

volume 11

ISSUE 3

2023 settembre



SOCIETÀ
SCIENTIFICA
DI MEDICINA
INTERNA

FADOI

FEDERAZIONE
DELLE ASSOCIAZIONI
DEI DIRIGENTI
OSPEDALIERI
INTERNISTI

QUADERNI

dell'Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital
and Internal Medicine*

Editor in Chief
Michele Meschi

The official journal of the Federation of Associations
of Hospital Doctors on Internal Medicine (FADOI)

La progressione della malattia renale cronica

Guest Editors: Dario Manfellotto, Giuliano Pinna

EDITOR-IN-CHIEF

Michele Meschi, *Internal Medicine Unit, Parma Local Health Authority, Fidenza (PR), Italy*

PRESIDENTE NAZIONALE FADOI

Francesco Dentali, *Varese, Italy*

PRESIDENTE FONDAZIONE FADOI

Dario Manfellotto, *Roma, Italy*

EDITOR-IN-CHIEF

ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE E ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE - QUADERNI

Michele Meschi, *Fidenza (PR), Italy*

ASSOCIATE EDITORS

Laurent Bertoletti, *Saint-Étienne, France*
Benhood Bikdeli, *New Haven, USA*
Alessandra Bura Riviere, *Toulouse, France*
Francesco Dentali, *Varese, Italy*
Antonio Gasbarrini, *Roma, Italy*
David Jiménez Castro, *Madrid, Spain*
Egidio Imbalzano, *Messina, Italy*
Vittorio Maio, *Philadelphia, USA*
Giuseppe Mancia, *Milano, Italy*
Dario Manfellotto, *Roma, Italy*
Lucia Mazzolai, *Lausanne, Switzerland*

EDITORIAL BOARD

Mario Angelico, *Roma, Italy*
Giuseppe Camporese, *Padova, Italy*
Edoardo Carretto, *Reggio Emilia, Italy*
Pierpaolo Di Micco, *Napoli, Italy*
Luigi Gennari, *Siena, Italy*
Paola Gnerre, *Acqui Terme (AL), Italy*
Luca Miele, *Roma, Italy*
Andrea Montagnani, *Grosseto, Italy*
Alberto Palazzuoli, *Siena, Italy*
Antonello Pani, *Cagliari, Italy*
Ombretta Para, *Firenze, Italy*
Paola Piccolo, *Roma, Italy*
Fulvio Pomerio, *Verduno (CN), Italy*
Giuseppe Regolisti, *Parma, Italy*
Giovanni Maria Rossi, *Parma, Italy*
Massimo Siciliano, *Roma, Italy*
Antonio Spanevello, *Tradate (VA), Italy*
Bruno Sposato, *Grosseto, Italy*
Flavio Tangianu, *Varese, Italy*

ADVISORY BOARD

Dimitriy Arioli, *Modena, Italy*
Valentina Bambara, *Catanzaro, Italy*
Vanessa Bianconi, *Perugia, Italy*
Pietro Bocchi, *Fidenza (PR), Italy*
Aldo Bonaventura, *Varese, Italy*
Roberta Buso, *Treviso, Italy*
Maurizio Cavalieri, *Chiavari (GE), Italy*
Paolo Fraticelli, *Ancona, Italy*
Fernando Gallucci, *Napoli, Italy*
Angelo Cosimo Gioia, *Giulianova (TE), Italy*
Riccardo Mancini, *Gorizia, Italy*
Alberto Maino, *Trento, Italy*
Simone Meini, *Pontedera (PI), Italy*
Roberto Nersita, *IS, Italy*
Matteo Nicoletto, *Verduno (CN), Italy*
Nicola Parenti, *Bologna, Italy*
Eleonora Pistella, *Roma, Italy*
Maurizio Renda, *Cefalù (PA), Italy*
Paola Giustina Maria Simeone, *Chieti, Italy*
Carmine Siniscalchi, *Parma, Italy*

Società Scientifica FADOI - Organigramma

PRESIDENTE NAZIONALE

Francesco Dentali

PRESIDENTE ELETTO

Andrea Montagnani

PAST PRESIDENT

Dario Manfellotto

SEGRETARIO

Flavio Tangianu

STAFF DI SEGRETERIA

Maria Gabriella Coppola

Nicola Mumoli

Ombretta Para

TESORIERE

Roberto Riscicato

COORDINATORE COMMISSIONE GIOVANI

Davide Carrara

RESPONSABILI RAPPORTI CON LE REGIONI

Franco Mastroianni

Salvatore Lenti (*Vice*)

RESPONSABILE RAPPORTI FADOI/ANÍMO

Tiziana Marcella Attardo

EDITOR-IN-CHIEF

“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE” e
“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE - QUADERNI DI
MEDICINA INTERNA”

Michele Meschi

COMITATO EDITORIALE

“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE” e
“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE - QUADERNI DI
MEDICINA INTERNA”

Giorgio Vescovo

Roberto Nardi

RESPONSABILI EDIZIONI ON LINE E INIZIATIVE SPECIALI

Michele Meschi

Pierpaolo Di Micco

Andrea Fontanella (*MEDICINA33*)

Giuliano Pinna (*AGGIORN@FADOI*)

RESPONSABILI SITO WEB E COMUNICAZIONE SOCIAL

Matteo Giorgi Pierfranceschi

Giuseppe Oteri

RESPONSABILE SISTEMA GESTIONE QUALITÀ

Franco Berti

DATA PROTECTION OFFICER (DPO)

Domenico Panuccio

CONSULTA DEI PRESIDENTI

Sandro Fontana

Salvatore Di Rosa

Ido Iori

Antonino Mazzone

Carlo Nozzoli

Mauro Campanini

Andrea Fontanella

Dario Manfellotto

PRESIDENTE FONDAZIONE

Dario Manfellotto

COORDINATORE

Filippo Pieralli

SEGRETARIO

David Terracina

**COORDINATORE SCIENTIFICO CENTRO STUDI
FONDAZIONE FADOI**

Gualberto Gussoni

**DIREZIONE DIPARTIMENTO FORMAZIONE E
AGGIORNAMENTO**

Paola Gnerre

Maurizio Ongari (*Segretario e Responsabile Scientifico del provider
ECM*)

DIREZIONE DIPARTIMENTO RICERCA CLINICA

Fulvio Pomero

Paola Piccolo (*Segretaria*)

DELEGATI EFIM

(European Federation of Internal Medicine)

Antonio Brucato

Lorenza Lenzi

Gabriele Vassallo (*Giovani*)

Filomena Pietrantonio (*Tesoriere*)

Gualberto Gussoni (*Rappresentante EMA*)

PRESIDENTE ANÍMO

Letizia Tesei

QUADERNI - Italian Journal of Medicine

LA PROGRESSIONE DELLA MALATTIA RENALE CRONICA

Guest Editors: *Dario Manfellotto, Giuliano Pinna*

RASSEGNE

La progressione della malattia renale cronica	1
G. Pinna	
Basso peso alla nascita, numero di nefroni e malattia renale cronica	3
D. Manfellotto, M. Cortinovis, N. Perico, G. Remuzzi	
Malattia renale in corso di diabete mellito: vecchi e nuovi paradigmi	11
E. Gatti, I. Pellicelli, A. Bovino, D. Fasano, E. Gnappi, L. Zerbini, A. Magnano, S. Pioli, L. Bianchi, A. Caiazza, T.M. Attardo, M. Meschi	
Il ruolo dell'ipertensione arteriosa nella malattia renale cronica: vittima e colpevole	23
A. De Pascalis, D. Vetrano, A. Tomassetti, S. Bianchi, G. Cianciolo	
Il ruolo dell'autoimmunità nelle malattie renali	38
M. Giliberti, V. Di Leo, E.D. Stea, A. Mitrotti, L. Gesualdo	
Transizione dal danno renale acuto alla malattia renale cronica	44
F. Di Mario, M.C. Pacchiarini, E. Fiaccadori	
Le frontiere del trattamento dell'iperpotassiemia	56
A. Montagnani, M. Caselli, S. Cappelli	

A nome di FADOI,
l'Editor-in-Chief ringrazia il Dott. Stefano Bianchi
e gli autori membri della Società Italiana di Nefrologia
per il contributo intersocietario alla realizzazione della presente monografia.

La progressione della malattia renale cronica

Giuliano Pinna

Responsabile AGGIORN@FADOI, Italia

La malattia renale cronica è uno dei principali problemi di salute pubblica in tutto il mondo. La sua prevalenza globale è stimata in circa il 13% e i pazienti con malattia renale allo stadio terminale che necessitano di dialisi sono stimati tra 4 e i 7 milioni. La malattia renale cronica influisce direttamente sul carico globale di morbilità e mortalità in tutto il mondo ed è sostenuta principalmente dall'aumento della prevalenza di diabete mellito, ipertensione, obesità e invecchiamento; ma in alcuni paesi sono ancora comuni altre cause come infezioni, tossine vegetali e ambientali. Nei paesi in via di sviluppo c'è poi il problema dello scarso accesso alla terapia renale sostitutiva, che provoca un elevato numero di morti; considerato che viviamo in un villaggio globale, ciò comporta un aumento degli oneri finanziari anche per i paesi più ricchi.

Il rapporto costo-efficacia delle strategie preventive per ridurre il carico di malattia dovrebbe essere valutato in relazione allo sviluppo economico e alle risorse locali. Le strategie per ridurre il rischio cardiovascolare nella malattia renale cronica necessitano ancora di un'ulteriore valutazione in ampi studi, in particolare nei pazienti con malattia renale avanzata o malattia renale allo stadio terminale.

I Quaderni, vista l'importanza dell'argomento, hanno deciso di dedicare alla progressione della malattia renale cronica un numero monografico, con i contributi di esperti della materia.

Corrispondente: Giuliano Pinna, Responsabile AGGIORN@FADOI, Italia.
E-mail: giuliano.pinna@gmail.com

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2023
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2023; 11(3):e1

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

Si comincia da lontano, con Manfellotto *et al.* che ci ricordano come basso peso alla nascita, restrizione della crescita fetale e prematurità, tre indicatori di disturbi della crescita e dello sviluppo fetale che si associano a una riduzione congenita del numero di nefroni, predispongano a un maggior rischio di malattia renale cronica. Gatti *et al.* affrontano il problema del rapporto tra diabete e insufficienza renale cronica, cercando di rispondere alle fondamentali domande: come si pone diagnosi di malattia renale in corso di diabete mellito? C'è relazione tra perdita proteica urinaria e riduzione di filtrato glomerulare? Quale significato riveste l'iniziale "iperfiltrazione glomerulare"? Quale significato prognostico riveste la perdita proteica urinaria? Qual è la storia naturale della riduzione di filtrato nella malattia renale in corso di diabete? Che cosa si intende per "nuovi fenotipi" della malattia renale in corso di diabete? Qual è il rischio cardiovascolare insito nella malattia renale in corso di diabete? Quali informazioni può fornire la biopsia renale? È possibile una prevenzione primaria della malattia renale in corso di diabete? Quali sono gli elementi cardine della prevenzione secondaria? Quali sono le nuove prospettive terapeutiche?

Come sappiamo, l'iperpotassiemia rappresenta un aggravamento, un pericolo costante nell'insufficienza renale cronica. Cosa fare in corso di iperpotassiemia? Montagnani *et al.* fanno il punto su una situazione che fino a poco tempo fa aveva a disposizione solo le resine a base di polistirene, purtroppo con effetti collaterali significativi e con scarsa compliance del paziente. Recentemente, due nuovi "chelanti", il patiromer e il ciclosilicato di sodio e zirconio, hanno dimostrato un'ottima efficacia nel ridurre i livelli sierici di potassio e un buon profilo di sicurezza. Questo ha indotto la comunità scientifica a rivedere le linee guida inserendo il loro impiego nella gestione dell'iperpotassiemia, in particolare nei pazienti affetti da scompenso cardiaco e/o insufficienza renale cronica.

Ma come può succedere che una forma acuta di insufficienza renale si cronicizzi? Sul quesito chiave se si costituisca tra danno renale acuto e malattia renale cronica un *continuum* o se in alcuni casi vi possa essere un altro modello di progressione

bidirezionale intervengono Di Mario *et al.* con una revisione della letteratura, proprio allo scopo di riportare le più recenti evidenze riguardo la transizione da malattia acuta a cronica, dalla fisiopatologia alle possibili strategie terapeutiche e preventive.

La relazione tra fisiopatologia renale e sistema immunitario è sempre stata al centro dell'interesse scientifico e Giliberti *et al.*, nel loro capitolo "Il ruolo dell'autoimmunità nelle malattie renali" affrontano proprio questo tema, discutendo le principali patologie renali causate da un'alterazione dell'omeostasi immunologica e quindi mediate da anticorpi, immunocomplessi e complemento.

E infine l'ipertensione. L'abbiamo lasciata per ultima non perché sia meno importante, ma proprio per il doppio filo che lega, da sempre, ipertensione e malattia renale: il rapporto tra ipertensione e rene è

sempre stato particolare, tanto che molti Centri per l'ipertensione vengono gestiti dai Nefrologi. Giustamente, come propone il titolo, l'ipertensione è vittima e colpevole. Diciamo che ipertensione e malattia renale cronica sono due cattivi compagni: in un'analisi molto accurata, De Pascalis *et al.* ci propongono i meccanismi, alcuni chiari e altri meno chiari, del complesso rapporto neurormonale che si stabilisce tra ipertensione e malattia renale cronica. Il capitolo dedica molto spazio anche alla terapia e alle complesse interazioni farmacologiche nelle due condizioni.

In sintesi, questo "quaderno" monografico ci offre un quadro complessivo di molti tra gli aspetti più attuali e significativi dell'evoluzione della malattia renale cronica. Non è e non vuole essere un trattato, ma un testo di rapida lettura che dia all'internista gli elementi essenziali per l'aggiornamento del suo lavoro.

Basso peso alla nascita, numero di nefroni e malattia renale cronica

Dario Manfellotto,¹ Monica Cortinovi,² Norberto Perico,² Giuseppe Remuzzi²

¹Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina, Gemelli-Isola, Roma; ²Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Bergamo; Italia

Abstract

Le malattie renali croniche hanno un impatto significativo sulla morbilità e sulla mortalità a livello mondiale. Basso peso alla nascita, restrizione della crescita fetale e prematurità, tre indicatori di disturbi della crescita e dello sviluppo fetale che si associano a una riduzione congenita del numero di nefroni, predispongono a un maggior rischio di malattia renale cronica. A livello individuale, non sempre un ridotto numero di nefroni alla nascita è sufficiente a causare l'insorgenza di una malattia renale cronica, ma diminuisce la capacità dei reni di resistere a eventuali insulti a carico del tessuto renale che possono verificarsi nel corso della vita, come esposizione a farmaci nefrotossici o episodi di danno renale acuto. L'elevata incidenza di nati con basso peso e pretermine a livello globale suggerisce che, a livello di popolazione, l'impatto delle alterazioni dello sviluppo fetale sulla successiva insorgenza di malattie renali croniche potrebbe essere significativo. L'implementazione di strategie volte a ri-

durare l'incidenza di prematurità, restrizione della crescita fetale, così come di altre condizioni che portano a un basso peso e a un ridotto numero di nefroni alla nascita, offre l'opportunità di prevenire lo sviluppo di malattie renali croniche nell'età adulta. A questo scopo è necessario l'intervento coordinato di diversi specialisti, tra cui ostetrici, ginecologi, neonatologi, nefrologi e medici di famiglia. Tali strategie possono rivelarsi particolarmente utili nei paesi con risorse limitate, su cui gravano al contempo gli oneri di malnutrizione materna, fetale, infantile; cattive condizioni di salute; epidemie causate da malattie trasmissibili; ed esiguo accesso a screening e cure primarie.

Introduzione

Le malattie cardiovascolari, l'ipertensione, il diabete mellito di tipo 2 e le malattie renali croniche rappresentano oggi la principale causa di morbilità e mortalità a livello mondiale.¹ Fattori genetici e ambientali contribuiscono alla loro patogenesi, e lo sviluppo fetale ne condiziona il rischio. A metà degli anni '80 l'epidemiologo inglese David Barker per primo dimostrò una relazione tra basso peso alla nascita, definito come peso inferiore a 2.5 kg, e aumentato rischio di morte per malattie cardiovascolari in età adulta,^{2,3} e ipotizzò che condizioni avverse durante la gestazione nel periodo critico della vita fetale potessero causare lo sviluppo non ottimale di alcuni organi (ipotesi della programmazione fetale).

