	
Rischio AKI*	Almeno moderatamente aumentato
Rischio CKD	Probabilmente moderatamente aumentato
Terapia a breve termine (≤ 5 gg)	Consentita caso per caso (basso dosaggio + valutazione funzione renale e fattori di rischio)
Terapia a lungo termine	Non consentita
Malattie intercorrenti	Sospendere

Stadio 5 CKD
(eGFR < 15
ml/min/1.73 m²)



Rischi e indicazioni	
Rischio AKI*	Alto
Rischio CKD	Da moderatamente a severamente aumentato
Terapia a breve termine (≤ 5 gg)	Non consentita
Terapia a lungo termine	Non consentita
Malattie intercorrenti	Sospendere

*AKI

Stadio AKI	Creatinina sierica	Volume urinario
1	Aumento 1.5-1.9 volte il basale o aumento ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 μ mol/L)	< 0.5 ml/kg/ora per 6-12 ore
2	Aumento 2.0-2.9 volte il basale	< 0.5 ml/kg/ora per ≥ 12 ore
3	Aumento ≥ 3.0 volte il basale o valori ≥ 4.0 mg/dl (≥ 353.6 μ mol/L) o inizio terapia sostitutiva renale	< 0.3 ml/kg/ora per ≥ 24 ore o anuria per ≥ 12 ore

Figura 6: Rischio di AKI e CKD e indicazioni al trattamento con FANS in base allo stadio di CKD secondo KDOQI

Bloccanti del sistema renina-angiotensina nella malattia renale cronica avanzata

Roberto Trevisan Università di Milano Bicocca

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (*Angiotensin-Converting Enzyme*, ACE) e gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (*Angiotensin II-Receptor Blockers*, ARB) hanno rappresentato un enorme progresso nella terapia dell'ipertensione. Studi randomizzati e controllati hanno infatti fornito prove robuste a sostegno dell'uso di RASi per ridurre non solo la pressione arteriosa, ma anche il danno d'organo e la mortalità nell'insufficienza cardiaca e la progressione della CKD, soprattutto proteinurica. Di conseguenza, questi farmaci sono raccomandati dalla maggior parte delle linee guida come terapia di prima linea in tali condizioni morbose, anche nei pazienti diabetici.

Effetti collaterali del blocco del RAS

È noto che sia gli ACE inibitori che gli ARB inducono effetti collaterali "funzionali" legati al blocco del RAS, quali l'iperpotassiemia, dovuta all'inibizione della secrezione dell'aldosterone, e un declino iniziale, rapido e reversibile dell'eGFR, del 10-20% a seconda del livello basale, per la contemporanea riduzione della pressione arteriosa sistemica e del tono delle arteriole efferenti renali, con conseguente diminuzione della pressione intraglomerulare [1, 2]. Sebbene questi eventi si verifichino a qualsiasi livello di eGFR, l'incidenza di iperpotassiemia associata a terapia con RASi raggiunge il 30% nei pazienti con CKD di stadio 4-5 [3, 4]. Allo stesso modo, un rapido aumento della creatinina >30%, riportato nell'1.7% dei pazienti trattati con RASi [5, 6], è più preoccupante nei soggetti con CKD avanzata, poiché lo sviluppo di AKI aumenta il rischio di scompenso cardiaco, progressione verso l'ESRD e morte, ed è infatti causa frequente di sospensione dei RASi.

Evidenze riguardo all'interruzione o al mantenimento della terapia

L'elevato rischio di effetti collaterali ha sollevato la questione se, nella CKD avanzata, la terapia con RASi debba essere interrotta o debba essere mantenuta, in quanto ancora utile nel prevenire la mortalità CV e la progressione verso l'ESRD. Alcuni studi osservazionali e uno studio randomizzato e controllato possono fornire indicazioni utili. Innanzitutto, nei 3 grandi studi che hanno confermato l'efficacia del blocco del RAS nel ridurre la progressione della ND proteinurica (*Collaborative Study*, RENAAL e IDNT) [7-9], la terapia con RASi non veniva interrotta neanche per eGFR <30 ml/min/1.73 m². Inoltre, un'analisi post-hoc dello studio RENAAL ha dimostrato che la riduzione dell'ESRD con l'ARB losartan rispetto al placebo era molto maggiore (del 24.6%), così come quella dell'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, nel terzile più alto di creatininemia (>2.1 mg/dL) [10]. L'analisi di 10.254 pazienti con eGFR <30 ml/min/1.73m² del Registro Renale Svedese (28% con diabete) ha rivelato, in un *follow-up* di 5 anni, un aumento della mortalità del 13% e degli eventi avversi CV maggiori (*Major Adverse Cardiovascular Events*, MACE) dell'11.9%, a fronte di una riduzione dell'ESRD del 8.3%, nei pazienti che avevano sospeso rispetto a quelli che avevano continuato la terapia con RASi [11]. In uno studio retrospettivo americano su 3.909 pazienti, la sospensione della terapia con RASi si associava ad aumento della mortalità, del 39% in quelli con eGFR <30 ml/min/1.73 m² e del 59% in quelli con riduzione dell'eGFR >40% in un anno, e dei MACE, rispettivamente del 37% e del 40%, ma non del rischio di ESRD [12]. In uno studio di popolazione, condotto a Hong Kong su 10.400 soggetti con eGFR <30 ml/min/1.73 m², la sospensione della terapia, avvenuta nel 17.6% dei pazienti, si associava ad aumento dei MACE del 27%, dello scompenso cardiaco dell'85% e dell'ESRD del 30%, in un *follow-up* >10 anni [13].

