

LA PROTEZIONE RENALE ALLA LUCE DELLE NUOVE EVIDENZE SCIENTIFICHE

Introduzione

Si stima che la malattia renale cronica (CKD) colpisca circa il 10% della popolazione generale ed il 40% della popolazione affetta da diabete mellito, riducendone sia l'aspettativa che la qualità di vita dei pazienti affetti. A differenza di altre malattie croniche per cui sono disponibili approcci diagnostici e terapeutici consolidati, non vi è un consenso sulle strategie da adottare per l'identificazione precoce e la gestione terapeutica della CKD nonostante la presa in carico precoce del paziente sia in grado di ridurre la frequenza dei ricoveri e la mortalità.

I percorsi diagnostico-terapeutici, in considerazione della diversità di patologie croniche che spesso coesistono con la CKD, devono vedere coinvolti in modo coordinato e integrato vari attori, come il Medico di Medicina Generale (MMG) e Specialisti di varie branche. L'obiettivo finale è quello di un miglioramento della qualità della prestazione sanitaria insieme ad un risparmio nell'impiego di risorse. Il paziente nefropatico costituisce il tipico esempio di cronicità della malattia che richiede un approccio di squadra e una strutturazione dei processi di cura. Nel corso del suo cammino verso la cronicità ogni paziente va incontro a esigenze cliniche diverse, strutturate su differenti livelli che sono comunque parte di un unico processo di cura

La gestione del paziente con malattia renale dovrebbe pertanto prevedere un approccio multidisciplinare e multifattoriale finalizzato ad ottenere modifiche dello stile di vita ed adeguato controllo delle comorbidità spesso associate.

Le gliflozine, farmaci nati per la gestione dell'iperglicemia nel paziente con Diabete Mellito, hanno dimostrato una significativa azione cardio e nefro-protettiva; pertanto, il riconoscimento ed il trattamento della CKD in particolare nelle fasi precoci è di fondamentale importanza per intervenire sullo sviluppo e sulla progressione del danno renale anche con questa classe di farmaci.

Tali avanzamenti culturali dovrebbero essere acquisiti ed applicati nella pratica clinica quotidiana da tutte le figure professionali implicate nella gestione del paziente con nefropatia.

La Winter School della Società Italiana di Diabetologia ha coinvolto giovani medici di varie specializzazioni, endocrinologia, nefrologia, medicina interna, geriatria con l'intento di fornire competenze e strumenti per la presa in carico ed il follow-up del paziente diabetico con complicanze renali. Quanto emerso durante i lavori del corso è stato inserito in un elaborato dove sono riassunti gli aspetti principali emersi dal confronto dei partecipanti in merito alla cura del paziente con nefropatia ed una flowchart che possa essere di supporto ai clinici per la gestione multidisciplinare di questi pazienti, con la possibilità di adattamento ad ogni contesto locale.

1. Valutazione del rischio renale nel paziente affetto da diabete mellito tipo 2

È fondamentale identificare i pazienti a rischio di sviluppare nefropatia, in quanto un trattamento precoce ne migliora notevolmente la prognosi. Nella popolazione diabetica i parametri che dovrebbero essere valutati sono:

- **Creatinina sierica.** Indispensabile per l'utilizzo delle formule di stima del filtrato glomerulare (eGFR), in particolare la CKD-EPI. I pazienti a rischio di progressione hanno uno slope dell'eGFR ≥ 0.75 ml/min annuo
- **Azotemia**
- **Cistatina C**, ove disponibile
- **Esame urine chimico-fisico e microscopico del sedimento, albuminuria/creatininuria ratio (ACR) e/o proteinuria nelle 24h:** i pazienti con proteinuria sono quelli più a rischio.
- **Emocromo:** la presenza di anemia è un fattore prognostico negativo
- **Elettroliti** (Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Cl⁻, Ca²⁺, PO₃-4, CO₃-)
- **Profilo lipidico** (LDL e/o non HDL)
- **Uricemia**
- **HbA1c e profili glicemici** (se il paziente è in terapia insulinica): in caso di elevata variabilità glicemica il rischio di nefropatia incipiente è elevato anche con emoglobina glicosilata a target
- **Diario pressorio:** lo scarso controllo della pressione arteriosa è associato ad *outcome* renali peggiori
- **BMI:** opportuno ad ogni visita ricordare l'importanza della dieta e di una regolare attività fisica
- **Screening delle complicanze:** i pazienti che già presentano complicanze microvascolari (e.g., retinopatia, neuropatia sensitivo motoria o autonoma) sono maggiormente a rischio di sviluppare nefropatia diabetica

2. In quale tipologia di paziente è più opportuno applicare un modello di predizione del rischio?

Un modello di predizione del rischio trova la sua massima utilità in pazienti in cui fare prevenzione può incidere sull'aspettativa di vita. I parametri da considerare nella predizione del rischio oltre ad età e genere sono quelli sopraelencati.