In seguito, l'associazione tra disturbi della crescita e dello sviluppo fetale, che si manifestano con un basso peso alla nascita, ridotto peso in relazione all'età gestazionale (peso alla nascita inferiore al 10° percentile di riferimento per età gestazionale) o prematurità (nascita prima della 37^a settimana di gestazione) (Tabella 1), e l'insorgenza di patologie in età adulta è stata estesa ad altre malattie non trasmissibili.⁴⁻⁸ Poiché a livello globale l'incidenza di nati con basso peso e pretermine è, rispettivamente, del 15 e del 10%,^{9,10} ogni anno nascono milioni di bambini a rischio di sviluppare da adulti malattie non trasmissibili, tra cui ipertensione e malattie renali croniche. A riguardo, un recente studio ha mostrato che l'infezione da SARS-CoV-2 durante il terzo

Corrispondente: Giuseppe Remuzzi, MD, FRCP, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Centro Anna Maria Astori, Parco Scientifico Tecnologico Kilometro Rosso, Via Stezzano 87, 24126 Bergamo, Italia.
Tel.: +39.035.42131.
E-mail: giuseppe.remuzzi@marionegri.it

Parole chiave: peso alla nascita, prematurità, nefroni, malattie renali croniche.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano di non avere potenziali conflitti di interesse.

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2023

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2023; 11(3):e2

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

trimestre di gravidanza aumenta di quasi tre volte il rischio di parto pretermine.¹¹ Pertanto, l'attuale pandemia di COVID-19, aumentando il rischio di prematurità nei nati, potrebbe predisporli allo sviluppo di malattie non trasmissibili nel corso della loro vita.

Programmazione fetale del numero di nefroni e peso alla nascita

Nell'uomo, la nefrogenesi inizia alla nona settimana di gestazione e termina alla 34-36^a settimana. Dopo la nascita si perde la capacità di formare nuovi nefroni. Poiché il 60% circa dei nefroni si sviluppa nel terzo trimestre di gravidanza, la nascita pretermine e i danni renali subiti in questo periodo della gestazione (e.g., esposizione a farmaci nefrotossici) possono compromettere la nefrogenesi e ridurre il numero di nefroni. Studi autoptici hanno mostrato che il numero medio di nefroni nell'uomo è di 1 milione per rene, con un range compreso tra 210,000 e 2.7 milioni.¹² Nonostante questa variabilità, le evidenze disponibili supportano l'esistenza di una relazione diretta tra numero di nefroni e peso alla nascita. Si stima un incremento pari a 257,426 nefroni in ciascun rene per ogni kg di aumento di peso corporeo alla nascita.¹³ I neonati prematuri con restrizione della crescita fetale presentano un numero di nefroni inferiore rispetto a quelli con peso adeguato per l'età gestazionale,¹⁴ suggerendo un'ulteriore inibizione della nefrogenesi da parte della restrizione della crescita fetale.

Nel 1988 Barry Brenner, nefrologo di Harvard, ipotizzò che i nati con basso peso avessero reni con un ridotto numero di nefroni e predisposizione a un maggiore rischio di ipertensione e malattia renale cronica se, nel corso della loro vita, si fosse verificata un'ulteriore riduzione del numero di nefroni per insulti acuti a carico dei reni o comparsa di malattie, come il diabete mellito (Figura 1).¹⁵ La riduzione congenita del

numero di nefroni si traduce, secondo l'ipotesi di Brenner, in un'iperfiltrazione compensatoria dei glomeruli – le unità filtranti – per mantenere l'omeostasi dell'organismo. Questo meccanismo, a lungo termine, diventa lesivo dei glomeruli, determinando lo sviluppo di ipertensione e proteinuria che, a loro volta, possono danneggiare progressivamente il parenchima renale fino all'insufficienza renale terminale.¹⁵

Numerosi studi sperimentali hanno dimostrato che condizioni prenatali sfavorevoli (indotte dall'esposi-

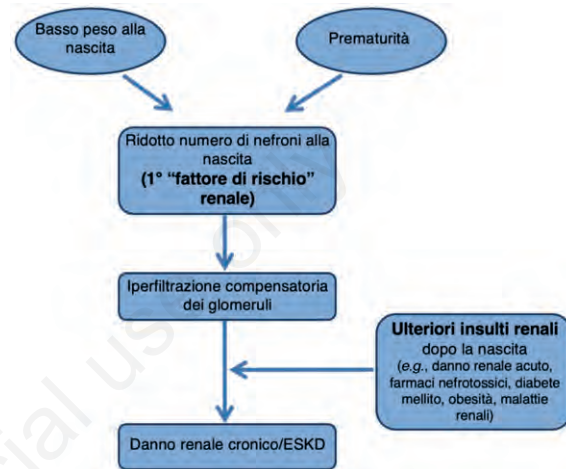


Figura 1. Effetti della programmazione fetale sul rischio di insorgenza di malattie renali croniche. I disturbi della crescita e dello sviluppo fetale, che si manifestano con un basso peso alla nascita e prematurità, si associano a una riduzione congenita del numero di nefroni (primo "fattore di rischio" renale). I reni con un ridotto numero di nefroni hanno una minore capacità di compensare eventuali ulteriori insulti a carico del tessuto renale che possono verificarsi nel corso della vita, tra cui episodi di danno renale acuto, esposizione a farmaci nefrotossici e patologie, quali diabete mellito, obesità o malattie renali. Ne consegue una predisposizione a un maggiore rischio di danno renale cronico e progressione verso l'insufficienza renale terminale (ESKD).

Tabella 1. Definizioni di peso alla nascita e prematurità.

Categorie	Definizione
Categorie basate sul peso alla nascita	
Peso normale alla nascita	Da 2,500 a 4,000 g
Basso peso alla nascita	<2,500 g
Peso molto basso alla nascita	<1,500 g
Peso estremamente basso alla nascita	<1,000 g
Adeguate all'età gestazionale	Peso compreso tra il decimo e il novantesimo percentile per l'età gestazionale
Piccolo per l'età gestazionale	Peso inferiore al decimo percentile di riferimento per l'età gestazionale
Grande per l'età gestazionale	Peso superiore al novantesimo percentile di riferimento per l'età gestazionale
Categorie basate sull'età gestazionale	
Estremamente pretermine	<28 settimane di gestazione
Molto pretermine	<32 e >28 settimane di gestazione
Moderatamente pretermine	<34 e >32 settimane di gestazione
Tardo pretermine	<37 e >34 settimane di gestazione
A termine	>37 settimane di gestazione

zione materna a desametasone, diete a ridotto contenuto proteico o calorico) comportano una riduzione della dotazione di nefroni. Per esempio, nei ratti è stato osservato che l'esposizione a una dieta a ridotto contenuto di proteine durante la gestazione si associava alla riduzione del numero di nefroni (di circa il 30%) e del peso alla nascita dei "neonati" rispetto ai controlli, con successivo sviluppo di ipertensione.¹⁶ Un altro studio ha mostrato che anche l'esposizione fetale a desametasone si associava alla riduzione del numero di nefroni e del peso alla nascita rispetto ai controlli. In età adulta la funzione renale (velocità di filtrazione glomerulare) era significativamente più bassa, e l'albuminuria più elevata, negli animali esposti a desametasone durante la gestazione.¹⁷

Nell'insieme, queste evidenze supportano l'ipotesi per cui disturbi della crescita e dello sviluppo fetale, che si manifestano con un basso peso alla nascita o prematurità, si associano a una riduzione congenita del numero di nefroni, con conseguente aumento del rischio di ipertensione e malattia renale cronica nel corso della vita.

Peso alla nascita, prematurità, pressione arteriosa

Basso peso alla nascita e prematurità si associano a un aumento della pressione arteriosa in età adulta. Due meta-analisi hanno mostrato che i valori di pressione sistolica erano più elevati negli adolescenti nati con peso molto basso (definito come peso inferiore a 1.5 kg) o pretermine rispetto ai controlli nati a termine (aumento medio della pressione sistolica di 2.5 mmHg), così come in soggetti in diverse fasce di età con basso peso alla nascita rispetto a quelli con peso alla nascita superiore a 2.5 kg (aumento medio della pressione sistolica di 2.28 mmHg).^{18,19}

Queste differenze sono rilevanti poiché, a livello di popolazione, si stima che una diminuzione della pressione sistolica di 2 mmHg riduce del 10% il rischio di mortalità per ictus e del 7% il rischio di mortalità per cardiopatie ischemiche nella mezza età.²⁰ È importante sottolineare che la pressione arteriosa può essere più elevata, sebbene ancora entro il range di normalità, nei bambini e negli adolescenti nati con basso peso o prematuramente rispetto ai loro coetanei nati con un peso adeguato o a termine. Tuttavia, poiché è noto che la pressione arteriosa tende ad aumentare con l'avanzare dell'età, è probabile che queste differenze di pressione si accentuino con l'invecchiamento.

Inoltre, nei nati con basso peso o prematuri, anche un rapido ed eccessivo incremento di peso durante l'infanzia aumenta il rischio di ipertensione.^{21,22} Queste evidenze suggeriscono che l'impatto della programmazione fetale sull'insorgenza di ipertensione può essere modulato dalla crescita nei primi anni di vita.

Numero di nefroni, pressione arteriosa e funzione renale

In adulti caucasici deceduti in seguito a incidenti stradali, è stato osservato un numero di nefroni significativamente più basso negli ipertesi rispetto ai controlli normotesi appaiati per genere, età, altezza e peso.²³ Questo importante studio ha dimostrato la potenziale relazione di causalità tra ridotto numero di nefroni e sviluppo di ipertensione. Tuttavia, la mancanza di informazioni relative al peso alla nascita non ha consentito di valutare il possibile contributo della programmazione fetale alla comparsa di ipertensione in età adulta. In seguito, l'associazione tra ridotto numero di nefroni e ipertensione è stata riscontrata anche in popolazioni afroamericane, aborigene australiane e giapponesi. Tuttavia, negli individui di discendenza africana, la relazione non sembra essere così lineare come quella osservata nelle altre popolazioni.²⁴⁻²⁷

Nei donatori di rene è stata riscontrata una correlazione diretta tra velocità di filtrazione glomerulare e numero di nefroni non sclerotici, stimato dall'analisi morfometrica della biopsia renale in combinazione alla tomografia computerizzata, entrambe eseguite al momento della donazione.^{28,29} Uno studio autoptico ha inoltre mostrato che il numero di nefroni era significativamente più basso nei pazienti con malattia renale cronica o ipertensione rispetto ai controlli normotesi appaiati per età.²⁷ Poiché il numero di glomeruli sclerotici era simile in questi tre gruppi, è stato ipotizzato che una riduzione congenita del numero di nefroni può aver contribuito all'insorgenza di ipertensione e malattia renale cronica.^{27,30}

Peso alla nascita, prematurità e funzione renale

Basso peso alla nascita e prematurità aumentano il rischio di danno renale acuto in età neonatale. Analogamente a quanto osservato per la pressione arteriosa, la velocità di filtrazione glomerulare può essere significativamente più bassa, benché entro il range di normalità, nei bambini e negli adolescenti nati con basso peso o prematuramente rispetto ai loro coetanei nati con peso adeguato o a termine. Tuttavia, con il tempo e l'esposizione a ulteriori insulti renali nel corso della vita queste differenze possono accentuarsi, aumentando il rischio di insorgenza di insufficienza renale cronica.

Danno renale acuto in età neonatale

L'incidenza di danno renale acuto nella popolazione neonatale varia dal 16 al 71%.³¹ Parte di questa variabilità deriva dalla mancanza, fino a poco tempo fa, di una definizione uniforme di danno renale acuto in am-

bito neonatologico.³¹ Per ovviare a questo problema è stato proposto l'utilizzo del sistema di classificazione elaborato dall'organizzazione KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) (basato sulla creatinina sierica e sulla diuresi) e adattato all'età neonatale (Tabella 2).³¹⁻³³

I neonati prematuri ricoverati in unità di terapia intensiva risultano particolarmente suscettibili ad episodi di danno renale acuto, non solo a causa della possibile riduzione congenita del numero di nefroni associato alla nascita pretermine, ma anche per la frequente esposizione a farmaci nefrotossici, come antibiotici aminoglicosidici e farmaci antinfiammatori non steroidei. Evidenze secondo cui nei pazienti in età pediatrica e adulta l'esposizione a farmaci nefrotossici costituisce un fattore di rischio modificabile per l'insorgenza di episodi di danno renale acuto,³⁴ hanno fornito il razionale per estendere l'interesse riguardo alle conseguenze dell'impiego di questi farmaci anche nella popolazione neonatale. In particolare, uno studio condotto in una coorte di 107 neonati con peso molto basso alla nascita ha mostrato che l'87% era trattato con almeno un farmaco nefrotossico, tra cui gentamicina (86%), indometacina (43%) e vancomicina (25%). Il peso alla nascita era inversamente proporzionale al numero di farmaci nefrotossici somministrati. Inoltre, la durata del trattamento con questi farmaci era superiore nei pazienti con danno renale acuto rispetto a quelli con funzione renale normale.³⁵ Più recentemente, in uno studio che ha coinvolto 8,283 neonati ricoverati in terapia intensiva e trattati con diverse combinazioni di farmaci nefrotossici, l'incidenza di danno renale acuto era del 17%.³⁶ È interessante notare che dei 23,399 neonati esposti ai farmaci nefrotossici durante il periodo in esame, 15,113 sono stati esclusi dall'analisi a causa della mancanza di almeno due misurazioni di creatinina sierica, come richiesto dai criteri KDIGO.³⁶ Queste evidenze sottolineano la necessità di minimizzare e monitorare l'impiego dei farmaci nefrotossici nella popolazione neonatale mediante l'implementazione di programmi di screening. In particolare, il Baby NINJA (*Nephrotoxic Injury Negated by Just-in-time Action*) è un protocollo disegnato per mitigare il danno renale acuto associato all'esposizione a farmaci nefrotossici nei neonati ricoverati in unità di terapia in-

tensiva.³⁷ Si basa sull'identificazione dei pazienti sottoposti a trattamento con almeno tre farmaci nefrotossici entro 24 ore o con antibiotici aminoglicosidici per almeno quattro giorni, e sul successivo monitoraggio quotidiano della creatinina sierica fino a due giorni dopo il termine del trattamento o alla risoluzione dell'episodio di danno renale acuto.³⁷ L'implementazione di questo programma ha comportato una riduzione dell'esposizione ai farmaci nefrotossici così come dell'incidenza e della durata degli episodi di danno renale acuto nel contesto della terapia intensiva neonatale.³⁷

Nei nati con un basso peso o prematuri, episodi di danno renale acuto in età neonatale si associano a un aumento del rischio di mortalità e a un prolungamento della degenza in terapia intensiva neonatale.^{38,39} Evidenze che derivano da studi condotti nei neonati prematuri o a termine suggeriscono che il 31% (range, 9-83%) di coloro che sopravvivono a episodi di danno renale acuto sviluppa in seguito una malattia renale cronica.⁴⁰ Pertanto, questi neonati dovrebbero essere sottoposti a controlli periodici della funzione renale fino all'età adulta.⁴⁰

Velocità di filtrazione glomerulare e albuminuria

Numerosi studi che hanno coinvolto soggetti in diverse fasce di età hanno riportato una riduzione della velocità di filtrazione glomerulare nei nati con basso peso o prematuri.⁴¹⁻⁴⁴ In particolare, nei neonati al primo giorno di vita è stato osservato che la clearance dell'amikacina, utilizzata come marcatore della velocità di filtrazione glomerulare, era significativamente più bassa nei nati con basso peso o prematuri rispetto ai controlli nati a termine.⁴² In una coorte di bambini nati prematuramente (meno di 30 settimane di gestazione e/o peso alla nascita inferiore a 1 kg), all'età media di 7.6 anni la velocità di filtrazione glomerulare era significativamente più bassa, benché entro il range di normalità, in coloro che avevano subito restrizione della crescita perinatale rispetto a quelli con crescita adeguata.⁴³ Analogamente, negli adolescenti nati prematuramente è stata riportata una velocità di filtrazione glomerulare media significativamente più bassa rispetto ai loro coetanei nati a termine (rispettivamente 126.2 mL/min/1.73 m² e 134.3

Tabella 2. Sistema di classificazione di danno renale acuto in età neonatale proposto dall'organizzazione KDIGO.