In 5.669 soggetti, la sospensione della terapia con RASi dopo un episodio di iperpotassiemia, avvenuta nel 25% dei pazienti, si associava ad aumento del rischio di morte del 49% e di MACE del 29%, rispetto alla sua continuazione [14]. Infine, uno studio randomizzato e controllato, lo STOP-ACEi, ha confrontato gli effetti della prosecuzione o della sospensione della terapia con RASi in 411 soggetti con CKD avanzata, non riscontrando, in un *follow-up* di 3 anni, nessuna differenza significativa nell'eGFR o negli outcome renali e CV, sebbene il campione non fosse sufficiente a valutare l'impatto CV [15].

Raccomandazioni per l'impiego di bloccanti del RAS

Le linee guida KDIGO sul trattamento dell'ipertensione [16] raccomandano di utilizzare dosi crescenti di RASi fino alla massima dose tollerata e di controllare i livelli di potassiemia e creatininemia entro 2-4 settimane dall'inizio della somministrazione o dall'aumento della dose di RASi, soprattutto nei pazienti con eGFR <45 ml/min/1.73 m². Prima di considerare la riduzione della dose o la sospensione della terapia con RASi, si raccomanda di trattare l'iperpotassiemia con apposite misure, quali la riduzione dell'introito alimentare di K e dei diuretici dell'ansa, la correzione di un'eventuale acidosi metabolica e il trattamento con chelanti del K di nuova generazione, e di ricercare e trattare possibili altre cause di un aumento >30% della creatininemia, quali ipotensione, ipovolemia, sepsi e stenosi delle arterie renali (Figura 7). Inoltre, le linee guida KDIGO sulla gestione della CKD [17] consigliano l'interruzione temporanea della terapia con RASi, così come di altri farmaci potenzialmente nefrotossici, nei pazienti con CKD stadio 3-5 in caso di gravi malattie intercorrenti che aumentano il rischio di AKI, ma suggeriscono di non interrompere necessariamente il trattamento con RASi nei pazienti con GFR <30 ml/min/1.73 m² (Figura 7).





Bibliografia

1. Jackevicius CA, Wong J, Aroustamian I, Gee M, Mody FV. Rates and predictors of ACE inhibitor discontinuation subsequent to elevated serum creatinine: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2014;4:e005181.
2. Schmidt M, Mansfield KE, Bhaskaran K, et al. Serum creatinine elevation after renin-angiotensin system blockade and long term cardiorenal risks: cohort study. *BMJ*. 2017;356:j791.
3. Nilsson E, Gasparini A, Arnlov J, et al. Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large healthcare system. *Int J Cardiol*. 2017;245:277–284.
4. Adelborg K, Nicolaisen SK, Hasvold P, et al. Predictors for repeated hyperkalemia and potassium trajectories in high-risk patients—a population-based cohort study. *PLoS One*. 2019; 14:e0218739.
5. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, et al. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2009;53:961–973.
6. Schmidt M, Mansfield KE, Bhaskaran K, et al. Serum creatinine elevation after renin-angiotensin system blockade and long term cardiorenal risks: cohort study. *BMJ*. 2017; 356:j791.
7. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1993;329:1456–1462.
8. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861–869.
9. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:851–860.
10. Remuzzi G, Ruggenti P, Perna A, et al. Continuum of renoprotection with losartan at all stages of type 2 diabetic nephropathy: a post hoc analysis of the RENAAL trial results. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:3117–3125.
11. Fu EL, Evans M, Clase CM, et al. Stopping Renin-Angiotensin System Inhibitors in Patients with Advanced CKD and Risk of Adverse Outcomes: A Nationwide Study. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32:424–435.
12. Qiao Y, Shin JI, Chen TK, et al. Association Between Renin-Angiotensin System Blockade Discontinuation and All-Cause Mortality Among Persons With Low Estimated Glomerular Filtration Rate. *JAMA Intern Med*. 2020;180:718–726.
13. Yang A, Shi M, Lau ESH, et al. Clinical outcomes following discontinuation of renin-angiotensin- system inhibitors in patients with type 2 diabetes and advanced chronic kidney disease: A prospective cohort study. *EClinicalMedicine*. 2022;55:101751.
14. Xu Y, Fu EL, Trevisan M, et al. Stopping renin-angiotensin system inhibitors after hyperkalemia and risk of adverse outcomes. *Am Heart J*. 2022;243:177–186.
15. Bhandari S, Mehta S, Khwaja A, et al. Renin-angiotensin system inhibition in advanced chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2022;387:2021–2032.
16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021;99:S1–S87.
17. 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.