Il momento migliore per effettuare questa valutazione è nel corso della prima visita diabetologica/nefrologica nel paziente naïve, oppure nel corso di una rivalutazione in seguito ad un evento acuto intercorrente con variazioni dei parametri clinici, ad esempio un ricovero prolungato.

I pazienti in cui è opportuno eseguire valutazioni più frequenti sono quelli con:

- nefropatia conclamata (con e senza albuminuria)
- rapida progressione (perdita di filtrato, considerando indicativamente nel soggetto diabetico in assenza di comorbidità uno slope annuale dell'eGFR compreso tra 0.63 e 1.1 ml/min/1.73 m²)
- sindrome metabolica
- almeno un pregresso evento cardiovascolare o ad elevato rischio cardiovascolare

Definito il rischio, è importante fornire un'adeguata educazione terapeutica volta a migliorare l'adesione del paziente alle cure farmacologiche e non (es. corretti stili di vita) che deve estendersi ad una scelta consapevole e condivisa del trattamento.

3. Ruolo del controllo glicemico nello sviluppo e progressione della malattia renale cronica

Lo scarso compenso glicemico è un noto fattore di rischio per lo sviluppo di malattia renale cronica, se non ottimizzato, ne può facilitare sia l'insorgenza che la progressione.

La presa in carico del paziente affetto da diabete mellito prevede innanzitutto un approccio multidisciplinare e multifattoriale finalizzato ad ottenere delle modifiche radicali dello stile di vita, con particolare attenzione all'alimentazione (adeguando la quota proteica in relazione allo stadio della nefropatia). È necessario inoltre effettuare una valutazione esaustiva del controllo glicemico, che deve comprendere una stima dell'HbA1c, della variabilità glicemica, nonché del rischio di ipoglicemie. Nei soggetti con nefropatia avanzata i target glicemici vanno modificati sulla base delle comorbidità e del rischio di ipoglicemia: se il paziente è trattato con farmaci a rischio basso/nullo di ipoglicemia possiamo mirare a target terapeutici più ambiziosi (es. HbA1c 48 mmol/mol)

Sulla base delle evidenze e delle linee guida oggi disponibili, sia in fase di prevenzione che in presenza di malattia renale è indicato utilizzare farmaci con comprovato effetto nefroprotettivo, primi tra tutti gli SGLT2-i al fine di rallentare l'insorgenza/progressione di nefropatia.

4. SGLT2-i e nefroprotezione: razionale scientifico

Gli effetti nefroprotettivi degli SGLT2-i si manifestano indipendentemente dal controllo glicemico, i dati oggi disponibili indicano, tra i possibili meccanismi responsabili, effetti sull'emodinamica glomerulare ed effetti antinfiammatori, anti-fibrotici ed anti-ossidanti a livello renale. Recentemente è stato dimostrato che questi farmaci migliorano il metabolismo energetico delle cellule del tubulo renale con riduzione del dispendio energetico e protezione della struttura dal danno ipossico. Un meccanismo degno di nota riguarda il ruolo degli inibitori SGLT2 sulle vie di segnale che mimano la risposta cellulare al digiuno. Questi meccanismi si esplicano attraverso l'attivazione di SIRT1/AMPK e la soppressione del segnale Akt/mTOR e, di conseguenza, promuovendo l'autofagia mediante meccanismi indipendenti dall'effetto sul metabolismo glucidico.

Tra tutti sembrerebbe che il meccanismo nefroprotettivo prevalente sia il ripristino del feedback tubulo-glomerulare: l'inibizione del co-trasportatore sodio-glucosio SGLT2 nel tubulo prossimale determina una riduzione del riassorbimento plasmatico di glucosio e di sodio, con conseguente aumento della concentrazione di sodio a livello della macula densa. Pertanto, si verifica una vasocostrizione dell'arteriola afferente responsabile sia di un iniziale e modesto declino del GFR e sia della riduzione della pressione intraglomerulare, con conseguente protezione dall'ipertensione glomerulare e riduzione della proteinuria.

Tali effetti si concretizzano clinicamente con una riduzione dello slope annuale dell'eGFR e della comparsa di micro/macroalbuminuria, ritardando la progressione della nefropatia diabetica.

