

Documento di indirizzo per la malattia renale cronica

A cura di Gaetano Piccinocchi

SIMG Napoli

Si è concluso il lavoro del tavolo ministeriale sulla stesura del “Documento di indirizzo per la malattia renale cronica” a cui ho partecipato in rappresentanza della SIMG. Il testo integrale del documento è reperibile sia sul sito della SIMG (www.simg.it), sia su quello del ministero (http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&id=247&area=Malattie_delle_vie_urinarie_e_dei_reni).

Introduzione

La malattia renale cronica (MRC) è definita come “una condizione di alterata funzione renale che persiste per più di 3 mesi” ed è classificata in 5 stadi di crescente gravità. I dati epidemiologici derivati dalla *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III) dimostrano che la MRC è una patologia molto diffusa nel mondo, con una prevalenza crescente nella popolazione generale. Si tratta di dati allarmanti che destano molta preoccupazione anche tra i Paesi dell’Unione Europea. Questo fenomeno è osservato uniformemente a livello mondiale e si stima che circa il 10% della popolazione sia dei paesi sviluppati sia di quelli in via di sviluppo, sia affetto da MRC, nella maggior parte dei casi misconosciuta. I motivi di questo incremento, da alcuni sistemi sanitari definito come “epidemico”, sono numerosi:

- l’invecchiamento della popolazione contribuisce a far emergere un numero crescente di soggetti con riduzione della funzione renale, anche solo come conseguenza fisiologica legata all’“invecchiamento del rene” (*ageing kidney*);

- l’aumentata prevalenza nella popolazione generale di condizioni cliniche caratterizzate da un elevato rischio di manifestare un danno renale, (quali il diabete mellito di tipo II, la sindrome metabolica, l’ipertensione arteriosa, l’obesità, la dislipidemia) e l’aumentata sopravvivenza dei pazienti;
- la maggiore attenzione che viene posta alla diagnosi di tale patologia, facilitata dalla disponibilità di strumenti diagnostici semplici, affidabili e di basso costo;
- la mortalità competitiva, legata all’aumento della vita media e a terapie che risolvono;
- situazioni critiche (es.: rivascolarizzazione primaria nell’IM).

La MRC è una condizione clinica pericolosa per due motivi:

1. può essere il preludio allo sviluppo dell’*End Stage Renal Disease* (ESRD), cioè lo stadio finale della malattia renale laddove la dialisi e il trapianto costituiscono i trattamenti di prima scelta;
2. amplifica il rischio di complicanze cardiovascolari (CV).

Sempre maggiori sono inoltre le evidenze della stretta correlazione fra MRC anche nei suoi stadi più iniziali e la comparsa di eventi

CV². Il paziente con MRC rappresenta infatti un paziente ad alto/altissimo rischio CV nel corso naturale della malattia. Questo sfavorevole profilo di rischio è giustificato dalla contemporanea presenza di fattori di rischio CV “tradizionali” (ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete mellito di tipo II ecc.), che costituiscono di per sé causa frequente di MRC, e fattori di rischio CV “peculiarissimi”, più caratteristici del paziente con MRC (disfunzione endoteliale, aumentato stress ossidativo, infiammazione cronica, calcificazioni vascolari, ecc.). La MRC pertanto diviene un fattore di comorbidità rilevante, per molteplici condizioni cliniche ad alta prevalenza nella popolazione generale ed è un marcatore e amplificatore di un rischio ben più ampio di quello tradizionalmente nefrologico legato alla progressione della MRC. L’evoluzione verso stadi sempre più avanzati e in particolare l’inizio della terapia sostitutiva (con tutte le problematiche legate ai costi ed alla complessità organizzativa della terapia dialitica e del trapianto renale) non è infatti un percorso obbligato ed ineluttabile: una parte dei pazienti va incontro molto prima ad eventi fatali per complicanze legate all’età, alle comorbidità, soprattutto CV, e non raggiunge l’ESRD.