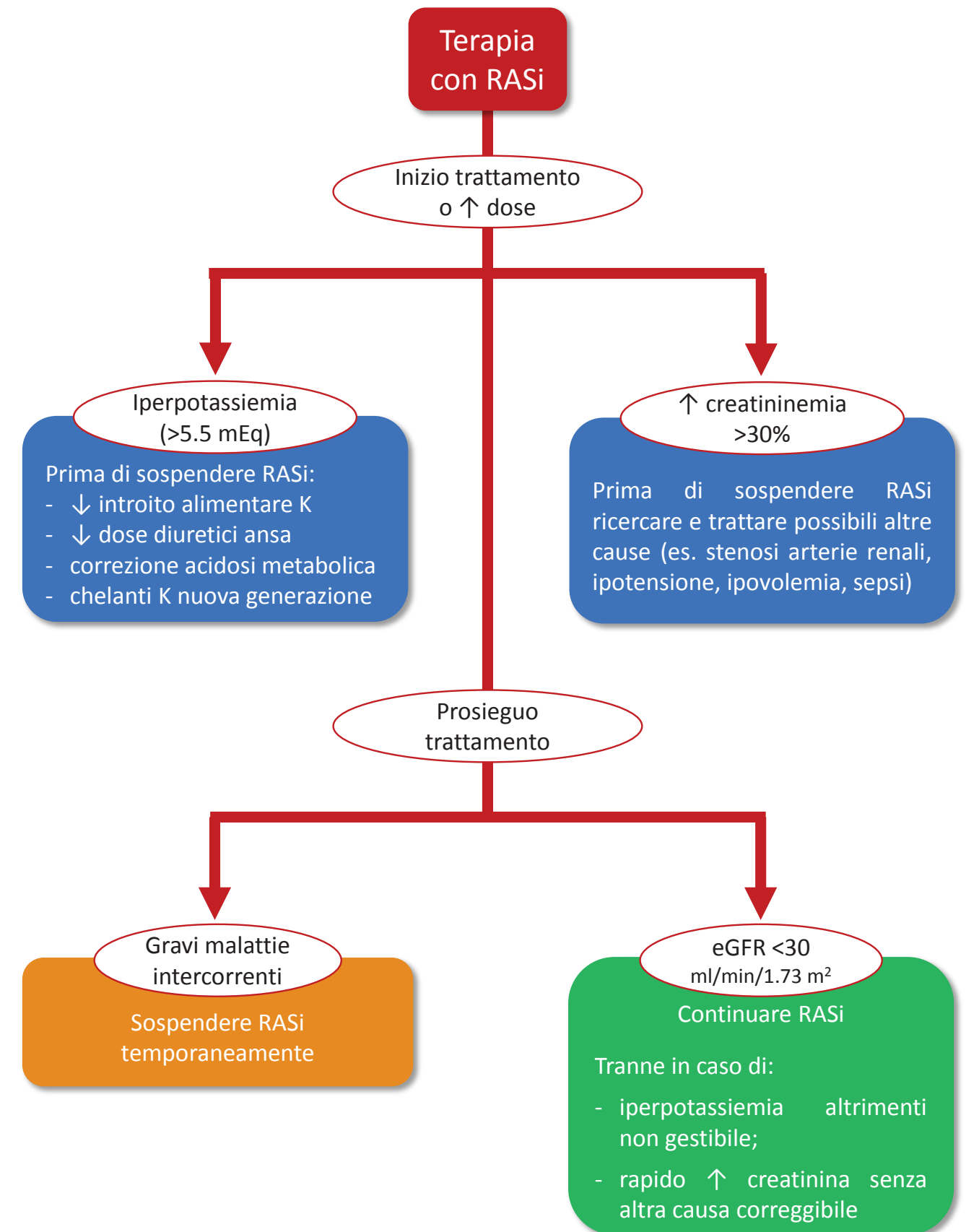


Figura 7: Gestione della terapia con RASi nel paziente con CKD

Mezzi di contrasto iodati

Giuseppe Penno, Monia Garofolo Università di Pisa

I MDC hanno rivoluzionato il campo della radiodiagnostica migliorando la qualità delle immagini attraverso l'evidenziazione di dettagli in tessuti e organi e di eventuali lesioni altrimenti non visualizzabili. Storicamente, la nefrotossicità ha rappresentato un temuto evento avverso dei MDC, in quanto associata ad un aumento significativo di morbidità (tra cui AKI e progressione della CKD) e mortalità, dei costi ospedalieri e post-dimissione e dei tassi di riammissione. Tali timori spesso hanno precluso l'uso dei MDC negli esami di *imaging*, talvolta a scapito dell'efficacia della prestazione e della tempestività della diagnosi.

AKI associata a MDC

Negli ultimi 20 anni, il rischio nefrotossico dei MDC iodati è diventato argomento di dibattito, poiché evidenze più recenti provenienti da studi di migliore qualità hanno suggerito che molti dei casi di AKI apparentemente indotti da MDC (*contrast-induced AKI*, CI-AKI), ovvero di AKI che si manifesta entro 48 ore dalla somministrazione di MDC in relazione causale con essa, siano in realtà casi di errata attribuzione, ovvero causati da altri fattori nefrotossici presenti al momento dell'esposizione al MDC (AKI associata a MDC, *contrast-associated AKI*, CA-AKI) o un manifestazione della normale variabilità della funzione renale, eventualità che aumenta con il ridursi della funzione renale stessa [1]. Il termine CA-AKI è quindi ampiamente accettato per definire l'AKI dopo somministrazione di MDC, vista l'elevata percentuale di casi di AKI correlati alla concomitante esposizione a MDC e altri agenti nefrotossici. Al contrario, i casi provati di CI-AKI, che rappresenta quindi un sottoinsieme della CA-AKI, sono alquanto rari [2]; modificazioni emodinamiche, danno tubulare diretto, ipossia della midollare, stress ossidativo e infiammazione sono tra i meccanismi coinvolti. Sebbene la CA-AKI sia associata ad esiti clinici sfavorevoli, inclusi il rischio di mortalità ed eventi avversi cardiovascolari, non è chiaro se essa sia un indicatore del rischio o piuttosto un mediatore di tali eventi [3].