Stadio	SCr	Diuresi
0	Nessuna modifica della SCr o aumento <0.3 mg/dL	≥0.5 mL/kg/h
1	Aumento della SCr ≥0.3 mg/dL entro 48 h o aumento della SCr ≥1.5-1.9 volte rispetto alla SCr di riferimento* entro 7 giorni	<0.5 mL/kg/h per 6-12 ore
2	Aumento della SCr ≥2.0-2.9 volte rispetto alla SCr di riferimento*	<0.5 mL/kg/h per ≥12 ore
3	Aumento della SCr ≥3.0 volte rispetto alla SCr di riferimento* o SCr ≥2.5 mg/dL** o necessità di dialisi	<0.3 mL/kg/h per ≥24 ore o anuria per ≥12 ore

*Definito come il valore di SCr precedente più basso. **Un valore di SCr ≥2.5 mg/dL (221 μmol/L) corrisponde a una velocità di filtrazione glomerulare <10 mL/min/1.73 m². KDIGO, *kidney disease: improving global outcomes*; SCr, creatinina sierica.

mL/min/1.73 m²).⁴¹ A livello di popolazione, si stima che un adolescente ogni 13 tra i nati con basso peso, così come uno ogni 5 tra i nati con peso molto basso, presenta una velocità di filtrazione glomerulare inferiore a 90 mL/min/1.73 m² e/o pressione sistolica elevata.⁴⁵ Una meta-analisi di 36 studi che hanno coinvolto pazienti in età sia pediatrica sia adulta ha stimato un incremento della velocità di filtrazione glomerulare di 2.09 mL/min/1.73 m² per ogni kg di aumento di peso alla nascita.⁴⁶ Inoltre, un recente studio condotto in una coorte di aborigeni australiani di età compresa tra 5 e 40 anni sottoposti a valutazione della funzione renale al basale e dopo un periodo mediano di 11.6 anni, ha riportato che il peso alla nascita correlava direttamente con la velocità di filtrazione glomerulare e inversamente con l'albuminuria. L'incremento dell'escrezione urinaria di albumina tra le due visite era più marcato nei soggetti con basso peso alla nascita.⁴⁷ Inoltre, l'associazione tra basso peso alla nascita e albuminuria era amplificata in concomitanza di un elevato indice di massa corporea e di storia di glomerulonefrite post-streptococcica.⁴⁷

La "Dutch famine", una terribile carestia che colpì i Paesi Bassi tra il 1944 e il 1945, ha fornito l'opportunità di studiare le relazioni tra una nutrizione insufficiente durante la gestazione e lo stato di salute nell'età adulta. In particolare, in una coorte di adulti di età compresa tra 48 e 53 anni, l'esposizione alla carestia nel secondo trimestre di gestazione, un periodo di attiva nefrogenesi, si associava ad una maggiore prevalenza di microalbuminuria. Le misure antropometriche (peso o lunghezza) al momento della nascita non si associavano alla presenza di microalbuminuria, suggerendo la necessità di caratterizzare ulteriori marcatori di disturbi della crescita e dello sviluppo fetale capaci di identificare i soggetti a rischio di sviluppare alterazioni della permeabilità della parete capillare glomerulare alle proteine (seppure di lieve entità) nell'età adulta.⁴⁸

Malattia renale cronica e insufficienza renale terminale

Numerose casistiche hanno riportato la comparsa di forme secondarie di glomerulosclerosi focale segmentaria in adolescenti o adulti con peso molto basso alla nascita.⁴⁹⁻⁵¹ Basso peso alla nascita e prematurità aumentano significativamente il rischio di malattie renali croniche in età pediatrica.^{52,53} Inoltre, uno studio giapponese ha stimato che il 20% circa delle malattie renali croniche a insorgenza pediatrica sembra essere attribuibile a un basso peso alla nascita e alla prematurità.⁵² La relazione tra basso peso alla nascita e sviluppo di malattie renali croniche è stata confermata anche in studi che hanno coinvolto gli adulti. In particolare, una meta-analisi di 31 studi che ha incluso più di 2 milioni di persone, ha riportato che nascere sottopeso aumentava del 70% il rischio di malattia renale cronica, definita dalla

combinazione di albuminuria, riduzione della velocità di filtrazione glomerulare, o insufficienza renale terminale.⁵⁴ Inoltre, un recente studio ha riportato che tra i soggetti normopeso alla nascita, avere fratelli sottopeso alla nascita aumenta del 33% il rischio di insorgenza di malattie renali croniche in età adulta.⁵⁵ Questi risultati suggeriscono un possibile contributo della storia familiare sul rischio di sviluppare malattie renali croniche, che potrebbe essere riconducibile alla condivisione di fattori genetici e/o ambientali.⁵⁵ Due studi di popolazione hanno riportato che anche la prematurità aumenta il rischio di insorgenza di malattie renali croniche in età adulta. In particolare, in una coorte svedese il rischio di malattia renale cronica tra i giovani adulti (età massima di 43 anni) era quasi il doppio nei nati prematuramente rispetto ai nati a termine, e risultava inversamente proporzionale all'età gestazionale alla nascita.⁶ In una coorte finlandese con età mediana di 65 anni, il rischio di malattia renale cronica era significativamente più elevato nei nati prima della trentaquattresima settimana di gestazione. Tuttavia, stratificando in base al genere, la relazione rimaneva significativa solo nelle donne.⁵⁶ Questi dati suggeriscono che potrebbero esserci delle differenze di genere nei meccanismi di adattamento del rene alla riduzione congenita del numero di nefroni. Recentemente, uno studio di registro ha mostrato che basso peso alla nascita (definito come peso alla nascita inferiore al 10° percentile di riferimento rispetto al genere: 2.94 kg nei maschi e 2.85 kg nelle femmine), ridotto peso in relazione all'età gestazionale (peso alla nascita inferiore al 10° percentile di riferimento per età gestazionale e genere) e prematurità (nascita prima della 37^a settimana di gestazione) aumentavano il rischio di sviluppo di insufficienza renale terminale nel corso dei primi 50 anni di vita, rispettivamente del 61, 44 e 54%. Il rischio era ancora più elevato in caso di concomitanza dei tre marcatori di disturbo della crescita e dello sviluppo fetale.⁵⁷ A livello individuale, non sempre alterazioni della programmazione fetale del numero di nefroni, che si associano a basso peso alla nascita o prematurità, sono sufficienti a causare l'insorgenza di una malattia renale. È tuttavia possibile che reni con un ridotto numero di nefroni abbiano una minore capacità di compensare eventuali insulti a carico del tessuto renale che possono verificarsi nel corso della vita, tra cui esposizione a farmaci nefrotossici, episodi di danno renale acuto, e patologie come diabete mellito, obesità o malattie renali.⁵⁸ A supporto di questa ipotesi, un basso peso alla nascita è stato associato a una più rapida progressione di diverse malattie renali primarie, tra cui nefropatia da IgA, glomerulopatia a lesioni minime, pielonefrite cronica, sindrome di Alport e malattia policistica renale autosomica dominante.⁵⁹⁻⁶³ In particolare, nei giovani adulti con nefropatia da IgA un basso peso alla nascita e piccole dimensioni per età gestazionale, soprattutto in combinazione, si associavano a un

aumento del rischio di progressione a insufficienza renale terminale.⁶⁰

Infine, è stato ipotizzato che, indipendentemente da peso ed età gestazionale alla nascita, condizioni che possono comportare una riduzione congenita del numero di nefroni, come l'esposizione prenatale a tossine ambientali (specialmente a pesticidi e metalli pesanti), potrebbero essere alla base di una nuova forma di nefropatia riscontrata nello stato messicano di Aguascalientes, frequente soprattutto nei giovani adulti di età compresa tra 20 e 40 anni, e caratterizzata da glomerulomegalia e glomerulosclerosi focale segmentaria.⁶⁴

Raccomandazioni del *Low Birth Weight and Nephron Number Working Group*

Il *Low Birth Weight and Nephron Number Working Group*, un gruppo di lavoro multidisciplinare costituito da esperti di fama internazionale in ambito di ostetricia, neonatologia e nefrologia, ha approfondito le tematiche relative all'impatto dei disturbi della crescita fetale sullo sviluppo di ipertensione e malattie renali croniche, con lo scopo di suggerire strategie di prevenzione.^{58,65} Le raccomandazioni proposte hanno l'obiettivo di migliorare la salute materno-infantile e sottolineano l'importanza della collaborazione dei diversi specialisti nell'intervenire non solo sui fattori di rischio strettamente clinici, ma più in generale sullo stile di vita delle persone.^{58,65} In particolare, per ottimizzare la salute del feto va salvaguardata la salute materna prima e durante la gravidanza, ponendo molta attenzione alla prevenzione e al trattamento di diabete, obesità, ipertensione e preeclampsia, in base alle linee guida disponibili. La nutrizione durante la gravidanza deve assicurare apporti adeguati di macro- e micronutrienti, mentre sostanze nocive come alcol e tabacco vanno evitate.^{58,65} La crescita del feto va monitorata e, in caso di restrizione della crescita fetale, si deve stabilire il momento più appropriato per il parto.

Come raccomandato anche dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, il peso e l'età gestazionale alla nascita dovrebbero essere registrati. Condizioni quali basso peso alla nascita, restrizione della crescita fetale e prematurità dovrebbero far parte dei dati sanitari personali ed essere considerati come fattori di rischio per ipertensione e malattie renali croniche.

Le raccomandazioni nutrizionali in età pediatrica sottolineano l'importanza dell'allattamento esclusivo al seno fino al compimento del sesto mese di vita e l'introduzione prudente di nuovi alimenti per consentire una crescita regolare e bilanciata.⁶⁶ È importante evitare un accrescimento troppo rapido ed eccessivo per prevenire il rischio renale associato a sovrappeso e obesità.⁹

I bambini nati con un basso peso, restrizione della

crescita fetale e pretermine, così come quelli esposti a preeclampsia o diabete gestazionale, andrebbero seguiti nel tempo per cogliere tempestivamente i primi segni di alterata funzione renale, effettuando un controllo annuale della pressione arteriosa e l'esame delle urine a partire dai tre anni.⁶⁵ Questo screening può essere anticipato al primo anno nei nati gravemente prematuri (prima della 32^a settimana di gestazione), in quelli con peso molto basso alla nascita (inferiore ai 1500 grammi), e in coloro che hanno sviluppato insufficienza renale acuta in epoca neonatale.^{65,67} Se coesistono altri fattori di rischio (come pressione arteriosa elevata, episodi precedenti di insufficienza renale acuta, proteinuria, malattie cardiovascolari, anomalie renali, obesità, o diabete), la valutazione della funzione renale – inclusa la proteinuria – dovrebbe essere eseguita almeno ogni due anni.^{31,67} Nell'infanzia, lo screening dei nati con un basso peso, restrizione della crescita fetale e pretermine andrebbe effettuato durante le visite mediche di controllo, o a intervalli di due anni durante l'età scolare. Nei contesti con risorse limitate, uno screening semplificato potrebbe coincidere con interventi di salute pubblica – come campagne di vaccinazione – o essere condotto da operatori sanitari della comunità. Se possibile, lo screening andrebbe integrato con altre attività sanitarie, per evitare di etichettare i bambini come “malati”. Segni di alterata funzione renale o anomalie strutturali a carico dei reni riscontrate all'esame ecografico andrebbero seguiti da un pediatra o da un nefrologo pediatra, ove possibile. Dai 18 anni in poi, pressione arteriosa, indice di massa corporea e analisi delle urine dovrebbero essere monitorati almeno ogni due anni fino all'età di 40 anni, e successivamente con cadenza annuale. Tutte le donne nate con un basso peso o pretermine andrebbero monitorate attentamente durante la gravidanza per quanto riguarda l'aumento di peso gestazionale, la crescita fetale, e il possibile sviluppo di preeclampsia. È importante educare le famiglie di bambini nati con un basso peso o prematuri a uno stile di vita sano così come a evitare l'esposizione a farmaci nefrotossici.^{58,65}

Conclusioni

Le malattie renali croniche hanno un impatto significativo in termini di morbilità e mortalità a livello mondiale. Sebbene non sia possibile quantificare l'impatto della programmazione fetale sull'insorgenza di queste malattie, numerose evidenze associano un basso peso alla nascita a un'alterazione della nefrogenesi, con conseguente riduzione del numero di nefroni e un aumento del rischio di sviluppo di malattie renali croniche in età adulta. L'implementazione di strategie mirate a ridurre l'incidenza di prematurità, restrizione della crescita fetale, così come di altre condizioni che portano a un basso peso e a un ridotto numero di ne-

froni alla nascita, offre l'opportunità di prevenire l'insorgenza di malattie renali croniche in età adulta. A questo scopo è necessario un intervento coordinato di diversi specialisti, tra cui ostetrici, ginecologi, neonatologi, nefrologi e medici di famiglia. Tali strategie possono rivelarsi particolarmente utili nei paesi con risorse limitate, su cui gravano al contempo gli oneri di malnutrizione materna, fetale, infantile; cattive condizioni di salute; epidemie causate da malattie trasmissibili; ed esiguo accesso a screening e cure primarie.

È altresì necessario mettere a punto metodiche in grado di misurare *in vivo* il numero di nefroni in modo accurato e non invasivo, allo scopo di identificare precocemente e seguire nel tempo i bambini predisposti a un maggiore rischio di danno renale cronico a causa della riduzione congenita del numero di nefroni.

Bibliografia

- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1204-22.
- Barker DJ, Winter PD, Osmond C, et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989;2:577-80.
- Barker DJ, Osmond C, Simmonds SJ, Wield GA. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *BMJ* 1993;306:422-6.
- Zetterström K, Lindeberg S, Haglund B, et al. Being born small for gestational age increases the risk of severe preeclampsia. *BJOG* 2007;114:319-24.
- Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA* 2008;300:2886-97.
- Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Preterm birth and risk of chronic kidney disease from childhood into mid-adulthood: national cohort study. *BMJ* 2019;365:11346.
- Martín-Calvo N, Goni L, Tur JA, Martínez JA. Low birth weight and small for gestational age are associated with complications of childhood and adolescence obesity: Systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2022;23:e13380.
- Hoy WE, Nicol JL. The Barker hypothesis confirmed: association of low birth weight with all-cause natural deaths in young adult life in a remote Australian Aboriginal community. *J Dev Orig Health Dis* 2019;10:55-62.
- Luyckx VA, Brenner BM. Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes--a global concern. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:135-49.
- Blencowe H, Krusevec J, de Onis M, et al. National, regional, and worldwide estimates of low birthweight in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2019;7:e849-60.
- Fallach N, Segal Y, Agassy J, et al. Pregnancy outcomes after SARS-CoV-2 infection by trimester: A large, population-based cohort study. *PLoS One* 2022;17:e0270893.
- Puelles VG, Hoy WE, Hughson MD, et al. Glomerular number and size variability and risk for kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20:7-15.
- Hughson M, Farris AB, Douglas-Denton R, et al. Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. *Kidney Int* 2003;63:2113-22.
- Hinchliffe SA, Lynch MR, Sargent PH, et al. The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:296-301.
- Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens* 1988;1:335-47.
- Vehaskari VM, Aviles DH, Manning J. Prenatal programming of adult hypertension in the rat. *Kidney Int* 2001;59:238-45.
- Celsi G, Kistner A, Aizman R, et al. Prenatal dexamethasone causes oligonephronia, sodium retention, and higher blood pressure in the offspring. *Pediatr Res* 1998;44:317-22.
- de Jong F, Monuteaux MC, van Elburg RM, et al. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension* 2012;59:226-34.
- Mu M, Wang SF, Sheng J, et al. Birth weight and subsequent blood pressure: a meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis* 2012;105:99-113.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
- Hemachandra AH, Howards PP, Furth SL, Klebanoff MA. Birth weight, postnatal growth, and risk for high blood pressure at 7 years of age: results from the Collaborative Perinatal Project. *Pediatrics* 2007;119:e1264-70.
- Bowers K, Liu G, Wang P, et al. Birth weight, postnatal weight change, and risk for high blood pressure among chinese children. *Pediatrics* 2011;127:e1272-79.
- Keller G, Zimmer G, Mall G, et al. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:101-8.
- Hoy WE, Hughson MD, Singh GR, et al. Reduced nephron number and glomerulomegaly in Australian Aborigines: a group at high risk for renal disease and hypertension. *Kidney Int* 2006;70:104-10.
- Hughson MD, Douglas-Denton R, Bertram JF, Hoy WE. Hypertension, glomerular number, and birth weight in African Americans and white subjects in the southeastern United States. *Kidney Int* 2006;69:671-8.
- Hoy WE, Bertram JF, Denton RD, et al. Nephron number, glomerular volume, renal disease and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:258-65.
- Kanzaki G, Puelles VG, Cullen-McEwen LA, et al. New insights on glomerular hyperfiltration: a Japanese autopsy study. *JCI Insight* 2017;2:94334.
- Denic A, Lieske JC, Chakkera HA, et al. The Substantial Loss of Nephrons in Healthy Human Kidneys with Aging. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:313-20.
- Sasaki T, Tsuboi N, Kanzaki G, et al. Biopsy-based estimation of total nephron number in Japanese living kidney donors. *Clin Exp Nephrol* 2019;23:629-37.
- Luyckx VA, Brenner BM. Clinical consequences of developmental programming of low nephron number. *Anat Rec (Hoboken)* 2020;303:2613-31.
- Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, et al. Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics* 2015;136:e463-73.
- Jetton JG, Askenazi DJ. Update on acute kidney injury in the neonate. *Curr Opin Pediatr* 2012;24:191-6.
- Zappitelli M, Ambalavanan N, Askenazi DJ, et al. Developing a neonatal acute kidney injury research definition: a report from the NIDDK neonatal AKI workshop. *Pediatr Res* 2017;82:569-73.