5. SGLT2-i e nefroprotezione: chi ne beneficia maggiormente

L'identificazione ed il trattamento precoce rappresentano la strategia migliore e più completa per garantire la salute renale.

In considerazione di quanto sopra sopraesposto, è logico dedurre che l'utilizzo degli SGLT2-i abbia un'ampia applicazione clinica. I pazienti che ne possono trarre i maggiori benefici sono coloro affetti da:

- Malattia renale cronica a partire dallo stadio G3a A1-2-3 (con o senza DM) secondo la classificazione KDIGO 2022
- Microalbuminuria isolata
- Pazienti monorene e trapiantati (escluse le prime fasi post trapianto a maggior rischio di rigetto; sebbene incoraggianti, le evidenze scientifiche nei pazienti trapiantati devono essere consolidate)
- DM non complicato da nefropatia, in quanto una prescrizione precoce è utile per prevenire il declino del GFR
- Paziente con scompenso cardiaco (per gli effetti sull'asse cuore-rene)

Questi farmaci sono dotati di una buona tollerabilità, tale da renderli idonei all'utilizzo anche nel paziente anziano; tuttavia, è necessario prestare particolare attenzione nel paziente fragile per il rischio di deplezione di volume (con aumento del rischio di andare incontro ad insufficienza renale acuta).

Un ulteriore prova dei potenziali vantaggi della terapia con SGLT2i potrà derivare dall'analisi dei dati di costo/efficacia a lungo termine ad oggi non disponibili

6. Gestione terapeutica del paziente a rischio di nefropatia diabetica

I pazienti a rischio devono essere immediatamente inseriti in un percorso dedicato, finalizzato ad evitare una rapida progressione della patologia (Figura 1- flow chart). I cardini fondamentali del trattamento includono una serie di modifiche dello stile di vita ed una terapia con farmaci con comprovato beneficio renale.

Modifiche dello stile di vita:

- Esercizio fisico
- Cessazione del fumo
- Calo ponderale
- Dieta personalizzata (con apporto proteico in base all'eGFR)

Terapia farmacologica

Prima linea:

- Controllo glicemico: metformina e SGLT-2i
- Controllo dislipidemia: statine e/o ezetimibe
- Controllo pressorio: ACE-i o ARBs
- Correzione dello stato anemico

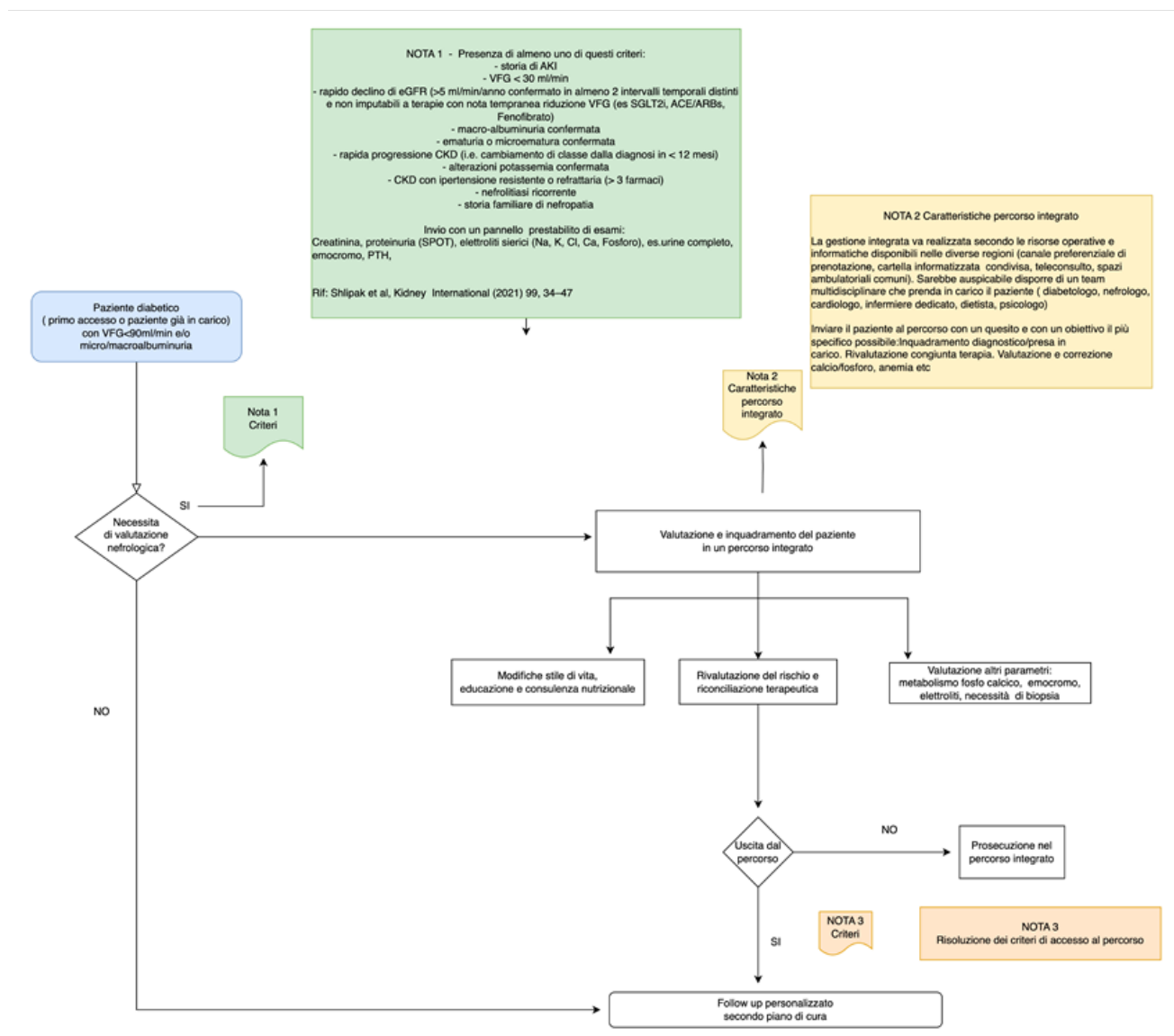
Seconda linea (da valutare in base a efficacia, tollerabilità e rischio residuo):