Fattori di rischio

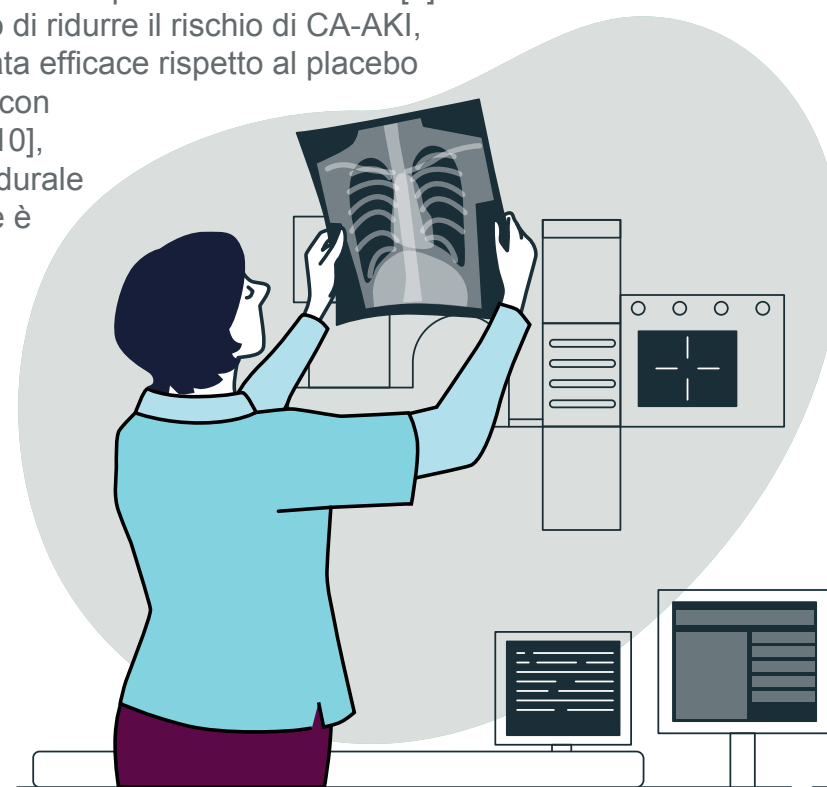
L'AKI è un evento relativamente comune dopo la somministrazione di MDC, soprattutto tra i pazienti sottoposti ad angiografia/arteriografia o interventi di rivascolarizzazione percutanei. Il rischio di CA-AKI aumenta in relazione ai livelli di eGFR ed è pari al 5, 10, 15 e 30% per eGFR ≥ 60 , 45-59, 30-44 e < 30 mL/min/1.73 m², rispettivamente [2]. Il rischio di CI-AKI è invece decisamente inferiore e pari a 0, 0-2 e 0-17% per eGFR ≥ 45 , 30-44 e < 30 mL/min/1.73 m², rispettivamente [2]. Il fattore di rischio primario è rappresentato da un eGFR < 30 mL/min/1.73 m² o da un episodio di AKI in corso. Nessun altro fattore di rischio legato al paziente è stato dimostrato in maniera conclusiva per la CI-AKI, compreso il diabete, che non ha aumentato in modo indipendente il rischio di CI-AKI in uno studio osservazionale su pazienti con eGFR stabile nel *range* G3b (30-44 mL/min/1.73 m²). Il diabete rappresenta invece un fattore di rischio addizionale per la CA-AKI insieme ad età avanzata e presenza di albuminuria, ipoperfusione renale (es. insufficienza cardiaca), instabilità emodinamica (es. ipotensione, ipovolemia, sepsi) e anemia [5]. Vi sono poi l'uso di altri agenti nefrotossici (es. FANS, RASi) e l'esposizione ripetuta a MDC, oltre che la dose elevata e l'iperosmolarità del MDC [2]. Per stimare il rischio di CA-AKI, è possibile utilizzare degli *score* quale quello di Merham (<https://www.mdcalc.com/calc/10087/mehran-score-post-pci-contrast-nephropathy>) [4], che considera i suddetti fattori di rischio e consente di classificare il paziente in 4 classi di rischio (Figura 6).

Profilassi

I pazienti da sottoporre a procedure di *imaging* con MDC in elezione debbono essere preliminarmente valutati per la possibilità di utilizzare procedure alternative e la determinazione del rischio di CA-AKI al fine di stabilire la necessità di adeguate misure preventive [2] (Figura 6). In linea di massima, la profilassi è indicata nei pazienti che presentano un eGFR < 30 mL/min/1.73 m² o un episodio di AKI in corso e non sono sottoposti a dialisi o sono sottoposti a dialisi ma con funzionalità renale residua. La profilassi non è invece indicata nei pazienti con eGFR stabile ≥ 30 mL/min/1.73 m² o sottoposti a dialisi, i cui programmi non è necessario modificare quando viene somministrato MDC. In presenza di altri fattori di rischio per la CA-AKI, la profilassi può essere presa in considerazione anche nei pazienti con eGFR di 30-44 o > 45 mL/min/1.73 m² [2]. In particolare, se si usa lo *score* di Merham [4], la profilassi è indicata nei pazienti a rischio intermedio, alto e molto alto, tanto più quanto maggiore è il rischio stesso [6].

La profilassi si basa innanzitutto sull'espansione isotonica del volume mediante infusione endovenosa, preferibilmente di durata di almeno 12 ore, di soluzione salina o bicarbonato, che sono ugualmente efficaci, sebbene la prima sia preferibile, previa considerazione dei rischi in caso di insufficienza cardiaca o altre condizioni ipervolemiche [7]. Inoltre, se presente, è importante correggere l'anemia. È altresì utile ridurre la dose di MDC, senza però compromettere la qualità dell'*imaging*, e privilegiare l'uso di MDC iso- o anche ipo-osmolari. Se clinicamente fattibile, è inoltre indicata la sospensione di farmaci potenzialmente nefrotossici per 24-48 ore prima e 48 ore dopo l'esposizione al MDC. A tal proposito, pur in mancanza di chiare evidenze a favore, può essere considerata anche la sospensione del trattamento con RASi per almeno 48 ore prima della procedura per evitare il rischio di ipotensione e iperpotassiemia nel caso in cui si sviluppasse CA-AKI. Riguardo ai farmaci anti-iperglicemici, la metformina non aumenta il rischio di CI-AKI, ma se questa si sviluppa in un paziente che assume metformina, il rischio di acidosi lattica aumenta; pertanto, la metformina deve essere sospesa prima della procedura e non deve essere ripresa finché la funzione renale non sia stata rivalutata. I dati disponibili non suggeriscono un aumento del rischio di CA-AKI associato all'uso degli inibitori di SGLT2 [8], anzi sembra emergere un possibile effetto protettivo, specialmente in presenza di diabete [9].