34. Goldstein SL, Dahale D, Kirkendall ES, et al. A prospective multi-center quality improvement initiative (NINJA) indicates a reduction in nephrotoxic acute kidney injury in hospitalized children. *Kidney Int* 2020;97:580-8.
35. Rhone ET, Carmody JB, Swanson JR, Charlton JR. Nephrotoxic medication exposure in very low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27:1485-90.
36. Salerno SN, Liao Y, Jackson W, et al. Association between Nephrotoxic Drug Combinations and Acute Kidney Injury in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Pediatr* 2021;228:213-9.
37. Stoops C, Stone S, Evans E, et al. Baby NINJA (Nephrotoxic Injury Negated by Just-in-Time Action): Reduction of Nephrotoxic Medication-Associated Acute Kidney Injury in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Pediatr* 2019;215:223-228.e6.
38. Wu Y, Wang H, Pei J, et al. Acute kidney injury in premature and low birth weight neonates: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol* 2022;37:275-87.
39. Carmody JB, Swanson JR, Rhone ET, Charlton JR. Recognition and reporting of AKI in very low birth weight infants. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:2036-43.
40. Perico N, Askenazi D, Cortinovis M, Remuzzi G. Maternal and environmental risk factors for neonatal AKI and its long-term consequences. *Nat Rev Nephrol* 2018;14:688-703.
41. South AM, Nixon PA, Chappell MC, et al. Renal function and blood pressure are altered in adolescents born preterm. *Pediatr Nephrol* 2019;34:137-44.
42. Schreuder MF, Wilhelm AJ, Bökenkamp A, et al. Impact of gestational age and birth weight on amikacin clearance on day 1 of life. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1774-8.
43. Bacchetta J, Harambat J, Dubourg L, et al. Both extrauterine and intrauterine growth restriction impair renal function in children born very preterm. *Kidney Int* 2009;76:445-52.
44. Lillås BS, Tøndel C, Aßmus J, Vikse BE. Low birth-weight is associated with lower glomerular filtration rate in middle-aged mainly healthy women. *Nephrol Dial Transplant* 2021;37:92-9.
45. Khalsa DDK, Beydoun HA, Carmody JB. Prevalence of chronic kidney disease risk factors among low birth weight adolescents. *Pediatr Nephrol* 2016;31:1509-16.
46. Das SK, Mannan M, Faruque ASG, et al. Effect of birth weight on adulthood renal function: A bias-adjusted meta-analytic approach. *Nephrology (Carlton)* 2016;21:547-65.
47. Hoy WE, Swanson CE, Mott SA. Birthweight and the Prevalence, Progression, and Incidence of CKD in a Multideterminant Model in a High-Risk Australian Aboriginal Community. *Kidney Int Rep* 2021;6:2782-93.
48. Painter RC, Roseboom TJ, van Montfrans GA, et al. Microalbuminuria in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:189-94.
49. Kashiwagi Y, Agata K, Yamanaka G, Kawashima H. A Case of Focal Segmental Glomerulosclerosis in a Young Girl with a Very Low Birth Weight. *Pediatr Rep* 2022;14:166-9.
50. Hodgin JB, Rasoulpour M, Markowitz GS, D'Agati VD. Very low birth weight is a risk factor for secondary focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:71-6.
51. Ikezumi Y, Suzuki T, Karasawa T, et al. Low birthweight and premature birth are risk factors for podocytopenia and focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Nephrol* 2013;38:149-57.
52. Hirano D, Ishikura K, Uemura O, et al. Association between low birth weight and childhood-onset chronic kidney disease in Japan: a combined analysis of a nationwide survey for paediatric chronic kidney disease and the National Vital Statistics Report. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:1895-900.
53. Hsu CW, Yamamoto KT, Henry RK, et al. Prenatal risk factors for childhood CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:2105-11.
54. White SL, Perkovic V, Cass A, et al. Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies. *Am J Kidney Dis* 2009;54:248-61.
55. Gjerde A, Skrunes R, Reisæter AV, et al. Familial Contributions to the Association Between Low Birth Weight and Risk of CKD in Adult Life. *Kidney Int Rep* 2021;6:2151-8.
56. Eriksson JG, Salonen MK, Kajantie E, Osmond C. Prenatal Growth and CKD in Older Adults: Longitudinal Findings From the Helsinki Birth Cohort Study, 1924-1944. *Am J Kidney Dis* 2018;71:20-6.
57. Gjerde A, Lillås BS, Marti HP, et al. Intrauterine growth restriction, preterm birth and risk of end-stage renal disease during the first 50 years of life. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:1157-63.
58. Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. The Impact of Kidney Development on the Life Course: A Consensus Document for Action. *Nephron* 2017;136:3-49.
59. Orskov B, Christensen KB, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S. Low birth weight is associated with earlier onset of end-stage renal disease in Danish patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2012;81:919-24.
60. Ruggajo P, Svarstad E, Leh S, et al. Low Birth Weight and Risk of Progression to End Stage Renal Disease in IgA Nephropathy--A Retrospective Registry-Based Cohort Study. *PLoS One* 2016;11:e0153819.
61. Duncan RC, Bass PS, Garrett PJ, Dathan JR. Weight at birth and other factors influencing progression of idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:875.
62. Teeninga N, Schreuder MF, Bökenkamp A, et al. Influence of low birth weight on minimal change nephrotic syndrome in children, including a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1615-20.
63. Rajan T, Barbour SJ, White CT, Levin A. Low birth weight and nephron mass and their role in the progression of chronic kidney disease: a case report on identical twins with Alport disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:4136-9.
64. Macias Diaz DM, Corrales Aguirre MDC, Reza Escalera AL, et al. Histologic characterization and risk factors for persistent albuminuria in adolescents in a region of highly prevalent end-stage renal failure of unknown origin. *Clin Kidney J* 2022;15:1300-11.
65. Luyckx VA, Perico N, Somaschini M, et al. A developmental approach to the prevention of hypertension and kidney disease: a report from the Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. *Lancet* 2017;390:424-8.
66. Good Maternal Nutrition - The best start in life. Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/313667/Good-maternal-nutrition-The-best-start-in-life.pdf?ua=1 (Accessed 25 July 2022)
67. Chaturvedi S, Ng KH, Mammen C. The path to chronic kidney disease following acute kidney injury: a neonatal perspective. *Pediatr Nephrol* 2017;32:227-41.

Malattia renale in corso di diabete mellito: vecchi e nuovi paradigmi

Elisa Gatti,¹ Irene Pellicelli,² Achiropita Bovino,² Dario Fasano,² Elisa Gnappi,² Lara Zerbini,² Andrea Magnano,³ Sarah Pioli,² Laura Bianchi,⁴ Alberto Caiazza,⁵ Tiziana Marcella Attardo,⁶ Michele Meschi²

¹UOC Medicina Interna, Ambulatorio di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Azienda USL Parma; ²UOC Medicina Interna, Azienda USL Parma; ³Rete Nefrologica Provinciale, Azienda USL Parma; ⁴UOC Pediatria Generale e d'Urgenza, Ambulatorio di Nefrologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma; ⁵Divisione di Medicina Generale, Ospedale di Suzzara (MN); ⁶UOC Medicina Generale, Ospedale di Luino, ASST Sette Laghi, Varese, Italia

Premessa

La malattia renale diabetica (*Diabetic Kidney Disease*, DKD), un termine più ampio del classico nefropatia diabetica (*diabetic nephropathy*, DN), coincide con la principale causa di malattia renale cronica (*Chronic Kidney Disease*, CKD), come anche di malattia renale allo stadio terminale (*End-Stage Renal Disease*, ESRD) negli Stati Uniti e nel mondo.¹ Come più frequente complicanza microangiopatica, si presenta in circa il 40% dei pazienti affetti da diabete mellito.² Riveste un impatto epidemiologico significativo: studi seriali trasversali, condotti su ampie popolazioni di diabetici, indicano che la prevalenza della malattia sarebbe aumentata da poco meno del 20%, della fine degli anni Novanta, ad oltre il 25%, nel 2014.³ Nonostante siano stati implementati, nel corso degli anni, gli approcci finalizzati al contrasto delle complicanze

del diabete sul medio e sul lungo termine, la ESRD appare quella con minor riduzione tra il 1990 e il 2010 fra i diabetici adulti degli Stati Uniti, probabilmente anche in relazione al concomitante calo complessivo di mortalità cardio- e cerebrovascolare in tale categoria di pazienti.⁴ Ciò a fronte di rilevanti differenze nelle due principali espressioni fenotipiche della malattia: da un lato la perdita proteica urinaria, la cui prevalenza sembrerebbe essere relativamente diminuita in termini di albuminuria, e dall'altro la riduzione di filtrato glomerulare (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR), la cui prevalenza appare invece aumentata, in particolare relativamente agli stadi più avanzati di progressione.⁵

In passato si è usato il termine DN soprattutto in riferimento alla coesistenza di perdita proteica urinaria e di danno retinico in pazienti affetti da diabete mellito tipo 1, la cui lunga storia naturale consentiva uno sguardo protratto nel tempo sull'evoluzione delle alterazioni presenti. Successivamente è emersa chiaramente l'esistenza di varie forme di malattia renale attribuibile al diabete, compresa l'insorgenza di lesioni glomerulari non classiche, ovvero non caratterizzate da ispessimento della membrana basale glomerulare, lesioni endoteliali, espansione e noduli mesangiali e perdita di podociti. Sono state infatti descritte patologie primitivamente tubulo-interstiziali, ma anche quadri clinici non decorrenti secondo il classico paradigma dell'albuminuria progressivamente ingravescente, come nel caso del "fenotipo non-albuminurico" e del cosiddetto "declino renale progressivo".^{6,7}

Per questo motivo oggi, più genericamente, si preferisce indicare come DKD, oppure come CDK in corso di diabete, ciò che corrisponde alla diagnosi clinica basata sulla presenza di perdita proteica urinaria e di riduzione di eGFR, o di entrambe, nei soggetti affetti da diabete mellito.⁸ La denominazione DKD non può indicare dunque il fenotipo patologico specifico del danno renale sottostante, ammettendo anzi impli-

Corrispondente: Michele Meschi, MD, PhD, UOC Medicina Interna, Presidio Ospedaliero Azienda USL Parma, Ospedale di Vaio, Via don Enrico Tincati 5, 43046 Fidenza (PR), Italia. E-mail: mmeschi@ausl.pr.it

Parole chiave: nefropatia diabetica, proteinuria, microalbuminuria.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano nessun conflitto di interesse.

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2023

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2023; 11(3):e3

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

citamente l'infrequente identificazione di quest'ultimo, ovviamente possibile solo attraverso l'accertamento biotico, peraltro limitato a determinate condizioni. La probabilità che la glomerulopatia diabetica classica sia effettivamente la patologia sottostante della DKD varia a seconda delle circostanze cliniche, essendo appannaggio del diabete di tipo 1

con una durata di almeno cinque anni e presenza di albuminuria; invece, la frequenza può variare ampiamente nel diabete tipo 2, in *overlap* con gli effetti di altre patologie renali o delle comorbidità sistemiche del paziente adulto e anziano.⁸

Gli aspetti patogenetici della DKD sono illustrati nelle Figure 1 e 2.

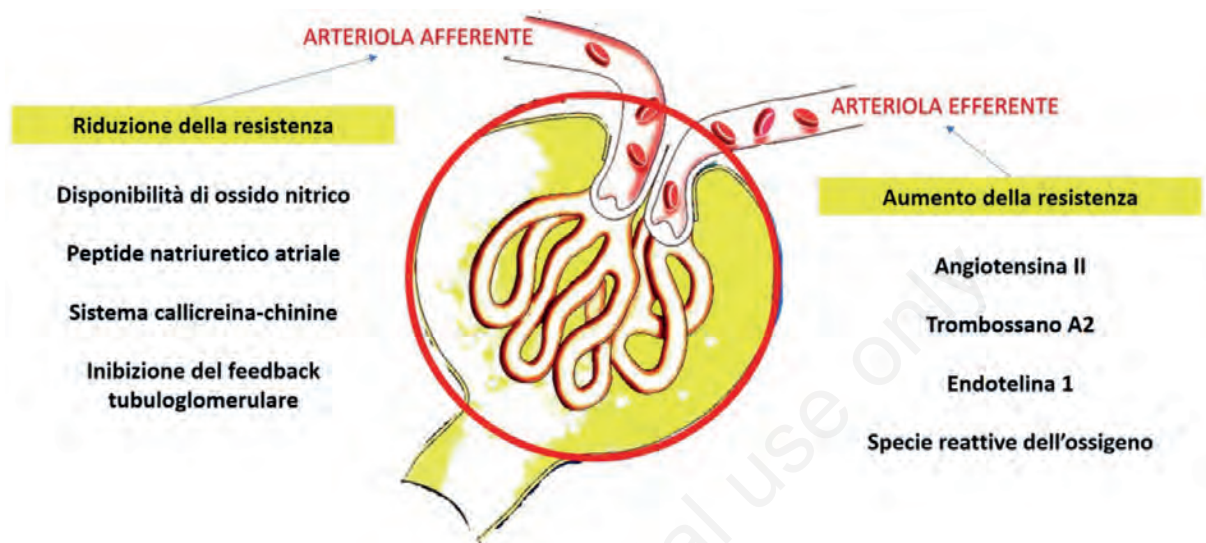


Figura 1. Patogenesi della *diabetic kidney disease*. Effetto dei fattori implicati nella patogenesi dell'iperfiltrazione glomerulare nel diabete mellito.