- Controllo glicemico: GLP-1 RA
- Controllo fattori rischio cardio-renale: Antagonisti recettoriali dei mineralcorticoidi non steroidei (finerenone, in caso di albuminuria residua nonostante altra terapia)
- Controllo dislipidemia: PCSK9i
- Controllo pressorio: Ca 2+ antagonisti, diuretici
- Controllo del rischio aterosclerotico: antiaggreganti piastrinici

Flow chart

L'approccio clinico-assistenziale alla malattia renale nel paziente diabetico si dovrebbe avvalere di tutta una serie di strategie multifattoriali che vanno dall'identificazione precoce, alle modifiche dello stile di vita e dei fattori di rischio, fino ad interventi terapeutici specifici mirati al rallentamento della sua progressione.

Il paziente diabetico nefropatico attraversa fasi cliniche differenti che richiedono l'elaborazione di un percorso integrato tra i vari attori del processo. La condivisione della gestione da parte degli specialisti e del MMG consente di ottimizzare l'assistenza attraverso l'approccio diagnostico e la presa in carico omogenea e strutturata. In questo modo si rafforza l'alleanza terapeutica con lo stesso paziente e la sua aderenza ai percorsi di cura personalizzati che sono il risultato di obiettivi stabiliti e condivisi dai vari specialisti che lo hanno in carico.



A cura dei partecipanti della Winter School SID "La protezione renale alla luce delle nuove evidenze Scientifiche" - Bologna, 30 novembre/01 dicembre 2023

Angioi Andrea, Berti Sabrina, Bonifazi Meffe Luigi, Bray Simona, Conforti Chiara, Conte Eleonora, Corsano Chiara, Cosentino Claudia, Di Bella Federica, Farci Maria Carla, Ferra Elisabetta, Floris Matteo, Forestiere Daniela, Frazzetto Giuseppe, Gaido Andrea, Galletti Anna Cristina, Greco Carla, Greco Carla, Ibarra Gasparini Daniela, Lando Maria Giovanna, Latino Alessandro, Li Volsi Patrizia, Longo Miriam, Lucisano Silvia, Mancuso Martina, Marini Martina, Maurantonio Mauro, Miano Nicoletta, Milo Marica, Montalbano Maria, Morandin Riccardo, Moriconi Diego, Orellana Gonzalez Michela, Passannanti Paolo Francesco, Passarella Giulia, Piccini Sara, Pigotskaya Yana, Pissarro Morena, Piscitelli Angela Pamela, Pollis Riccardo Maria, Porcaro Laura Lena, Porcellini Chiara, Rainone Carmen, Sturnia Sara, Scisci Anna Maria, Tondo Marco, Tripodi Federica, Tusiano Mattia, Vergine Margherita, Vigneri Enrica

Con il coordinamento di Mariangela Ghiani, Andrea Giaccari, Gloria Formoso, Mario Luca Morieri, Salvatore Piro