Conflitto di interessi

L’Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Piccinocchi G, a cura di. Documento di indirizzo per la malattia renale cronica. Rivista SIMG 2021;28(2):5-9.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L’articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L’articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

In ogni caso, i pazienti in uno stadio di MRC tra 4 e 5 presentano un rischio di mortalità per patologie CV di 2-4 volte superiore a quello della popolazione generale, mentre i pazienti con malattia renale all'ultimo stadio hanno un rischio fino a 20 volte superiore². La MRC è, inoltre, molto comune nelle persone con patologie infettive e neoplastiche ed amplifica il rischio di eventi avversi ed i conseguenti costi.

È stato dimostrato che la diagnosi precoce ed una corretta terapia possano prevenire e/o ritardare la progressione della malattia renale verso l'ESRD.

Inoltre, programmi di sorveglianza continuativa permettono di individuare marcatori clinici e biologici che possono far prevedere la velocità di progressione della MRC sulla popolazione dei pazienti con MRC.

L'ESRD ed il conseguente costo dei trattamenti sostitutivi della funzione renale sono ancora in una fase di espansione⁶. L'alta prevalenza della MRC, il suo contributo al rischio CV e ad altre malattie e le sue implicazioni economiche sono ancora in gran parte trascurate dai governi e dalle autorità sanitarie e del tutto ignorate dalla popolazione generale. Infatti, la prevenzione della MRC può contribuire a controllare l'onere derivante dalle malattie CV, che incidono in maniera significativa sulla mortalità per patologie croniche⁷.

Prevenzione della MRC

Si intende per prevenzione l'insieme di tutte le azioni, sanitarie e non, finalizzate ad evitare o ritardare l'insorgenza di patologie o delle loro complicanze. Le azioni di prevenzione devono coinvolgere non solo il settore sanitario, ma anche tutti gli attori che possono contribuire a prevenire quell'evento morboso.

La prevenzione della MRC si colloca in generale nel contesto della prevenzione delle malattie croniche non trasmissibili (MCNT): malattie CV, diabete, malattie polmonari croniche, tumori, che rappresentano il principale problema di sanità pubblica a livello mondiale, in quanto prima causa di morbosità, invalidità e mortalità, con conseguenti danni umani, sociali ed economici elevati (HEALTH 2020). La MRC ha un forte

impatto sulla salute sia come malattia in quanto tale sia come complicanza di altre MCNT: i pazienti con MRC hanno un rischio CV 10-20 volte maggiore rispetto alla popolazione generale, così come il paziente con malattia CV ha un aumentato rischio di sviluppare la MRC. Quindi la relazione tra malattie cardiache e MRC è un processo a due vie (sindrome cardio-renale): l'insufficienza renale provoca morbilità cardiaca e l'insufficienza cardiaca provoca disfunzione renale.

La MRC, pertanto, si avvale e si avvantaggia di tutte le strategie di prevenzione delle MCNT: in termini di prevenzione primaria, si può agire tramite interventi diretti alla modificazione dei fattori di rischio, e in termini di prevenzione secondaria con l'identificazione precoce della patologia, nella prospettiva dell'attuazione di misure di intervento multifattoriale, che includano modifiche dello stile di vita e interventi terapeutici specifici.

In tale ottica, diventa cruciale stabilire quale sia la popolazione da inserire in programmi di diagnosi precoce della MRC.

Nell'ambito di questo percorso assumono, inoltre, particolare importanza altri due fattori: la definizione dei registri di patologia e la strutturazione della rete organizzativa delle strutture specialistiche, che saranno trattati in altre parti di questo documento.

Strategie di prevenzione

La prevenzione primaria e quella secondaria (diagnosi precoce) della MRC vanno differenziate a seconda che si tratti di prevenire le malattie renali specifiche o quelle secondarie a MCNT (nefroangiosclerosi e nefropatia diabetica).

Prevenzione primaria

La prevenzione primaria delle malattie renali specifiche si basa sulla consulenza del genetista in alcune malattie ereditarie, sull'uso accorto dei farmaci potenzialmente nefrotossici, sull'uso di dosi moderate di mezzo di contrasto iodato, in particolare nel paziente anziano e/o diabetico e, infine, sull'evitare manovre invasive intra-arteriose, non strettamente necessarie, soprattutto

in presenza di aterosclerosi grave dell'arteria addominale. Per alcune nefropatie a patogenesi immunologica non è possibile attuare una prevenzione primaria.