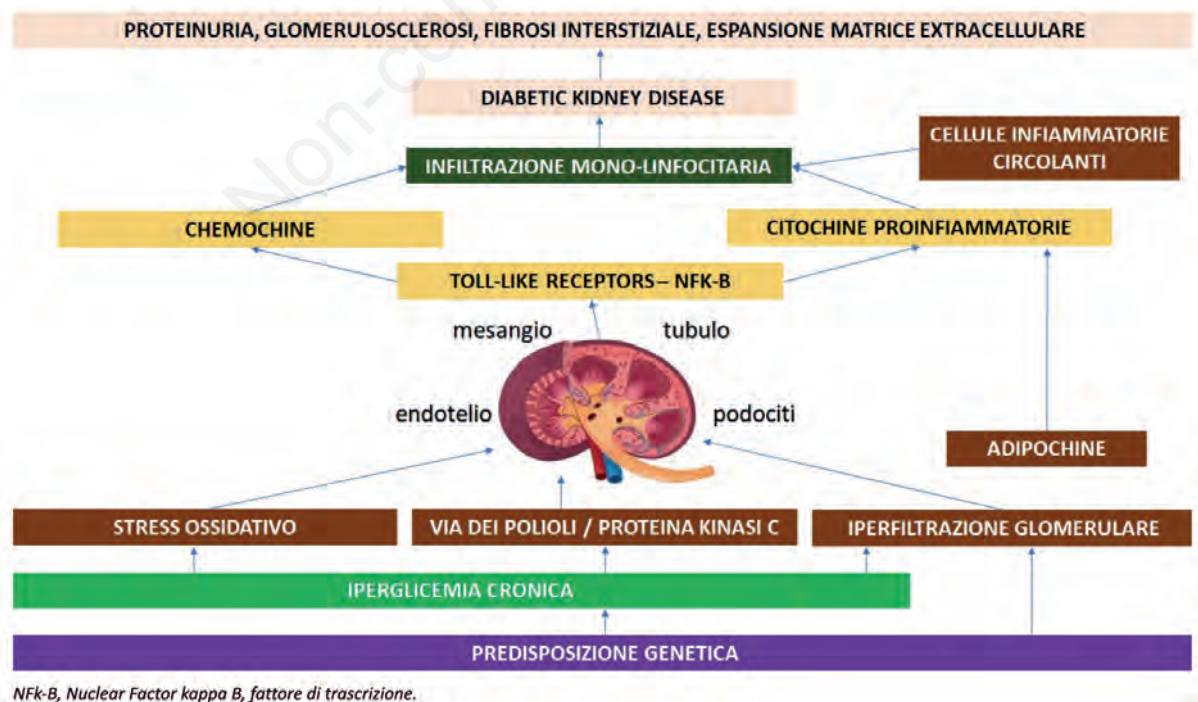


Figura 2. Patogenesi della *diabetic kidney disease*. Ruolo dell'inflammatione.

Come si pone diagnosi di malattia renale in corso di diabete mellito?

La diagnosi clinica di DKD consegue al soddisfacimento di alcune condizioni caratterizzanti, di seguito riportate.

- 1) Persistenza di perdita proteica urinaria e/o di riduzione di eGFR per almeno tre mesi. L'escrezione urinaria di albumina (*urinary albumin excretion*, UAE) può essere stimata attraverso il rapporto albumina-creatinina (*urinary albumin-creatinine ratio*, UACR) su urine spot o random, oppure misurata attraverso la raccolta delle urine delle 24 ore. Una perdita quantificabile come compresa tra 30 e 300 mg al giorno, oppure tra 30 e 300 mg per grammo di creatinina viene definita come albuminuria moderatamente incrementata (*moderately increased albuminuria*, MIA), in sostituzione del termine microalbuminuria. Precedentemente indicata come macroalbuminuria, l'albuminuria significativamente incrementata (*severely increased albuminuria*, SIA) pertiene ad un'escrezione superiore a 300 mg al giorno o a 300 mg per grammo di creatinina. Nei casi estremi, i livelli di perdita proteica urinaria possono superare i 3-3.5 g nelle 24 ore e divenire elemento caratterizzante della classica sindrome nefrosica. Al netto di tutto ciò, l'assenza di perdita proteica urinaria non esclude la condizione di DKD: una quota di pazienti con diabete mellito e riduzione di eGFR può presentare reperti istopatologici coerenti con danno renale in presenza di albuminuria inferiore a 30 mg per grammo di creatinina. Sull'altro versante, la stima di GFR comporta l'utilizzo di equazioni che, sulla base degli studi effettuati, acquisiscono accuratezza per valori inferiori a 60 mL/min per 1.73 m² di superficie corporea: per tale motivo si parla convenzionalmente di riduzione di eGFR essenzialmente a partire da questa soglia, ma stime superiori possono essere patologiche in vari contesti (variabilità inter-individuale, eGFR con traiettoria in declino, fasi iniziali di iperfiltrazione). Dal momento che il diabete tipo 2 può rimanere asintomatico per anni prima della diagnosi effettiva, l'avvio di esecuzione dei test per la malattia renale appare indicato a cinque anni dalla diagnosi di diabete tipo 1 e al momento della stessa per il tipo 2.^{9,10}
2. Malattia diabetica di lunga durata o presenza di retinopatia diabetica manifesta. Al momento della diagnosi, i pazienti con diabete di tipo 2 vengono considerati come affetti dalla malattia per una durata sufficientemente lunga da comportare una possibile DKD; l'esposizione a valori glicemici al di sopra della norma per un periodo prolungato e le condizioni di alterata glicemia a digiuno o di pre-diabete possono associarsi ad albuminuria o a

riduzione di eGFR in una quota ragguardevole di pazienti. Accanto al controllo glicemico persistentemente insufficiente, un profilo pressorio inadeguato in questi pazienti aumenta ulteriormente la probabilità che la malattia renale sia causata dal diabete. Infine, nei pazienti con evidenza di CKD la presenza di retinopatia diabetica proliferativa può correlare con le caratteristiche patologiche del danno renale. Di conseguenza, una diagnosi clinica di DKD è ipotizzabile nei pazienti con retinopatia manifesta, anche per storia clinica di diabete di relativa breve durata.¹¹

- 3) Assenza di altre cause evidenti. Una diagnosi presuntiva di DKD risulta poco probabile in presenza di caratteristiche in grado di suggerire spiegazioni alternative per il riscontro di malattia renale anche nel paziente diabetico. Alcuni esempi: a) albuminuria significativamente incrementata entro cinque anni dall'esordio del diabete tipo 1; peraltro è improbabile che essa si verifichi prima di circa 10 anni di durata del diabete, se il controllo glicemico è stato ragionevolmente adeguato, e la proteinuria in range nefrosico è atipica nel diabete con una storia inferiore a 10-15 anni; b) albuminuria significativamente incrementata molti anni prima dell'inizio effettivo del diabete tipo 2; c) presenza di sedimento urinario con cilindri eritrocitari, globuli rossi dismorfici o cilindri leucocitari; d) evidenza di una malattia sistemica concomitante e associabile a danno renale; e) andamento anomalo della perdita proteica urinaria o del declino di filtrato: un incremento di albuminuria di almeno 5-10 volte in un periodo inferiore a uno-due anni, oppure una diminuzione di eGFR superiore a 5 mL/min per 1.73 m²/anno potrebbero essere suggestivi di eziopatogenesi differenti.¹²

C'è relazione tra perdita proteica urinaria e riduzione di filtrato glomerulare?

I modelli didattici di DKD più conosciuti in termini patogenetici e predittivi tendono a mantenere separati, anche se variabilmente coesistenti, l'evoluzione della perdita proteica da MIA a SIA e quella della riduzione di eGFR, al cui termine vengono posti la ESRD e dunque la necessità di trattamento sostitutivo della funzione renale. Ciò a proposito del diabete tipo 2, così come quello di tipo 1.

Nella realtà, l'andamento clinico della DKD è descritto da traiettorie piuttosto variabili, che ridimensionano l'idea di una storia naturale univoca e/o unidirezionale. Accanto alla cosiddetta "iperfiltrazione" delle fasi precoci, considerata a lungo appannaggio delle condizioni di diabete tipo 1 con controllo glicemico

mico persistentemente insufficiente, l'insorgenza di MIA era interpretata come primo indice indiretto di una glomerulosclerosi diabetica classica sottostante: conseguentemente, la riduzione di eGFR al di sotto di 60 mL/min per 1.73 m² di superficie corporea era successiva allo sviluppo di MIA dapprima, e quindi di SIA.

Ulteriori, protratte osservazioni hanno slatentizzato la fragilità di questo rigido paradigma: da un lato la perdita proteica urinaria è reversibile, anche nella fase di SIA, e dall'altro la riduzione di eGFR si avvia e progredisce verso gli stadi avanzati di CKD prima dell'insorgenza o addirittura in assenza di sviluppo di perdita proteica urinaria. Addirittura, alcuni autori attribuiscono alla rapida riduzione di eGFR un significato prognostico più cogente rispetto all'albuminuria come primo marcatore rilevabile della DKD.¹³

Quale significato riveste l'iniziale "iperfiltrazione glomerulare"?

La cosiddetta "iperfiltrazione glomerulare", definibile come incremento di eGFR di almeno il 20% rispetto ai controlli non diabetici di uguale età anagrafica, si osserva all'inizio della storia naturale dei diabetici con una prevalenza approssimabile tra il 10 e il 70% dei casi. Nei soggetti giovani, la soglia abituale di definizione è considerata tra 120 e 140 mL/min per 1.73 m², mentre negli adulti e nei soggetti di età avanzata si avvicina a 100-120 mL/min per 1.73 m².

A livello del singolo nefrone, alcune alterazioni dell'emodinamica renale, come l'adattamento alla riduzione della massa funzionale dei nefroni o la risposta a stimoli metabolici e neuro-ormonali, tendono ad aumentare la pressione idrostatica glomerulare e il flusso convettivo transcapillare dell'ultrafiltrato e delle macromolecole.

Studi di misurazione di eGFR nei pazienti con diabete concordano nell'identificare l'iperfiltrazione come associata a maggiori rischi di progressione della perdita proteica urinaria e di declino della funzione renale.¹⁴

Quale significato prognostico riveste la perdita proteica urinaria?

In apparente contraddizione con il paradigma storico, l'analisi di biopsie renali su una coorte di circa 35 pazienti con diabete tipo 2 e MIA ha condotto all'evidenza, in un terzo di essi, di sottostanti reperti compatibili con glomerulosclerosi diabetica classica; un terzo mostrava elementi più propri della nefrosclerosi ipertensiva e l'ultimo terzo presentava un'istologia renale sostanzialmente normale.¹⁵

Se si aggiunge, come precedentemente accennato, che specularmente l'assenza di perdita proteica urinaria non esclude la condizione di DKD, dal momento

che alcuni pazienti con diabete mellito e riduzione di eGFR possono presentare istopatologia coerente con danno renale anche in presenza di albuminuria inferiore a 30 mg per grammo di creatinina, nel corso degli anni si è acceso il dibattito tra coloro che mettono in dubbio la reale rilevanza clinico-prognostica della MIA e chi, in ogni caso, identifica comunque in quest'ultima il ruolo di marcatore, oltre che della progressione del danno renale, delle comorbilità cardiovascolari dei pazienti con DKD. In ogni caso il rischio di decremento progressivo di eGFR, di ESRD e di eventi cardiovascolari aumenta in maniera significativa in presenza di SIA, in particolare per livelli superiori a 1000 mg per grammo di creatinina.

Anche la regressione di una perdita proteica urinaria precedentemente dimostrata è da considerarsi indicatore prognostico favorevole. In uno studio su pazienti con diabete di tipo 1, il rischio di accelerazione della riduzione di eGFR – definita come perdita annuale di eGFR di almeno il 3% lungo un periodo di oltre 10 anni – è risultato simile tra chi ha mostrato costantemente albuminuria normale e chi era evoluto a quest'ultima partendo da MIA.¹⁶ Risultati analoghi sono stati riportati in soggetti con diabete tipo 2 che abbiano ottenuto una riduzione del 50% dell'albuminuria.¹⁷ Infine, un'estesa meta-analisi ha dimostrato l'associazione tra regressione del 30% di albuminuria e riduzione del 22% del rischio relativo di ESRD.¹⁸

Tali dati confortanti non sembrerebbero del tutto confermati sul lungo termine, dal momento che il rischio di sviluppare eGFR a valori inferiori a 60 mL/min per 1.73 m² di superficie corporea tra coloro che avevano pur dimostrato una regressione dell'albuminuria era quattro volte maggiore a 30 anni rispetto a chi aveva mantenuto un'albuminuria persistentemente normale.¹⁹

Nei pazienti con diabete tipo 1 la regressione da MIA ad albuminuria normale può verificarsi più spesso rispetto alla progressione da MIA a SIA: in una coorte di quasi 400 pazienti, la prima evenienza si è verificata nel 59% a sei anni, la seconda nel 19%. Tra i fattori favorevoli la regressione della perdita proteica gioca un ruolo fondamentale il controllo ottimale di glicemia, pressione arteriosa, colesterolemia totale e trigliceridemia.²⁰ Uno studio di ampie dimensioni ha confermato, inoltre, la possibilità di regressione da SIA a MIA nel 56% dei casi e da SIA ad albuminuria normale nel 19%.²¹

Pur meno frequentemente rispetto al diabete tipo 1, la regressione della MIA si verifica anche nel diabete tipo 2: sempre su circa 400 pazienti, il 22% ha mostrato ritorno ad albuminuria normale e una quota di poco inferiore è invece progredita a SIA.²² Studi numericamente più limitati descrivono invece regressione da SIA a MIA in percentuali comprese tra il 35 e il 50% circa, e da SIA ad albuminuria tra il 2 e il 13%.²³

In due coorti di pazienti con diabete tipo 1 o tipo 2 e proteinuria in range nefrosico, rispettivamente nel 22 e nel 25% dei casi si è potuti giungere a persistenza di albuminuria inferiore a 600 mg/24 ore.^{24,25}

Qual è la storia naturale della riduzione di filtrato nella malattia renale in corso di diabete?

Se la velocità media di declino di eGFR in individui sani è di circa 0.5-1 mL/min per 1.73 m² all'anno per il semplice *renal ageing*, in quelli diabetici essa tende ad essere superiore a 3 mL/min per 1.73 m² all'anno. Tra i fattori favorevoli al declino si individuano il tipo di diabete (tipo 1 rispetto al tipo 2), la durata della malattia diabetica superiore a 10 anni, la persistenza di SIA, la coesistenza di retinopatia e un valore iniziale di eGFR al di sotto di 60 mL/min per 1.73 m². Accanto ad essi giocano un ruolo anche il sesso maschile, il gruppo etnico (afroamericani, aborigeni australiani e canadesi), la possibilità di accesso alle cure e ai trattamenti in grado di rallentare la progressione verso la ESRD.

Come accennato, a fronte di un'incidenza di ESRD in corso di DKD diminuita in modo trascurabile negli ultimi 10 anni, la prevalenza di essa è costantemente aumentata, sino a rappresentare quasi il 50% di tutte le ESRD negli Stati Uniti d'America.

Da un punto di vista epidemiologico, esistono numerosi fattori confondenti in grado di impedire una corretta stima dell'andamento di eGFR in corso di DKD: l'elevata variabilità inter-individuale, l'andamento stesso della riduzione di eGFR, per definizione non lineare; il limite dell'utilizzo di stime del filtrato glomerulare, anziché di misurazioni dirette di esso, in particolare in corso di DKD; il bias legato alla partecipazione agli studi clinici di soggetti tendenzialmente a prognosi migliore.

In ogni caso, le variazioni di eGFR nel tempo rivestono un valore prognostico significativo per ESRD e mortalità in questo setting di pazienti.²⁶

Che cosa si intende per “nuovi fenotipi” della malattia renale in corso di diabete?