Riguardo invece ai farmaci in grado di ridurre il rischio di CA-AKI, la N-acetilcisteina non si è dimostrata efficace rispetto al placebo e non è raccomandata nei pazienti con eGFR < 30 mL/min/1.73 m² o AKI [10], al contrario della terapia peri-procedurale con statine (rosuvastatina) [11], che è risultata la più efficace in aggiunta all'idratazione [12].





Bibliografia

1. McDonald JS, McDonald RJ. Risk of Acute Kidney Injury Following IV Iodinated Contrast Media Exposure: 2023 Update, From the AJR Special Series on Contrast Media. *AJR Am J Roentgenol*. 2023 Oct 4.
2. Davenport MS, Perazella MA, Yee J, et al. Use of Intravenous Iodinated Contrast Media in Patients with Kidney Disease: Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. *Radiology*. 2020;294:660–668.
3. Vemireddy L, Bansal S. Contrast-Associated Acute Kidney Injury: Definitions, Epidemiology, Pathophysiology, and Implications. *Interv Cardiol Clin*. 2023;12:489–498.
4. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1393–1399.
5. Nyman U, Ahlqvist J, Aspelin P, et al. Preventing contrast medium-induced acute kidney injury: Side-by-side comparison of Swedish-ESUR guidelines. *Eur Radiol*. 2018;28:5384–5395.
6. Everson M, Sukcharoen K, Milner Q. Contrast-associated acute kidney injury. *BJA Educ*. 2020;20:417–423.
7. Cheng AS, Li X. The Potential Biotherapeutic Targets of Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Int J Mol Sci*. 2023;24:8254.
8. Nusca A, Piccirillo F, Viscusi MM, et al. Contrast-induced Acute Kidney Injury in Diabetic Patients and SGLT-2 Inhibitors: A Preventive Opportunity or Promoting Element? *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022;80:661–671.
9. Özkan U, Gürdoğan M. The Effect of SGLT2 Inhibitors on the Development of Contrast-Induced Nephropathy in Diabetic Patients with Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59:505.
10. Maestro C, Leache L, Gutiérrez-Valencia M, et al. Efficacy and safety of N-acetylcysteine for preventing post-intravenous contrast acute kidney injury in patients with kidney impairment: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2023;33:6569–6581.
11. Cho A, Lee YK, Sohn SY. Beneficial effect of statin on preventing contrast-induced acute kidney injury in patients with renal insufficiency: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e19473.
12. Su X, Xie X, Liu L, et al. Comparative Effectiveness of 12 Treatment Strategies for Preventing Contrast-Induced Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2017;69:69–77.

* Punteggio di Merhan

<https://www.mdcalc.com/calc/10087/mehran-score-post-pci-contrast-nephropathy>

Parametri	Punteggio
Scompenso cardiaco cronico	+5
Ipotensione	+5
Età >75 anni	+4
eGFR (≥60; 40-<60; 20-<40; <20)	0; +2; +4; +6
Diabete mellito	+3
Anemia	+3
Volume MDC	+1/100 cc

Classe di rischio	Punteggio di rischio	Rischio AKI (%)	Rischio ESRD (%)
Basso	≤5	7.5	0.04
Intermedio	6-10	14.0	0.12
Alto	11-16	26.1	1.09
Molto alto	≥16	57.3	12.6