La prevenzione primaria della nefroangiosclerosi e della nefropatia diabetica

si identifica con la prevenzione primaria delle MCNT che nel nostro Paese si avvale di due importanti strategie: il programma "Guadagnare Salute: rendere facili le scelte salutari" (DPCM del 4 maggio 2007) e i Piani Nazionali della Prevenzione, secondo i principi della "Health in all policies". Tale approccio è sostenuto anche dal "Global action plan for the prevention and control of non communicable diseases 2013-2020", approvato di recente dall'OMS.

L'Italia partecipa, inoltre, al programma internazionale *World action on salt and health* con il progetto della Società italiana di nutrizione umana (Sinu) "Meno sale e più salute ... contro l'ipertensione e le malattie CV" con l'obiettivo di informare e orientare i cittadini verso la scelta di alimenti meno ricchi di sale.

Le MCNT hanno in comune alcuni fattori di rischio legati, in gran parte, a comportamenti non salutari individuali modificabili, ma fortemente condizionati dal contesto economico, sociale e ambientale in cui si vive e si lavora. Fumo, abuso di alcol e sostanze illegali, dieta scorretta e inattività fisica sono comportamenti non salutari che si instaurano spesso già durante l'infanzia o l'adolescenza. Per contrastare tali comportamenti, bisogna programmare azioni di promozione della salute che siano dirette non soltanto a rinforzare le capacità dei singoli ma anche mirate a incentivare e favorire quelle condizioni sociali, economiche e ambientali che garantiscano uno stato di salute migliore.

Le MCNT sono legate, poi, a quelle condizioni che, pur non rappresentando ancora una patologia conclamata ed essendo asintomatiche o paucisintomatiche, sono da considerarsi fattori di rischio intermedi (iperglicemia, ipertensione, dislipidemia, ecc.); tali condizioni già di per sé vanno considerate patologiche, ma se diagnosticate e trattate in tempo sono ancora, almeno in parte, reversibili. Inoltre, spesso si tratta di condizioni tra loro associate, fatto

che di per sé rappresenta un fattore di moltiplicazione del rischio.

È necessaria, quindi, una strategia complessiva di prevenzione che comprenda un intervento multisettoriale e un'azione su fattori di rischio e determinanti.

Per ridurre le morti premature, la morbosità e la morbidità che le MCNT comportano, nonché limitare le disuguaglianze causate da condizioni sociali ed economiche in cui vivono determinati strati della popolazione e che influiscono sullo stato di salute, è essenziale adottare un approccio trasversale per determinanti e strategie complesse che coinvolga tutti i livelli interessati, dalle comunità ai responsabili politici. Vanno, in particolare, adottate strategie che mirino:

- **a contrastare i fattori di rischio modificabili**, creando ambienti che promuovano salute, con la finalità di prevenire l'insorgenza delle MCNT;
- **alla diagnosi precoce**, attraverso l'identificazione di quelle condizioni che rappresentano i fattori di rischio intermedi; in questo modo si incoraggia chi ha un rischio basso a mantenerlo tale, si promuovono cambiamenti dello stile di vita che possono ridurlo o, quando necessario, si attivano percorsi terapeutico-assistenziali per la presa in carico dei soggetti in condizione di rischio aumentato per MNCT.

Diagnosi precoce

La prevenzione della MRC progressiva e quindi dell'insufficienza renale terminale si identifica, nella maggioranza dei casi, con la **diagnosi precoce** dell'evento morboso renale, attuabile mediante l'uso di esami semplici e poco costosi, quali un esame delle urine o una creatininemia. L'insulto

patogeno iniziale non è, infatti, l'unica causa della MRC progressiva, che spesso diventa tale solo quando un numero significativo di glomeruli è stato distrutto fino ad arrivare ad un "punto di non ritorno". Poiché gli interventi ritenuti efficaci andrebbero effettuati prima della fase non più reversibile, è fondamentale l'identificazione della popolazione a rischio.