Come accennato, negli ultimi decenni si è assistito ad una inversione nelle due principali manifestazioni della DKD: da una parte la riduzione della prevalenza dell'albuminuria e, dall'altra, l'aumentata prevalenza di riduzione di eGFR.²⁷ Una survey del *National Evaluation of the Frequency of Renal Impairment Coexisting with NIDDM*, condotta su pazienti con diabete tipo 2 assistiti nel setting di cure primarie, ha rilevato che il 55% di quelli con eGFR basso era persistente-

mente non albuminurico.²⁸ Sempre dalla distribuzione delle differenti espressioni cliniche di DKD attraverso gli studi condotti negli ultimi decenni su pazienti affetti da diabete tipo 2, si noterebbe proprio l'incremento di prevalenza di un “fenotipo non-albuminurico” (UAE <30 mg al giorno o <30 mg per grammo di creatinina) sino a valori del 40-50% in chi mostra contemporanea riduzione di eGFR a valori inferiori a 60 mL/min per 1.73 m². Seppur in maniera meno evidente, la prevalenza del fenotipo non-albuminurico sarebbe in tendenziale aumento anche nei pazienti con diabete tipo 1, con valori tra il 7 e il 25% circa.⁸

Al di là di fattori potenzialmente confondenti (effetto farmacologico dell'inibizione del sistema renina-angiotensina, presenza o meno di ipertensione arteriosa, di obesità e di dislipidemia in una popolazione sempre più anziana),^{2,29} il fenotipo non-albuminurico appare più frequente nel sesso femminile e probabilmente non correla al *renal ageing*. Gli attuali rilievi biotici disponibili da pazienti con DKD normoalbuminurici hanno variabilmente mostrato aspetti compatibili con glomerulopatia diabetica classica (pur meno frequentemente),³⁰ malattia prevalentemente vascolare o tubulo-interstiziale,² accanto a reperti del tutto aspecifici. Dal momento che pazienti con DKD non-albuminurica mostrerebbero minor prevalenza di retinopatia, si è ipotizzato per essi un contributo maggiore del danno macrovascolare rispetto agli aspetti microangiopatici. Tuttavia, in una specifica analisi l'ultrasonografia delle arterie renali interlobari documenterebbe che l'indice di resistenza non differisce in base al grado di albuminuria.³¹

In ogni caso la progressione della DKD si confermerebbe più lenta nei pazienti con fenotipo non-albuminurico, indipendentemente dal tipo di diabete.⁶

Nel sovra-insieme delle manifestazioni della storia naturale del diabete mellito non caratterizzate da franca perdita proteica urinaria, è stata descritta anche l'individuazione di un fenotipo denominato convenzionalmente “declino renale progressivo”, in cui la perdita di eGFR esordisce e progredisce in maniera del tutto indipendente dalla presenza o meno di albuminuria, dall'eventuale grado e dall'evoluzione di quest'ultima. A seconda delle varie casistiche osservate, il declino renale progressivo è osservato fino nel circa 20% dei pazienti con diabete tipo 1 e appena al di sotto del 30% di quelli con diabete tipo 2; nel tipo 1 attualmente rende ragione della maggioranza dei casi di nefropatia terminale. Esso si distingue per una selettiva perdita di filtrato glomerulare, che può manifestarsi a qualunque stadio evolutivo della nefropatia, partendo da una funzione renale normale e progredendo verso la ESRD in maniera unidirezionale e con velocità variabile.⁷ Tale andamento è solitamente lineare, con perdita annuale di eGFR superiore a 3 mL/min per 1.73 m², ma occasionali fasi di relativa

accelerazione (perdita annuale di eGFR superiore a 5 mL/min per 1.73 m²) o decelerazione sono rinvenibili più spesso in soggetti affetti da diabete tipo 2.¹⁸

Qual è il rischio cardiovascolare insito nella malattia renale in corso di diabete?

Nella DKD gli eventi cardiovascolari e la morte ad essi correlata si verificano con frequenza più significativa rispetto al raggiungimento di ESRD con necessità di trattamento sostitutivo nei pazienti con una UAE <1000 mg per grammo di creatinina o per eGFR superiore a 45 mL/min per 1.73 m². Livelli maggiori di albuminuria e inferiori di eGFR incrementano tale rischio in maniera indipendente e additiva. Nei pazienti a rischio elevato, l'incidenza di eventi cardiovascolari è circa 2.5 volte superiore per ogni incremento di 10 volte dell'UAE e 2 volte superiore per ogni dimezzamento di eGFR.³²

Sebbene sia nota da tempo l'associazione tra perdita proteica urinaria e aumentato rischio cardiovascolare,³³ i meccanismi fisiopatologici dell'associazione rimangono incerti: sono stati proposti fattori come la disfunzione endoteliale, l'infiammazione cronica di basso grado, come anche un maggior grado di aterosclerosi.³⁴ Un'ipotesi simile è stata formulata sul comune processo patogenetico alla base dell'associazione tra riduzione di eGFR e aumento del rischio cardiovascolare, suggerendo che la riduzione di eGFR possa semplicemente rappresentare la manifestazione renale dell'aterosclerosi sistemica.³⁵ Resta ancora dibattuto quale fenotipo sia associato a un rischio cardiovascolare più elevato, a causa dei risultati contrastanti attualmente disponibili in letteratura.⁶

Quali informazioni può fornire la biopsia renale?

In una coorte di oltre 600 pazienti sottoposti a biopsia renale, un quarto delle biopsie è stato eseguito su pazienti con diabete. Di questi, un terzo ha mostrato solo la glomerulopatia diabetica classica, un terzo la glomerulopatia diabetica associata ad una malattia renale non diabetica e l'ultimo terzo è risultato compatibile soltanto con una malattia renale non diabetica. Le malattie renali non diabetiche più comuni identificate sono state la necrosi tubulare acuta (circa il 30%), le patologie glomerulari di origine autoimmune (circa il 25%), la nefrosclerosi ipertensiva (circa il 20%) e la glomerulosclerosi segmentale focale (circa il 20%).³⁶

L'anomalia iniziale della glomerulopatia diabetica classica è l'ispessimento della membrana basale glomerulare, che può verificarsi già due anni dopo la diagnosi di diabete di tipo 1. Vi si associano frequentemente espansione mesangiale, che può es-

sere diffusa o nodulare (a dare i celebri "noduli di Kimmelstiel-Wilson"), lesioni dei podociti e sclerosi glomerulare, ialinosi arteriolare e arteriosclerosi dei vasi di maggiori dimensioni. La fibrosi tubulo-interstiziale di solito si verifica in una fase successiva, in fase prodromica agli stadi avanzati di CKD e alla ESRD. In ogni caso le anomalie patologiche nel diabete tipo 2 sono più eterogenee rispetto al diabete tipo 1, con malattia vascolare e tubulo-interstiziale dominanti rispetto al coinvolgimento glomerulare classico.³⁶

Attualmente, la biopsia renale a scopo diagnostico è indicata nei casi di presentazioni atipiche che suggeriscano la presenza di altri disturbi renali che possono beneficiare di un trattamento specifico.³⁷ Sebbene la reale prevalenza della malattia renale non diabetica nei soggetti diabetici possa essere <10%,³⁸ questa possibilità dovrebbe essere sempre considerata e una biopsia renale dovrebbe essere eseguita in presenza di determinati criteri clinici, quali: a) storia di diabete tipo 1 di breve durata; b) concomitanza di malattia autoimmune; c) retinopatia lieve o assente; d) sedimento urinario francamente attivo (cilindri eritrocitari); e) proteinuria significativa e persistente, non spiegabile nel contesto in oggetto; f) anamnesi familiare di malattia renale a eziopatogenesi non diabetica.^{39,40}

È possibile una prevenzione primaria della malattia renale in corso di diabete?

Controllo glicemico. Le evidenze scientifiche hanno dimostrato che un rigoroso controllo glicemico riduce il rischio di insorgenza di MIA e di riduzione di eGFR nei pazienti con diabete tipo 1: chi otteneva valori medi di emoglobina glicata (HbA1c) attorno al 7% presentava una riduzione del rischio di MIA di circa il 40% rispetto a chi aveva HbA1c attorno al 9%.⁴¹ Nel diabete tipo 2, per confronto tra target di HbA1c di 7 e 7.9%, nel primo caso si otteneva una riduzione del rischio relativo per insorgenza di MIA del 24% dopo nove anni.⁴² In apparente contraddizione, tre studi successivi ridimensionano i benefici del controllo intensivo della glicemia in prevenzione primaria nel diabete tipo 2.⁴³⁻⁴⁵

Lo studio UKPDS ha identificato un'associazione diretta tra il rischio di complicanze legate al diabete e i livelli glicemici, senza specificare una soglia "sicura" per la glicemia.⁴⁶ Lo studio ADVANCE ha evidenziato una relazione non lineare tra i livelli di HbA1c ed il rischio di complicanze microvascolari:⁴³ per livelli di HbA1c <6,5% non c'era evidenza di riduzione del rischio di esse, mentre valori di HbA1c >6,5% vi erano associati. Ogni aumento dell'1% di HbA1c correlava con un rischio di complicanze microvascolari maggiore

del 40%. Sulla base di queste evidenze, le indicazioni dell'*American Diabetes Association* continuano a raccomandare una HbA1c del 7% ai fini del rallentamento della progressione del danno microvascolare del diabete sia nei pazienti con diabete tipo 1 che con tipo 2.⁴⁷ La *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* raccomanda infine l'individualizzazione dell'intensità del trattamento in base alle caratteristiche del paziente, per evitare il rischio di ipoglicemia grave.⁴⁸

Controllo pressorio. Ai fini della riduzione di mortalità per patologie cardiovascolari, ma anche per rallentare la progressione della DKD verso la ESRD, i target pressori da ottenere per i diabetici normoalbuminurici dovrebbero essere inferiori a 140/90 mmHg, e con un target di 130/80 mmHg una volta insorta MIA. Nei soggetti diabetici ipertesi, i farmaci di prima scelta rimangono gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-i) o gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina (*angiotensin receptor blockers*, ARBs), grazie ai loro effetti di riduzione della pressione intraglomerulare e della permeabilità glomerulare all'albumina e alle proteine e, nel caso degli ARBs, alla riduzione della fibrosi renale interstiziale. Prove di efficace prevenzione primaria attraverso l'uso di questi farmaci nel diabete tipo 2 sono state riscontrate per confronto rispetto ai calcio-antagonisti o rispetto a placebo.^{49,50}

In presenza di MIA, la terapia con ACE-i o sartani ha dimostrato di ridurre la progressione verso un'albuminuria più avanzata (≥ 300 mg/g) e l'insorgenza degli eventi cardiovascolari, ma non la progressione verso l'insufficienza renale. Sulla base di queste evidenze, le attuali linee guida raccomandano l'uso di ACE-i e sartani per i pazienti diabetici con albuminuria.⁵¹ Al momento non è chiaro se questi farmaci abbiano sufficienti evidenze per essere utilizzati per il trattamento della DKD non albuminurica, poiché non sono stati condotti studi specifici su pazienti con sola riduzione dell'eGFR.² Risultati non sovrapponibili sono disponibili per il diabete tipo 1, ove il blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone è chiaramente efficace sulla retinopatia, ma non altrettanto sulla DKD.⁵¹

Altre opzioni profilattiche. Risultano efficaci in prevenzione primaria le classiche modifiche virtuose dello stile di vita, dalla riduzione di peso corporeo alla conduzione di regolare esercizio fisico, nonché l'abolizione dell'eventuale fumo di sigaretta e l'introduzione della dieta mediterranea. Gioca anche un ruolo chiave la cosiddetta "dieta senza aggiunta di sale", ovvero quella che consente l'introito quotidiano di sodio cloruro non superiore a 3-4 g (restrizione all'uso del sale da cucina e da succedanei, consumo di pane senza sale, salumi e formaggi non più di due volte a settimana). Sul versante lipidico, l'uso di fenofibrato e la combinazione di simvastatina e fenofibrato contrasterebbero l'insorgenza di MIA nel diabete tipo 2.⁵²

Quali sono gli elementi cardine della prevenzione secondaria?

Controllo della perdita proteica urinaria. La riduzione della perdita proteica urinaria da MIA a SIA resta fondamentale tra i presidi in grado di rallentare la progressione della DKD e l'evoluzione del decremento di eGFR sino all'ESRD. Accanto a restrizione salina ancora più decisa, un ruolo emergente trovano le associazioni tra diuretici e blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone e, soprattutto, l'impiego degli antagonisti selettivi dei recettori dell'aldosterone (*Mineralcorticoid Receptor Antagonists*, MRAs). Essi riducono significativamente l'albuminuria, quando aggiunti agli ACE-i o ai sartani, ma il loro utilizzo è limitato da un aumentato rischio di iperkaliemia, specialmente in pazienti con compromessa funzione renale.⁵³ Finerenone ha dimostrato di ridurre la UACR in pazienti con diabete mellito e DKD trattati con bloccanti del sistema renina-angiotensina-aldosterone, con minor incidenza di iperkaliemia rispetto agli altri MRAs.⁵⁴ Nel FIDELITY trial, il finerenone ha migliorato sia gli *outcomes* cardiovascolari che renali in tutto lo spettro degli stadi di gravità della malattia renale cronica. Tuttavia, questo studio, come i precedenti, ha arruolato pazienti con almeno MIA (UACR >30 mg/g), escludendo i pazienti con sola riduzione del eGFR.⁵⁵

Anche i calcio-antagonisti non diidropiridinici, come diltiazem e verapamil, avrebbero un effetto anti-proteinurico favorevole.⁵⁶ Anche se studi di dimensioni ridotte avrebbero dimostrato che una restrizione proteica della dieta (0.8 g/kg al giorno) potrebbe ridurre la perdita proteica urinaria in soggetti con diabete tipo 2 con MIA, non è affatto confermato il beneficio della restrizione proteica *tout court* in tutte le fasi della DKD, trovando essa applicazione nelle more delle linee guida relative ai pazienti affetti da ESRD o pre-ESRD, al fine di alleviare i sintomi uremici.

Controllo pressorio. Il controllo della pressione arteriosa è cruciale nella prevenzione della progressione della CKD in corso di diabete dallo stadio A1 allo stadio A2 della classificazione *Kidney Disease Improving Global Outcomes*. Come per quanto indicato a proposito della prevenzione primaria, in presenza di UAE superiore a 30 mg al giorno il target da raggiungere è 130/80 mmHg. Anche in prevenzione secondaria la scelta di elezione è il blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone, in particolare per chi presenta un ACR ancora inferiore a 300 mg per grammo di creatinina e/o un eGFR inferiore a 60 mL/min per 1.73 m², anche in ragione del fatto che esso è in grado di fornire renoprotezione indipendentemente dalla riduzione dei valori pressori. Nel diabete tipo 2, due studi hanno dimostrato in questo senso i benefici del controllo intensivo della pressione arteriosa in termini di riduzione dello sviluppo di complicanze microvascolari,^{57,58} ma altre evidenze

hanno negato che esso (sistolica inferiore a 120 mmHg) possa ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori rispetto al controllo non intensivo (sistolica inferiore a 140 mmHg).⁵⁹ Per il diabete tipo 1, una meta-analisi su soggetti normotesi e MIA trattati con soli ACE-i ha descritto una riduzione del 60% dell'evoluzione da MIA a SIA e un incremento di tre volte della regressione da MIA ad albuminuria normale.⁶⁰ L'avvio del blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone in pazienti proteinurici e con riduzione di eGFR può comportare incrementi transitori di creatinemia sino al 30%; se questi ultimi si verificano nelle prime quattro settimane dall'avvio di trattamento e superano il 30%, è ragionevole ipotizzare la presenza di una stenosi dell'arteria renale sottostante e dunque riconsiderare temporaneamente la terapia in atto. Al contrario, misure per il contrasto dell'iperpotassiemia dovrebbero essere avviate al fine di non modificare o interrompere la stessa. Infine, nella prevenzione secondaria è ammesso in associazione l'utilizzo di altre classi di antipertensivi per il raggiungimento del target pressorio: compresi i calcio-antagonisti diidropiridinici, al netto dell'assenza di evidenze sulla riduzione effettiva, da parte di essi, della perdita proteica urinaria.⁶¹

Controllo glicemico. Per la CKD allo stadio A1-A2 in corso di diabete mellito tipo 2, le linee guida concordano sostanzialmente sul mantenimento di target di HbA1c attorno al 7%, al netto di un'attenta "personalizzazione" del trattamento, che tenga conto del fatto che, in particolare in tale fase di progressione, il controllo glicemico intensivo fornisce un certo grado di nefroprotezione, ma da solo non protegge dalle complicanze macrovascolari.⁴⁷

Nelle strategie di monitoraggio del compenso glicometabolico viene accolto l'uso del *continuous glucose monitoring* o del *flash glucose monitoring*, oltre che dei loro indici derivati (es. *time in range* - TIR), accanto al dosaggio periodico della HbA1c, specie nelle persone con diabete tipo 1 o tipo 2 che fanno uso di farmaci ad alto rischio di ipoglicemia e in quelli dove il risultato della glicata ha un minor valore predittivo sul rischio di complicanze (ad esempio, l'anemia è una delle comorbilità tipiche della malattia renale cronica).⁶²

Tra i farmaci relativamente più recenti, gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio tipo 2 (SGLT2i) o gliflozine offrono effetto glicosurico e correzione del profilo pressorio tramite incremento della natriuresi. A sua volta, quest'ultima incrementa la disponibilità di sodio all'apparato iuxta-glomerulare del tubulo distale e, attraverso il feedback tubulo-glomerulare, comporta vasocostrizione dell'arteriola afferente e riduzione dell'iperfiltrazione glomerulare. Il gruppo di lavoro di Neuen ha confermato che questa classe di farmaci riduce il rischio di dialisi, trapianto di rene e morte renale nei pazienti con DKD e fornisce anche protezione verso episodi di insufficienza renale acuta.⁶³

Tre ampi studi randomizzati multinazionali, progettati principalmente per valutare gli esiti cardiovascolari di dapagliflozin (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events*, DECLARE-TIMI 58),⁶⁴ canagliflozin (*Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes*, CANVAS Program) ed empagliflozin (*Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes and Mortality in Type 2 Diabetes*, EMPA-REG OUTCOME) hanno riportato gli endpoint renali come *outcome* secondari.^{65,66} Lo studio *Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy* (CREDENCE),⁶⁷ invece, è stato progettato principalmente per valutare la sicurezza renale di canagliflozin in pazienti diabetici con malattia renale preesistente.