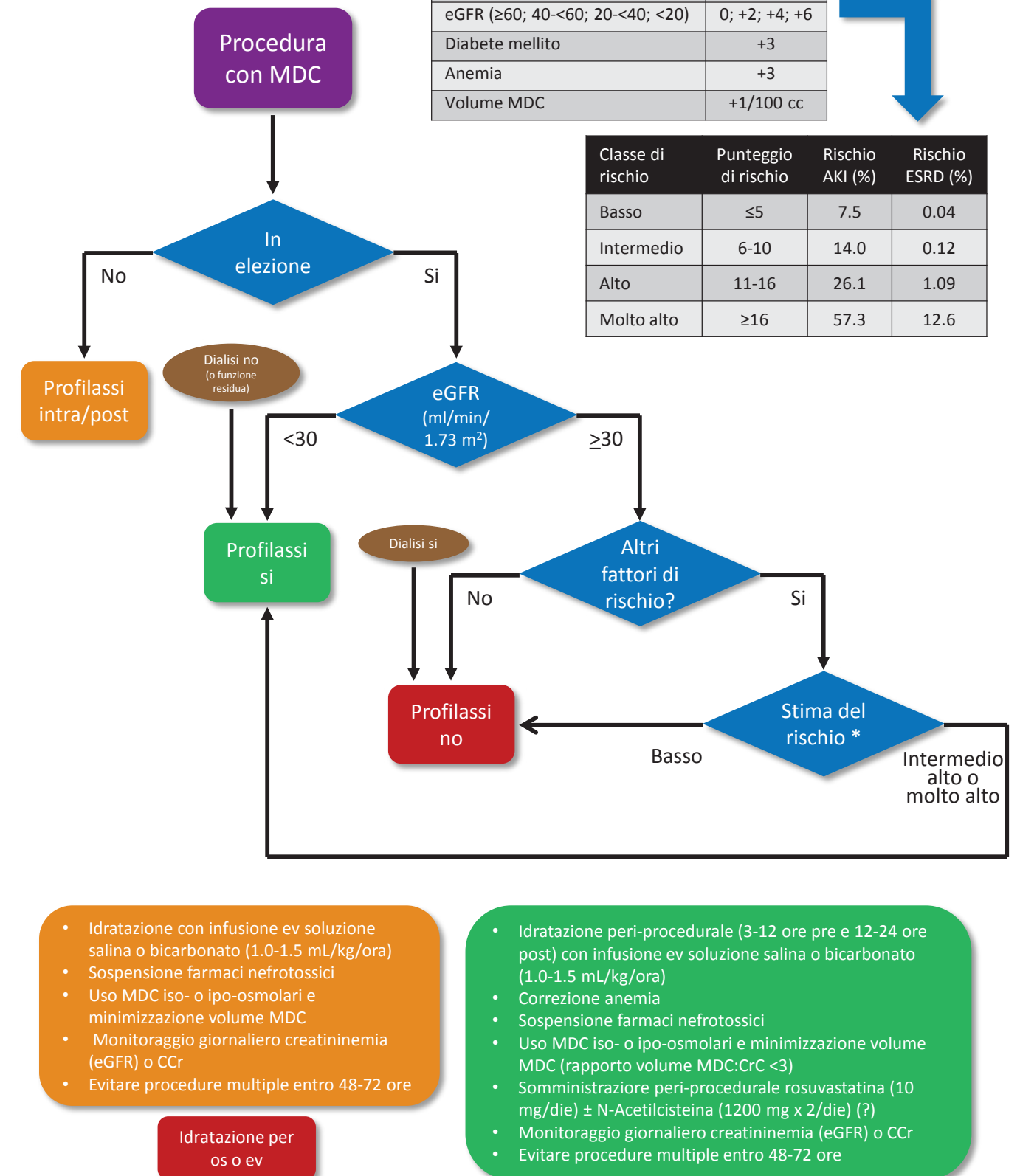


Figura 8: Flow chart della profilassi dell'AKI associata a procedure che utilizzano MDC. CCr = clearance creatinina

Nuovi farmaci per la nefroprotezione

Martina Vitale Università di Roma “La Sapienza”

Nel corso dell'ultima decade sono emerse robuste evidenze a favore di un effetto nefroprotettivo di due classi di farmaci anti-iperglicemici, gli inibitori di SGLT-2 e gli agonisti recettoriali del GLP-1, oltre che di un antagonista non steroideo del recettore dei mineralcorticoidi, il finerenone.

Inibitori di SGLT-2 e agonisti recettoriali del GLP-1

L'efficacia in termini di nefroprotezione di queste due classi di farmaci anti-iperglicemici è emersa in studi randomizzati e controllati di *outcome* CV nei quali l'*outcome* renale è stato valutato come *endpoint* secondario. Successivamente, sono stati condotti studi randomizzati e controllati di *outcome* renale, nei quali l'*outcome* composito cardio-renale (*outcome* renale + morte per cause CV) era l'*endpoint* primario e l'*outcome* composito renale era l'*endpoint* secondario.

Nei 4 studi randomizzati e controllati di *outcome* CV con SGLT-2 inibitori (EMPA-REG *OUTCOME* – empagliflozin; CANVAS Program – canagliflozin; DECLARE-TIMI 58 – dapagliflozin; VERTIS CV – ertugliflozin), condotti in pazienti con diabetici di tipo 2 con pregressa malattia CV aterosclerotica o con fattori di rischio CV e diversi gradi di funzione renale, è emersa una significativa diminuzione del rischio non solo di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e di MACE, ma anche di un *outcome* composito renale, definito come riduzione $\geq 40\%$ dell'eGFR (o raddoppio della creatinina), ESRD o morte per causa renale. Una metanalisi dei 4 studi ha evidenziato una diminuzione del rischio di progressione della CKD del 42% [1]. L'effetto nefroprotettivo era evidente in pazienti in prevenzione CV sia secondaria che primaria e per tutti i livelli di eGFR e albuminuria al basale, compresi quelli più bassi dove l'efficacia ipoglicemizzante è minima [2]. Nei 3 studi randomizzati e controllati di *outcome* renale con inibitori di SGLT-2 (CREDENCE – canagliflozin; DAPA-CKD – dapagliflozin; EMPA-KIDNEY – empagliflozin), condotti in pazienti diabetici di tipo 2, e in due di essi anche non diabetici, con CKD con eGFR preservato o ridotto e solo macroalbuminuria, macro e microalbuminuria o anche normoalbuminuria, rispettivamente, è emersa una significativa diminuzione del rischio di progressione di CKD del 30-45%, indipendente dalla presenza o meno di diabete e dai livelli di eGFR e albuminuria al basale, oltre che del rischio di AKI, nonostante l'iniziale riduzione dell'eGFR [3].