Diagnosi precoce delle malattie renali specifiche: sono spesso asintomatiche, per cui bisogna tener conto della forte familiarità di tali malattie e praticare periodicamente un esame urine e una valutazione del filtrato glomerulare a tutti i familiari/consanguinei dei soggetti con MRC già diagnosticata o sottoposti a dialisi o trapianto. Ad esempio, ai parenti di soggetti con calcolosi renale sarebbe utile praticare anche un'ecografia renale.

Diagnosi precoce di tutte le altre forme di MRC: è necessario identificare i soggetti che presentino almeno uno dei seguenti fattori di rischio: diabete, ipertensione, malattia CV, anomalie anatomiche dei reni e vie urinarie, ipertrofia prostatica, multisistemiche con potenziale coinvolgimento dei reni (LES), riscontro occasionale di ematuria o proteinuria. In assenza dei summenzionati fattori di rischio, età, sesso, etnia e obesità non sono indicatori di rischio per consigliare il test.

Nel caso di identificazione precoce di MRC, la persona va indirizzata a un percorso diagnostico-terapeutico, che si basa sul miglioramento degli stili di vita (in particolare dieta a basso contenuto di sale, con l'apporto proteico consigliato dalle linee guida nazionali per una sana alimentazione) e sul trattamento delle eventuali patologie concomitanti, pertanto inizialmente non prevede costi aggiuntivi.

Prevenzione della progressione della MRC (prevenzione terziaria)

La stessa insufficienza renale può indurre la comparsa di fattori patogeni (anemia, resistenza all'insulina, iperattività simpatica, iperuricemia, alterazioni del metabolismo calcio/fosforo) in grado di amplificare il danno vascolare e/o metabolico. L'identificazione dell'alterazione renale permette quindi di isolare, nell'ambito dei soggetti a rischio, una sottopopolazione particolarmente suscettibile a sviluppare sia una malattia renale progressiva sia eventi CV mortali.

Per la prevenzione dell'ulteriore progressione della MRC nella popolazione con diagnosi certa è necessario definire specifici percorsi assistenziali al fine di realizzare programmi di gestione integrata della malattia.

Azioni

Per poter realizzare azioni mirate alla prevenzione della MRC è necessario programmare interventi

di salute pubblica che abbiano l'obiettivo di:

- migliorare le conoscenze della popolazione riguardo all'adozione di corretti stili di vita, con particolare riguardo alla riduzione del sale;
- formare i medici di medicina generale (MMG), i pediatri di libera scelta (PLS), gli specialisti e il personale sanitario al fine di identificare precocemente i soggetti in condizione di rischio aumentato per MRC nella popolazione, da indirizzare verso adeguati percorsi di presa in carico;
- identificare precocemente i soggetti allo stadio 1, 2 e 3a con i semplici test diagnostici descritti nell'allegato 1;
- costruire registri di patologia in accordo con la normativa nazionale.

FIGURA 1.

Percorso del paziente per 1° inquadramento di nefropatia.