Lo studio DECLARE-TIMI 58 ha esaminato secondariamente gli effetti renali di dapagliflozin in pazienti diabetici con malattie cardiovascolari o ad alto rischio di malattie cardiovascolari (n=17.160), fornendo le prove più evidenti. I partecipanti al trattamento con dapagliflozin presentavano un minor rischio di mortalità renale o ESRD, nonché un ridotto rischio di declino dell'eGFR. Questo effetto nefroprotettivo positivo è stato dimostrato in una popolazione simile per canagliflozin dallo studio del programma CANVAS (n=10.142) e per empagliflozin da un'analisi secondaria dello studio EMPA-REG OUTCOME in pazienti asiatici (n=1517). Lo studio CREDENCE (n=4401) ha riportato, nei pazienti che utilizzavano canagliflozin, riduzione di rischio di sviluppare ESRD, dialisi o morte per causa renale.

Infine, nello studio *Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction*,⁶⁸ il tasso di declino di eGFR per tutta la durata del periodo di trattamento è stato più lento nel gruppo empagliflozin che nel gruppo placebo, con una differenza significativa di 1,73 mL/min per 1,73 m² all'anno tra i due gruppi.

Le attuali linee guida raccomandano di trattare i pazienti con diabete mellito tipo 2, CKD, ed eGFR ≥ 20 mL/min per 1,73 m² con un SGLT2i (evidenza 1A).⁶² Gli autori aggiungono che una volta che un SGLT2i è stato inserito in terapia, è ragionevole mantenerlo in essa anche se eGFR si abbassa sotto i 20 mL/min per 1,73 m², a meno di problemi di tollerabilità e comunque fino alla dialisi o al trapianto di rene (quando il rischio di infezioni è aumentato, alla luce della terapia immunosoppressiva dopo trapianto).

Gli autori aggiungono che la metformina può essere utilizzata fino a un eGFR ≥ 30 mL/min per 1,73 m².

I *glucagon-like peptide-1 receptor agonists* (GLP1-RA), invece, sono indicati nei pazienti con diabete mellito tipo 2 nei quali la metformina e le gliflozine risultino insufficienti per ottenere adeguati target glicemici o quando questi farmaci siano controindicati. Diversi trials hanno dimostrato i potenziali effetti renoprotettivi dei GLP1-RA. In una sottoanalisi dello



Figura 3. Approccio terapeutico alla *diabetic kidney disease*.

studio LEADER,⁶⁹ la liraglutide ha dimostrato di mantenere l'impatto sulla riduzione della MIA per circa quattro anni. Nello studio REWIND la dulaglutide ha impattato favorevolmente sull'endpoint renale composito ed è stata in grado di ridurre il declino di eGFR dopo 52 settimane di terapia nello studio del gruppo di Tuttle.^{70,71} Risultati positivi sono stati riportati anche con altri due GLP1-RA, semaglutide ed exenatide:^{72,73} entrambi i farmaci hanno ridotto l'incidenza e la progressione della DKD nei pazienti con diabete mellito.

Controllo lipidico. Nei pazienti diabetici di tipo 2 con nefropatia con DKD non in dialisi, il trattamento con statine fornisce un significativo beneficio cardiovascolare. Livelli elevati di trigliceridi sono stati associati indipendentemente alla perdita proteica urinaria: nel maggiore studio condotto sul ruolo della riduzione intensiva dei lipidi nel diabete, l'impiego di simvastatina e fenofibrato rispetto a simvastatina e placebo non ha influenzato l'outcome cardiovascolare primario dello studio, né è stata riscontrata una differenza nell'incidenza di ESRD, ma è stata osservata una riduzione sia della MIA che della SIA nel gruppo con trattamento intensivo.⁷⁴

Ulteriori prospettive terapeutiche

Diversi sono i farmaci sperimentati nell'ambito di diabete mellito e DKD: dagli antagonisti dell'endotelina,⁷⁵ agli attivatori del recettore della vitamina D,⁷⁶ dai trattamenti con target sull'infiammazione (pentossifillina) e sui radicali liberi,^{77,78} sino all'impiego degli attivatori del fattore di trascrizione Nrf2, che potrebbero ridurre l'infiammazione renale per soppressione della risposta infiammatoria macrofagica e blocco della trascrizione di IL-1 e IL-6.⁷⁹ Ulteriori studi sono necessari

per l'avvallo di tali approcci nella pratica clinica su larga scala. La Figura 3 esemplifica le opzioni terapeutiche nei confronti della DKD.

Bibliografia

- Gupta S, Dominguez M, Golestaneh L. Diabetic Kidney Disease: An update. *Med Clin North Am* 2023;107: 689-705.
- Scilletta S, Di Marco M, Miano N, et al. Update on Diabetic Kidney Disease: focus on non-albuminuric DKD and cardiovascular risk. *Biomolecules* 2023;13: 752-754.
- Kume S, Araki SI, Ugi S, et al. Secular changes in clinical manifestations of kidney disease among Japanese adults with type 2 diabetes from 1996 to 2014. *J Diabetes Investig* 2019;10:1032-40.
- Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med* 2014;370:1514-23.
- Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US Adults with diabetes, 1988-2014. *JAMA* 2016;316:602-10.
- Gruppo di lavoro intersocietario SID-SIN sulla nefropatia diabetica. Documento congiunto su "storia naturale della malattia renale nel diabete e trattamento dell'iperglicemia nei pazienti con diabete tipo 2 e ridotta funzione renale", maggio 2019.
- Krolewski AS. Progressive renal decline: the new paradigm of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:954-62.
- Navaneethan SD, Zoungas S, Caramori ML, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline Update. *Ann Intern Med* 2023;176:381-7.
- Packham DK, Ales TP, Dwyer JP, et al. Relative incidence of ESRD versus cardiovascular mortality in proteinuric type 2 diabetes and nephropathy: results

- from the DIAMETRIC (Diabetes Mellitus Treatment for Renal Insufficiency Consortium) database. *Am J Kidney Dis* 2012;59:75-83.
10. Inker LA, Titan S. Measurement and estimation of GFR for use in clinical practice: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis* 2021;78:736.
 11. Ali MK, Bullard KM, Saydah S, et al. Cardiovascular and renal burdens of prediabetes in the USA: analysis of data from serial cross-sectional surveys, 1988-2014. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:392.
 12. KDOQI. KDOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49:S12.
 13. Krolewski AS, Niewczas MA, Skupien J, et al. Early progressive renal decline precedes the onset of microalbuminuria and its progression to macroalbuminuria. *Diabetes Care* 2014;37:226.
 14. Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, et al. Glomerular hyperfiltration in diabetes: mechanisms, clinical significance, and treatment. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1023.
 15. Fioretto P, Mauer M, Brocco E, et al. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996;39:1569.
 16. Perkins BA, Ficociello LH, Ostrander BE, et al. Microalbuminuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1353.
 17. Yokoyama H, Araki S, Honjo J, et al. Association between remission of macroalbuminuria and preservation of renal function in patients with type 2 diabetes with overt proteinuria. *Diabetes Care* 2013;36:3227.
 18. Coresh J, Heerspink HJL, Sang Y, et al. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:115.
 19. de Boer IH, Gao X, Cleary PA, et al. Albuminuria changes and cardiovascular and renal outcomes in Type 1 diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1969.
 20. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, et al. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:2285.
 21. Molitch ME, Steffes M, Sun W, et al. Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial and the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* 2010;33:1536.
 22. Bentata Y, Karimi I, Benabdellah N, et al. Albuminuria in type 2 diabetes mellitus: from remission to progression. *Ren Fail* 2016;38:481.
 23. Yokoyama H, Araki S, Honjo J, et al. Association between remission of macroalbuminuria and preservation of renal function in patients with type 2 diabetes with overt proteinuria. *Diabetes Care* 2013;36:3227.
 24. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, et al. Remission of nephrotic-range albuminuria in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001;24:1972.
 25. Rossing K, Christensen PK, Hovind P, Parving HH. Remission of nephrotic-range albuminuria reduces risk of end-stage renal disease and improves survival in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2005;48:2241.
 26. Wang Y, Katzmarzyk PT, Horswell R, et al. Racial disparities in diabetic complications in an underinsured population. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4446.
 27. Shi S, Ni L, Gao L, et al. Comparison of nonalbuminuric and albuminuric DKD among patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol* 2022;13:871-2.
 28. Thomas MC, MacIsaac RJ, Jerums G, et al. Nonalbuminuric Renal Impairment in Type 2 Diabetic Patients and in the General Population (National Evaluation of the Frequency of Renal Impairment CO-Existing with NIDDM [NEFRON]). *Diabetes Care* 2009;32:1497-502.
 29. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving H-H, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004;65:2309-20.
 30. Ekinci EI, Jerums G, Skene A, et al. Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function. *Diabetes Care* 2013;36:3620-6.
 31. MacIsaac RJ, Panagiotopoulos S, McNeil KJ, et al. Is nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes related to an increase in intrarenal vascular disease? *Diabetes Care* 2006;29:1560.
 32. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1813.
 33. McKenna K, Thompson C. Microalbuminuria: a marker to increased renal and cardiovascular risk in diabetes mellitus. *Scott Med J* 1997;42:99-104.
 34. Bigazzi R, Bianchi S, Nenci R, et al. Increased thickness of the carotid artery in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J Hum Hypertens* 1995;9: 827-33.
 35. Diamond JR. Analogous pathobiologic mechanisms in glomerulosclerosis and atherosclerosis. *Kidney Int Suppl* 1991;31:S29-S34.
 36. Sharma SG, Bombard AS, Radhakrishnan J, et al. The modern spectrum of renal biopsy findings in patients with diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1718.
 37. Pugliese G, Penno P, Natali A. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on "The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function". *J Nephrol* 2020;33:9-35.
 38. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:2032-45.
 39. Doshi SM, Friedman AN. Diagnosis and management of type 2 diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1366-73.
 40. Selby NM, Taal MW. An updated overview of diabetic nephropathy: diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2020;22:3-15.
 41. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. Diabetes Control

- and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1993; 329:977-8.
42. Umanath K, Lewis JB. Update on diabetic nephropathy: core curriculum 2018. *Am J Kidney Dis* 2018;71: 884-95.
 43. ADVANCE Collaborative Group. Action in Diabetes and Vascular Disease: patient recruitment and characteristics of the study population at baseline. *Diabet Med* 2005;22:882-8.
 44. ACCORD Study Group. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol* 2007;99:21i-33i.
 45. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
 46. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Brit Med J* 2000;321: 405-12.
 47. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes 2022. *Diabetes Care* 2022;45:S17-S38.
 48. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis* 2012;60:850-86.
 49. Remuzzi G, Macia M, Ruggenti P. Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes: the BENEDICT study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:S90-7.
 50. Haller H, Ito S, Izzo JL, et al. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364:907-17.
 51. de Boer IH, Khunti K, Sadosky, T et al. Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2022;102:974-89.
 52. Ansquer JC, Foucher C, Rattier S, et al. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis* 2005;45:485-93.
 53. Bomback AS, Kshirsagar AV, Amamoo MA, et al. Change in Proteinuria After Adding Aldosterone Blockers to ACE Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers in CKD: A Systematic Review. *Am J Kidney Dis* 2008;51:199-211.
 54. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients with Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314:884-94.
 55. Filippatos G, Anker SD, Pitt B, et al. Finerenone and Heart Failure Outcomes by Kidney Function/Albuminuria in Chronic Kidney Disease and Diabetes. *JACC Heart Fail* 2022;10:860-70.
 56. Johnson R, Feehally J, Flog J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 6th ed. Elsevier 2018:357-8.
 57. Estacio RO, Schrier RW. Antihypertensive therapy in type 2 diabetes: implications of the appropriate blood pressure control in diabetes (ABCD) trial. *Am J Cardiol* 1998;82:9R-14R.
 58. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:643-8.
 59. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effect of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
 60. Bell CG, Teschendorff AE, Rakyan VK, et al. Genome-wide DNA methylation analysis for diabetic nephropathy in type 1 diabetes mellitus. *BMC Med Genomics* 2010;3:33.
 61. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Chronic kidney disease and risk management: standards of medical care in diabetes – 2022. *Diabetes Care* 2022;45:S175-84.
 62. The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease (CKD). *Kidney Int* 2022;102:S1-S127.
 63. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 Inhibitors for the Prevention of Kidney Failure in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7: 845-54.
 64. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of Dapagliflozin on Development and Progression of Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes: An Analysis from the DECLARE-TIMI 58 Randomised Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:606-17.
 65. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
 66. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-212.
 67. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes: Results from the CANVAS Program Randomised Clinical Trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:691-704.
 68. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-24.
 69. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:839-48.
 70. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR. Dulaglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes: An Exploratory Analysis of the REWIND Randomised, Placebo-Controlled Trial. *Lancet* 2019;394:131-8.
 71. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, et al. Dulaglutide versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate-to-Severe Chronic Kidney Disease (AWARD-7): A Multicentre, Open-Label, Randomised Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:605-17.
 72. Marso SP, Bain SC, Consoli A. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
 73. Bethel MA, Mentz RJ, Merrill P, et al. Renal Outcomes in the EXenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL). *Diabetes* 2018;67:522-P.

74. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
75. Mann JF, Green D, Jamerson K, et al. Avasentan for overt diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:527-35.
76. Pérez-Gomez MV, Ortiz-Arduán A, Lorenzo-Sellares V. Vitamin D and proteinuria: a critical review of molecular bases and clinical experience. *Nefrologia* 2013;33: 716-26.
77. Ghorbani A, Omidvar B, Beladi-Mousavi SS, et al. The effect of pentoxifylline on reduction of proteinuria among patients with type 2 diabetes under blockade of angiotensin system: a double-blind and randomized clinical trial. *Nefrologia* 2012;32: 790-6.
78. Quiao Y, Gao K, Wang Y, et al. Resveratrol ameliorates diabetic nephropathy in rats through negative regulation of the p38 MPK/TGFbeta-1 pathway. *Exp Ther Med* 2017;13:3223-30.
79. Zheng H, Whitman SA, Wu W, et al. Therapeutic potential of Nrf2 activators in streptozotocin-induced diabetic nephropathy. *Diabetes* 2011;60:3055-66.