Nei 6 studi randomizzati e controllati di *outcome* CV condotti con agonisti recettoriali del GLP-1 (ELIXA – lixisenatide; LEADER – liraglutide; SUSTAIN-6 – semaglutide, EXCEL – exenatide settimanale; REWIND – dulaglutide; AMPLITUDE-O – efpeglenatide) in pazienti diabetici di tipo 2 con pregressa malattia CV aterosclerotica o con fattori di rischio CV e diversi gradi di funzione renale, è emersa una significativa diminuzione non solo del rischio di MACE, ma anche di un *outcome* composito renale. Tuttavia, come dimostrato da una metanalisi di tali studi [4], la riduzione del rischio era significativa e pari al 21% per l'*outcome* composito renale che comprendeva anche lo sviluppo di macroalbuminuria persistente, ma non per quello che non la comprendeva, con la possibile eccezione della dulaglutide [5], a indicare che l'efficacia nefroprotettiva degli agonisti recettoriali del GLP-1 era trainata esclusivamente dall'effetto sulla macroalbuminuria di nuova insorgenza, a differenza di quella degli inibitori di SGLT-2. L'unico studio randomizzato e controllato di *outcome* renale con un agonista recettoriale del GLP-1 (FLOW – semaglutide), è stato interrotto prematuramente per dimostrata efficacia nefroprotettiva, per cui si rimane in attesa della pubblicazione dei risultati. Infine, analisi post hoc di studi randomizzati e controllati di *outcome* metabolici (controllo glicemico e peso corporeo) con un

doppio agonista recettoriale GLP-1 e *Gastric Inhibitory Polypeptide* (GIP), la tirzepatide, hanno suggerito un possibile effetto di nefroprotezione sia in termini di riduzione dell'albuminuria che di rallentamento della perdita di eGFR [6, 7].

Antagonista non steroideo del recettore dei mineralcorticoidi

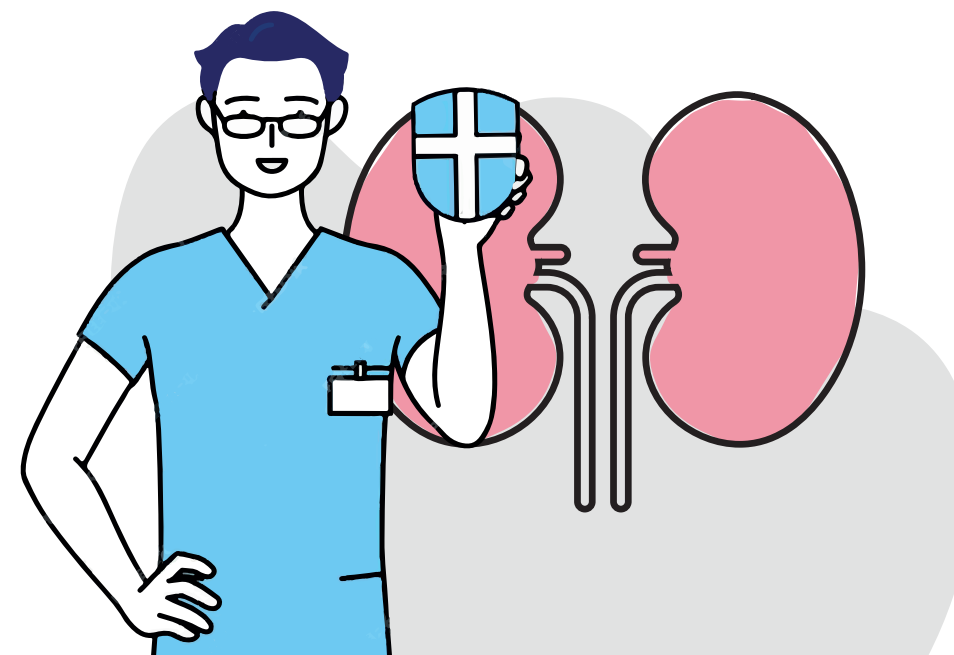
Due studi randomizzati e controllati condotti su pazienti con diabete di tipo 2 e CKD già trattati con la massima dose tollerata di RASi (FIDELIO-DKD [8] e FIGARO-DKD [9]) e un'analisi combinata dei due (FIDELITY [10]) hanno dimostrato una diminuzione significativa del rischio di un outcome composito CV (MACE e ospedalizzazione per scompenso cardiaco) e di un outcome composito renale; in particolare la riduzione del rischio di progressione della CKD era del 23% e dell'inizio della dialisi del 20%. È importante segnalare che l'iperpotassiemia, notoriamente associata all'utilizzo degli antagonisti steroidei del recettore dei mineralcorticoidi tanto da limitarne fortemente l'uso nei pazienti con CKD, soprattutto se trattati con RASi, è risultata molto meno frequente e grave con il finerenone, anche grazie ad uno stretto monitoraggio dei livelli sierici di K e all'eventuale riduzione del dosaggio di finerenone in caso di rialzo [10]. Inoltre, il rischio di iperpotassiemia è risultato ulteriormente ridotto in caso di uso combinato di finerenone e inibitore di SGLT-2 [11].

Raccomandazioni

Le attuali linee guida congiunte dell'*American Diabetes Association* (ADA) e della KDIGO [12] (Figura 9) raccomandano l'uso di un inibitore di SGLT-2 in tutti i pazienti con diabete di tipo 2 e CKD con eGFR ≥ 20 mL/min/1.73m², indipendentemente dai livelli di HbA1c, da proseguire fino alla dialisi. Inoltre, il trattamento con un inibitore di SGLT-2 senza metformina può essere preso in considerazione nei pazienti nei quali la metformina è contrindicata (in caso di eGFR < 30 mL/min/1.73m²), non è tollerata o non è necessaria per raggiungere il *target* glicemico.

L'uso di un agonista recettoriale del GLP-1 è invece raccomandato nei pazienti con diabete di tipo 2 e CKD che non raggiungono il *target* glicemico con metformina e inibitore di SGLT-2, o nei quali questi farmaci siano controindicati o non tollerati, oltre che a scopo di cardioprotezione.

Infine, l'uso di un antagonista non steroideo dei mineralcorticoidi è raccomandato nei pazienti con diabete di tipo 2 e CKD con eGFR ≥ 25 mL/min/1.73 m² e normali livelli di K (che devono essere strettamente monitorati), nel caso in cui si riscontrino valori di albuminuria ≥ 30 mg/g, nonostante il trattamento con la massima dose tollerata di RASi.