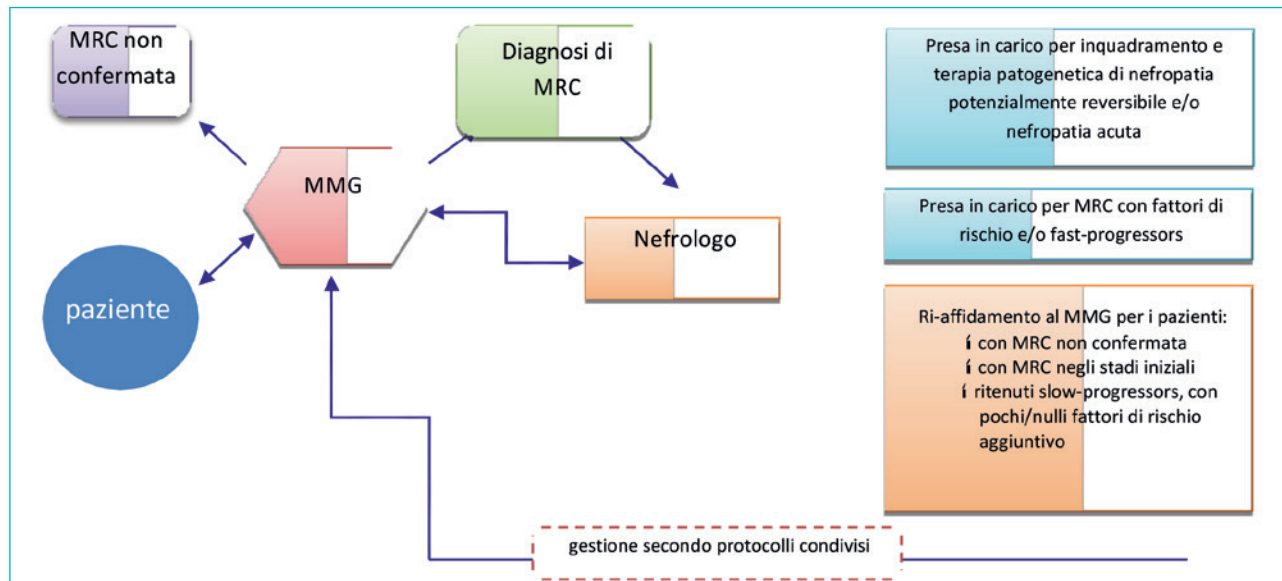


TABELLA 1.

Criteria di invio alla 1ª visita nefrologica.

Caratteristiche dei pazienti da inviare al nefrologo
<p>a. Pazienti con primo riscontro di cVFG < 30 mL/min</p> <p>b. Pazienti con cVFG 30-60 mL/min e almeno una delle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diabete mellito • progressivo peggioramento della funzionalità renale in tempi brevi (riduzione del cVFG > 15% in 3 mesi) • età < 70 aa <p>c. Pazienti con anomalie urinarie persistenti ¹(ad es. proteinuria isolata o associata a microematuria) e i diabetici con microalbuminuria</p> <p>d. Pazienti con alterazioni all'imaging renale ² (in particolare per pazienti con diabete, ipertensione, malattie CV e/o con quadro rapidamente evolutivo delle alterazioni funzionali).</p>
Caratteristiche dei pazienti da non inviare al nefrologo
<p>a. Le persone anziane (età > 70 anni) con la sola riduzione del VFG (< 80 mL/min) e senza altre anomalie urinarie o senza alterazioni morfologiche/strutturali dei reni, o altri fattori di rischio. Questi soggetti non hanno necessariamente una MRC; in questi casi la riduzione del VFG può riflettere il declino della funzione renale legato all'età, di cui occorre tenere conto soprattutto nella prescrizione di farmaci per non creare sovradosaggi ed effetti tossici</p> <p>b. Le persone con ipotrofia-agenesia renale (vedi nota 3 sotto) e con VFG > 60 mL/min, senza anomalie urinarie e senza altri fattori di rischio. Anche in questo caso occorre tenere presente la condizione di rene unico soprattutto nella prescrizione di farmaci</p>
<p>Note aggiuntive:</p> <p>Qualora si riscontri per la prima volta una riduzione del VFG stimato e/o un'alterazione della microalbuminuria, o della proteinuria o del rapporto albuminuria/creatininuria, è opportuno ricontrollare tale dato nell'arco di circa 3 mesi.</p> <p>¹ Le anomalie urinarie persistenti isolate o in associazione tra loro da considerare sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • proteinuria > 0,5 g/die nei soggetti <u>non diabetici</u> e microalbuminuria nei diabetici • ematuria (micro- o macro) di origine glomerulare, cioè dopo aver escluse le cause urologiche, con qualsiasi grado di proteinuria. <p>² Per alterazioni dell'imaging si intendono i reperti riscontrati in corso di eco o altre indagini strumentali tipo: cisti renali bilaterali in giovani o giovani adulti, cisti complex, asimmetria dei reni, riduzione di volume o dello spessore corticale, cicatrici corticali, ipotrofia-agenesia renale, reflusso vescico ureterale. Vanno escluse le forme di competenza più propriamente urologica (ad es. neoplasia.)</p>

Il paziente inviato al nefrologo dovrebbe effettuare la visita specialistica con le maggiori informazioni cliniche possibili.

TABELLA II.*Set minimo di esami per l'invio a visita specialistica nefrologica.*

<ul style="list-style-type: none"> • Principali esami ematochimici (emocromo, urea, creatinina, uricemia, sodio, potassio, calcemia, fosforemia, glicemia, es. urine, colesterolo, trigliceridi); Hb glicata nei diabetici
<ul style="list-style-type: none"> • Dosaggio della proteinuria di 24 ore, qualora vi sia proteinuria dosabile nell'esame urine standard oppure rapporto proteinuria/creatinuria sul campione di urine del mattino
<ul style="list-style-type: none"> • Determinazione del rapporto microalbuminuria/creatininuria, nelle persone con diabete mellito e malattie CV, specie se la proteinuria è assente all'esame standard delle urine
<ul style="list-style-type: none"> • Elenco dei farmaci che il paziente assume abitualmente e breve storia clinica
<ul style="list-style-type: none"> • Ecografia renale, se disponibile (viste le liste d'attesa per ecografia dell'addome, per non indurre ritardi nella visita specialistica nefrologica, l'esecuzione di questo esame prima della visita non è un pre-requisito)

Nelle Tabelle III e IV sono rappresentati i criteri di invio urgente del paziente alla struttura nefrologica e in Pronto Soccorso.

TABELLA III.*Criteri di invio a visita nefrologica urgente.*

Visita nefrologica urgente (24 ore)
<ul style="list-style-type: none"> • Riscontro di VFG < 30 mL/min, che non era noto in precedenza oppure di creat > 3 mg/dL non nota • Potassiemia tra 6 e 6,5 mEq/L, in paziente già in terapia con ACEi o ARBs e/o anti-aldosteronici
Visita nefrologica urgente differita (7 giorni)
<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti con IRC già nota, che presentano un rapido deterioramento funzione renale perdita di cVFG > 15% in 3 mesi rispetto al valore precedente ²¹ (insufficienza renale acuta su cronica preesistente) oppure un incremento del valore basale di p. creat 25-30% dopo l'inizio di terapia con ACE-I o sartani ²⁴ • Sindrome nefrosica (o edemi di origine renale) • Nefropatia in corso di malattia sistemica in fase attiva (es. LES) • Ipertensione di difficile controllo farmacologico (PA > 180/100 mmHg in un paziente che assume già > 3 farmaci compreso il diuretico) e con MRC • Stenosi emodinamicamente significativa dell'arteria renale • Ematuria macroscopica dopo aver escluso cause urologiche

TABELLA IV.*Indicatori da rilevare da parte dei MMG.*

Indicatori descrittivi
<ol style="list-style-type: none"> 1. Numero pazienti assistiti (M/F) suddivisi per fasce di età 2. Numero pazienti con fattori di rischio principali ^a per MRC/numero di assistiti 3. Numero pazienti con MRC già accertata o diagnosticata/numero di assistiti
Indicatori di processo
<ol style="list-style-type: none"> 4. Pazienti diabetici con creatinina dosata negli ultimi 12 mesi e/o microalbuminuria/ pazienti diabetici del MMG 5. Pazienti ipertesi con creatinina dosata negli ultimi 12 mesi/pazienti ipertesi del MMG 6. Pazienti con registrazione negli ultimi 12 mesi di: <ol style="list-style-type: none"> a. abitudine al fumo b. BMI c. attività fisica d. controllo pressorio e. proteinuria f. profilo lipidico (colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi) 7. Pazienti diabetici portatori di MRC (codici ICD9 250 e 585-586 insieme) con almeno un dosaggio della Hb glicata negli ultimi 12 mesi/pazienti diabetici e insufficienza renale progressiva in carico al MMG 8. Pazienti con MRC stadio 3 in carico al MMG con dosaggio creatinina, microalbuminuria, clearance creatinina e stima VFG in un anno/ totale assistiti con MRC stadio 3

^a Fattori di rischio principali: diabete mellito, ipertensione, familiarità per malattie renali, precedenti eventi CV.