Bibliografia

1. Cherney DZI, Dagogo-Jack S, McGuire DK, et al. Kidney *outcomes* using a sustained $\geq 40\%$ decline in eGFR: A meta-analysis of SGLT2 inhibitor trials. *Clin Cardiol.* 2021;44:1139–1143.
2. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal *outcomes* in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019;393:31–39.
3. Baigent C, Emberson JonathanR, Haynes R, et al. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney *outcomes*: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet.* 2022;400:1788–1801.
4. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney *outcomes* with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9:653–662.
5. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular *outcomes* in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394:121–130.
6. Heerspink HJL, Sattar N, Pavo I, et al. Effects of tirzepatide versus insulin glargine on kidney *outcomes* in type 2 diabetes in the SURPASS-4 trial: post-hoc analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10:774–785.
7. Heerspink HJL, Sattar N, Pavo I, et al. Effects of Tirzepatide Versus Insulin Glargine on Cystatin C–Based Kidney Function: A SURPASS-4 Post Hoc Analysis. *Diabetes Care.* 2023;46:1501–1506.
8. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease *Outcomes* in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383:2219–2229.
9. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385:2252–2263.
10. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney *outcomes* with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022;43:474–484.
11. Agarwal R, Joseph A, Anker SD, et al. Hyperkalemia Risk with Finerenone: Results from the FIDELIO-DKD Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33:225–237.
12. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care.* 2022;45:3075–3090.

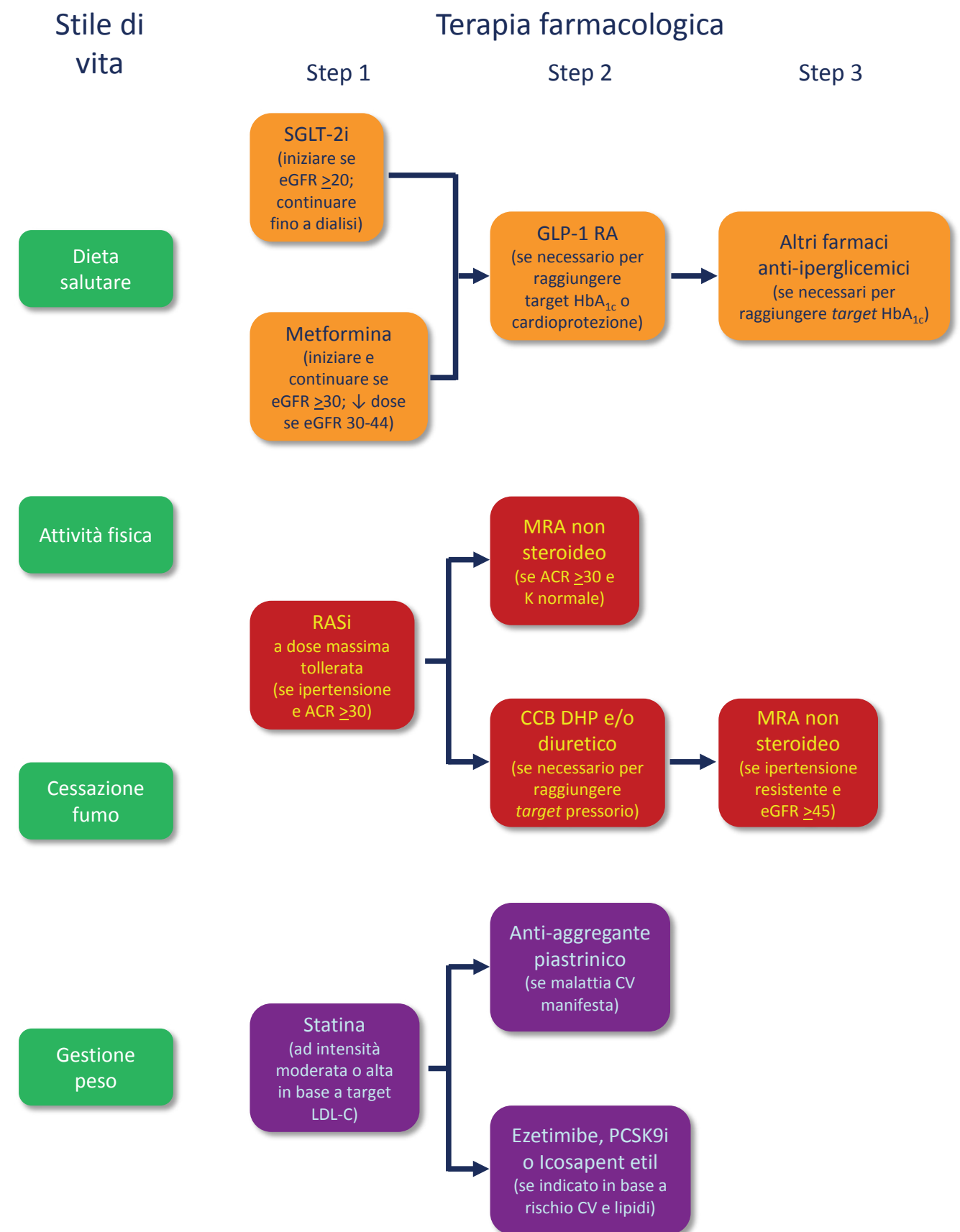


Figura 9: Linee guida per la gestione della CKD nel paziente con diabete di tipo 2. CCB DHP = calcio-antagonista diidropiridinico; MRA = antagonista del recettore dei mineralcorticoidi; LDL-C = colesterolo LDL.



VADE ✓ MECUM

per la gestione della
malattia renale cronica
nella persona con **diabete**

con la sponsorizzazione
non condizionante di