Non-commercial use only

Il ruolo dell'ipertensione arteriosa nella malattia renale cronica: vittima e colpevole

Antonio De Pascalis,¹ Daniele Vetrano,^{2,3} Alessandro Tomassetti,^{2,3} Stefano Bianchi,⁴ Giuseppe Cianciolo²

¹Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale, Ospedale V. Fazzi, Lecce; ²Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna; ³Alma Mater Studiorum, Università di Bologna; ⁴Nefrologia e Dialisi, ASL Toscana Nordovest, Livorno, Italia

Epidemiologia

L'ipertensione arteriosa è una condizione estremamente comune e relativamente facile da diagnosticare. Tuttavia, la caratteristica asintomaticità del paziente iperteso (salvo rari casi) ne rende la prevalenza sottostimata: nel mondo occidentale (America ed Europa) circa il 70% degli ipertesi è conscio della propria condizione, ma il dato scende drammaticamente nella popolazione asiatica ed africana.^{1,2}

La prevalenza dell'ipertensione arteriosa nel mondo è molto elevata e, nella popolazione adulta negli Stati Uniti d'America (USA), il trattamento dell'ipertensione è la ragione più comune per visite specialistiche e per prescrizioni farmacologiche croniche.^{3,4} Tuttavia, la definizione di ipertensione arteriosa nel mondo non è univoca. Le linee guide americane dell'*American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)* definiscono l'ipertensione come un aumento della pressione arteriosa (PA) sistolica (PAS) >130 mmHg e

diastolica (PAD) >80 mmHg. Invece, le linee guida europee del *European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH)*, dell'*International Society of Hypertension (ISH, 2020)* e del *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* utilizzano un target di PA più elevato >140/90 mmHg.⁵⁻⁸ Utilizzando questo ultimo come criterio di definizione, secondo il *National Health and Nutrition Examination Surveys* negli USA la prevalenza di ipertensione arteriosa nella popolazione adulta è di circa il 30% ed è rimasta costante dal 1999.⁹⁻¹⁶ Se invece agli stessi dati si applica il criterio dell'ACC/AHA, la prevalenza varia dal 41.7 al 47% tra il 1999 e il 2018.¹⁷ La prevalenza dell'ipertensione arteriosa nel mondo è simile a quella registrata negli USA seppur con variazioni tra i vari Stati. Nel 2019 si stima che circa 1.3 miliardi di persone siano affette da ipertensione arteriosa, l'82% dei quali vive in paesi a medio-basso tenore economico.¹⁸

Le analisi per fasce di età mostrano incontrovertibilmente un aumento della prevalenza proporzionale all'età, fino ad arrivare ad una prevalenza di circa il 75% negli ultrasessantenni.¹⁹⁻²⁰ Quanto al genere, se fino ai 60 anni la patologia si mostra più prevalente nel genere maschile, nella 7ª decade la prevalenza nei due sessi diventa sovrapponibile, con un'inversione di tendenza nell'8ª decade di vita, dove sono le donne più colpite.²

I dati sull'incidenza dell'ipertensione arteriosa sono più limitati. Lo studio Framingham e il *National Health Epidemiologic Follow-up Study* riportano un'incidenza di ipertensione in entrambi i sessi di circa il 5% per ogni 10 anni d'osservazione, il dato si mantiene costante tra i 25 ed i 64 anni.^{21,22} L'elevata incidenza osservata nelle decadi d'età più elevate (dai 65-74 anni) si ritiene parzialmente conseguente al contributo dell'ipertensione sistolica isolata che nella coorte di Framingham interessa oltre il 60% dei pazienti d'età maggiore di 65 anni ed è dovuta all'invecchiamento del sistema vascolare che porta alla diminuzione della compliance dei vasi arteriosi.

La malattia renale cronica (MRC) è la causa più comune di ipertensione secondaria mentre l'ipertensione arteriosa è essa stessa un fattore di rischio di incidenza

Corrispondente: Antonio De Pascalis, UO Nefrologia Dialisi, Piazza Muratore, 73100 Lecce, Italia.
E-mail: depascalis.a@libero.it

Parole chiave: malattia renale cronica, ipertensione arteriosa, nefroangiosclerosi

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano di non avere potenziali conflitti di interesse.

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2023
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2023; 11(3):e4

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

della MRC.²³⁻²⁵ La prevalenza dell'ipertensione arteriosa nella popolazione affetta da MRC è di circa l'80-85%, con un aumento dal 65 al 95% parallelamente al calo del tasso di filtrazione glomerulare (GFR) da 85 a 15 mL/min/1.73 m².^{26,27} Nei pazienti in cui coesistono ipertensione arteriosa e MRC si innesca un circolo vizioso che amplifica entrambe le patologie. L'ipertensione arteriosa favorisce lo sviluppo di nefroangiosclerosi mentre la MRC complica l'ipertensione arteriosa per effetto di svariati meccanismi patogenetici discussi in seguito. Infatti, indipendentemente dalla causa della MRC, elevati valori pressori aumentano il declino annuo della GFR, rendendo l'ipertensione arteriosa un fattore di rischio indipendente di ESKD.²⁸ Inoltre, se l'ipertensione arteriosa è un fattore di rischio cardiovascolare nella popolazione generale, quando associata alla MRC, l'impatto sugli organi bersaglio e sugli outcome cardiovascolari aumenta considerevolmente.²⁹

L'impatto dell'ipertensione sulla popolazione è enorme: secondo il *Global Burden Disease Study* del 2017 l'ipertensione era il principale fattore di rischio per mortalità e *disability-adjusted life-years* nella popolazione generale, con un impatto stimato di 10,4 milioni di morti annue e un numero di *disability-adjusted life-years* pari a 218 milioni.³⁰

Punti chiave - Epidemiologia

- L'ipertensione arteriosa è una condizione molto comune e facile da diagnosticare;
- La prevalenza negli USA si attesta al 30% se si considerano i criteri ESC/ESH (>140/90 mmHg) mentre sale fino al 47% con i criteri dell'ACC/AHA (>130/80 mmHg) e può raggiungere il 75% nella popolazione anziana;
- Nel 2019 si stimava che circa 1.3 miliardi di persone fossero affette da ipertensione arteriosa, l'82% dei quali vive in paesi a medio-basso tenore economico;
- La prevalenza nella popolazione affetta da MRC è di circa l'80-85%, con un aumento dal 65 al 95% parallelamente al calo del GFR;
- L'associazione dell'ipertensione arteriosa e la MRC peggiorano drasticamente gli outcome cardiovascolari e la mortalità dei pazienti.

Fisiopatologia dell'ipertensione

Se nelle forme secondarie la patogenesi è chiara, l'ipertensione arteriosa essenziale è una patologia complessa, multifattoriale, legata all'invecchiamento, con una componente genetica ed una componente ambientale.

Genetica

La PA è un tratto ereditario, ed esistono differenze acclarate nella prevalenza di ipertensione legate al sesso e all'etnia. Ad oggi sono noti vari loci genici coinvolti

nel controllo pressorio i cui polimorfismi sono implicati nella fisiopatologia dell'ipertensione arteriosa, ma al momento tali conoscenze non hanno risolto nella pratica clinica.^{31,32}

Sodio

Uno degli attori maggiormente chiamati in causa nella genesi dell'ipertensione arteriosa essenziale è il sodio. Il ruolo del sodio come primo determinante del volume circolante efficace e la relazione tra il suo bilancio e la PA è ben nota in fisiologia. Allo stesso modo sia in pazienti sani che nei pazienti ipertesi è stato ampiamente dimostrato come un ridotto carico dietetico di sodio porti ad una riduzione dei valori di PA.³³⁻³⁵

La specie umana è naturalmente portata alla ritenzione di sodio per evitare la deplezione volemica. L'uso del sale nella dieta, necessario alla conservazione degli alimenti, compare in tempi relativamente recenti (dai 5000 ai 10000 anni a.C.), ma dai più ancestrali progenitori della specie umana fino ad allora l'introito di sodio era stimato al massimo in 1 g/die. La specie umana è soggetta quindi ad un carico di sodio nettamente maggiore (nella dieta occidentale si ingeriscono almeno 2,5 g/die di sodio).

Il ruolo del sodio come agente ipertensivo non si limita al solo meccanismo volume-dipendente: Guyton ha dimostrato che un sovraccarico idrosalinico porti ad una natriuresi compensatoria.³⁶ Recentemente, molti lavori hanno studiato il compartimento extracellulare traslando la visione del "terzo spazio" da una matrice immersa in liquido isotonic ad un compartimento con un ruolo di "storage" del sodio, legato dalle cariche negative proprie dei componenti della matrice extracellulare. Sarebbe questo il compartimento bersaglio di una prolungata esposizione al sovraccarico di sodio nel paziente iperteso, e si suppone che tale accumulo attivi il sistema immunitario e le cellule vascolari linfatiche contribuendo alla genesi dell'ipertensione, per quanto gli studi in tale campo siano ancora in fase embrionale.³⁷⁻⁴⁰

Allo stesso modo anche l'acido urico è stato associato all'ipertensione, anche se con evidenze minori, per via di un meccanismo sodio sensibilizzante. Studi evolutivisti hanno dimostrato come le mutazioni 'loss of function' dell'uricasi caratterizzino l'evoluzione della specie umana, apportando un vantaggio evolutivo che si suppone essere legato proprio all'effetto ipertensivo di tale metabolita.^{41,42}

Dieta

Meno consistenti sono le ipotesi patogenetiche che legano lo stile di vita e la dieta, in termini di calorie, e composizione lipidica e glucidica, alla genesi dell'ipertensione essenziale, ma non si può dire altrettanto delle evidenze che dimostrano come l'esercizio fisico e la

perdita di peso abbassino i valori di PA e riducano il rischio cardiovascolare.

L'ipertensione è una componente della sindrome metabolica. In questi pazienti, l'ipertensione è sostenuta da un milieu infiammatorio che agisce sul sistema immunitario e neuroormonale come di seguito verrà esposto, dall'insulino-resistenza che è legata ad una iperattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) ed alla diminuzione della sintesi di ossido nitrico, dagli elevati livelli circolanti di leptina che aumentano la pressione arteriosa agendo sull'ipotalamo.^{43,44}

Sistema renina angiotensina aldosterone

Sotto il termine sistema neuroormonale vengono racchiusi tutti i mediatori che agiscono sugli organi bersaglio (cuore, rene, vasi) per il mantenimento dell'omeostasi pressoria. Il primo sistema da chiamare in causa è il RAAS, noto ormai da decenni ma non ancora completamente compreso nelle sue azioni pleiotropiche. La renina viene secreta dalle cellule dell'apparato iuxtaglomerulare del rene in misura inversamente proporzionale al volume extracellulare (ECV) ed al carico di sodio che giunge al rene ed in risposta alla stimolazione del sistema adrenergico. L'Angiotensina II (Ang II) viene prodotta dalla proteolisi, ad opera dell'enzima *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE), dell'Angiotensina I (Ang I), a sua volta prodotta dalla proteolisi dell'Angiotensinogeno da parte della renina. Tale cascata proteolitica è paradigmatica, ma in realtà l'Ang I e l'Ang II sono clivate in varie isoforme, dal diverso profilo di attivazione recettoriale, talune con meccanismi regolatori. Una trattazione esauriente di tale molecola esula dagli scopi di questo lavoro costituendo da sola un florido filone della ricerca scientifica ma con buona approssimazione si può affermare che l'azione dell'Ang II si espliciti su quattro organi bersaglio (rene, vasi, cuore e surrene) al fine di aumentare la PA minimizzando la perdita di sodio ed aumentando le resistenze vascolari periferiche. Sia l'Ang II che l'aldosterone, prodotto sotto stimolo dell'Ang II, non hanno solo azione fisiologica ipertensivante ma risultano essere dei mediatori biologici. Queste molecole agiscono infatti su una vasta gamma di cellule, portando alla fibrosi tissutale e mediando il danno vascolare, cardiaco e renale cronico.⁴⁵⁻⁴⁷

Endotelina 1

L'Endotelina-1 (ET-1) è un ormone con azione vasoconstrictrice e mitogenica, prodotto come pro-ormone principalmente dalle cellule endoteliali e fibrocellule muscolari lisce vascolari, ma anche dai cardiomiociti e dalle cellule della linea macrofagica, ed attivato proteoliticamente dalla neprilisin. L'azione biologica, mitogenica, si esplicita sulle cellule endoteliali e mesenchimali, mediando la fibrosi tissutale.

Nel rene ET-1 costituisce un importante regolatore

del flusso ematico renale come costrittore selettivo e potente dell'arteriola afferente, ed è prodotta dalle cellule endoteliali e dal mesangio in risposta allo *shear stress*, alla stimolazione adrenergica ed all'Ang II.

Dalla sua scoperta negli anni '90 è stata associata all'ipertensione, muovendo dall'osservazione di elevati livelli tissutali di tale mediatore nei pazienti ipertesi, e gli studi condotti nel tempo hanno dimostrato che, come per l'Ang II, anche l'ET-1 media sia l'innalzamento dei valori pressori che il danno d'organo pressione dipendente e indipendente.

La disregolazione di questo mediatore è ancora oggetto di ricerca per quanto riguarda il paziente iperteso, ma si suppone che l'aumento dei livelli di ET-1 sia conseguenza di un aumento dello shear stress dovuto all'ipertensione stessa e soprattutto dello stress ossidativo sia in maniera diretta che indiretta, per down regolazione del principale antagonista di questo mediatore, l'ossido nitrico.⁴⁸⁻⁵⁰

Ossido nitrico e guanosina monofosfato ciclico signalling

L'ossido nitrico (NO) è un vasodilatatore prototipico che controbilancia l'azione dei mediatori vasoconstrictori, tra cui l'ET-1, ma la sua azione ipotensivante non si esplica solo mediante il rilassamento delle fibre muscolari.

L'NO attiva una cascata di segnalazione mediata dal cGMP (guanosina monofosfato ciclico) che nella regolazione negativa della pressione arteriosa si esplica anche nel rene: la via di segnalazione NO-cGMP media l'inibizione della secrezione di renina, la modulazione dell'espressione delle proteine di trasporto luminale del sodio – *in primis* NHE3, NKCC ed ENaC e della Na/K-ATPasi sul versante basolaterale.

I livelli di questo mediatore sono ridotti nei pazienti con elevato stress ossidativo a causa della formazione di radicali liberi che reagiscono con il NO formando composti biologicamente inattivi. Il milieu del fenotipo iperteso costituisce un prototipo di stress ossidativo nei modelli animali; pertanto, si suppone che la fisiopatologia della disregolazione del signalling NO-cGMP rivesta un ruolo importante nella genesi dell'ipertensione arteriosa anche nella specie umana.⁵¹⁻⁵⁴

Prostaglandine

La famiglia delle prostaglandine è storicamente nota quale mediatrice dell'angioflogosi e del dolore ad essa associato e dell'aggregazione piastrinica, tuttavia l'approfondimento degli effetti collaterali dei farmaci antinfiammatori non steroidei ha rivelato come questi mediatori esplichino la loro azione non solo in condizioni patologiche ma anche – e soprattutto – nella fisiologia del microcircolo, con azione antagonista tra le varie molecole: PGI₂ e PGD₂ hanno un'azione vaso-

dilatatrice cAMP mediata, PGF2 e TXA un'azione vasoconstrictiva Ca-mediata. Una trattazione esaustiva della fisiopatologia di questa famiglia di molecole esula dagli scopi del presente lavoro, ci si focalizzerà pertanto sulla PGE2, citochina con un ruolo rilevante nella fisiopatologia renale, cardiovascolare, implicata nella patogenesi dell'ipertensione arteriosa e delle sue complicanze. La segnalazione PGE2 mediata è tuttavia estremamente complessa e si esplica mediante più recettori con effetti antagonisti: l'azione di tale molecola può essere quindi sia dannosa che benefica, in relazione ai recettori attivati.

A livello renale la PGE2 è innanzitutto un secretogogo della renina, inoltre regola la funzione sia glomerulare sia tubulare. In condizioni fisiologiche la PGE2 aumenta il flusso plasmatico renale senza aumentare il GFR per azione vasodilatatoria non selettiva sul versante glomerulare ed aumenta la natriuresi sul versante tubulare mediante la stimolazione dei recettori EP2. Nelle cavie EP2 knockout si sviluppa il fenotipo iperteso con danno d'organo.

Non è nota al momento la fisiopatologia della disregolazione del signalling PGE2 mediato che, ma si suppone un ruolo determinante dell'infiammazione.^{55,56}

Steroidi sessuali

Esistono delle importanti differenze legate al sesso nella patogenesi dell'ipertensione e delle complicanze vascolari conseguenti: le donne sono meno colpite sia dall'ipertensione essenziale che dalle sue complicanze. L'osservazione della tendenza alla scomparsa di tali differenze nell'età postmenopausale e dello sviluppo della sindrome metabolica nella sindrome dell'ovaio policistico è coerente con un ruolo degli ormoni sessuali nella patogenesi dell'ipertensione e, più in generale, della malattia cardiovascolare, che in particolare vede negli estrogeni un fattore protettivo.⁵⁷

Sistema nervoso

Infine, il sistema nervoso è stato implicato nella patogenesi dell'ipertensione non solo nella sua componente autonoma simpatica la cui azione è ben nota in fisiologia e, come precedentemente detto, stimolante la secrezione di renina, bensì anche per quanto riguarda le funzioni cognitive superiori. Lo stress psicologico è stato associato a valori elevati di pressione. I risultati di alcuni studi clinici, condotti con tutte le limitazioni del caso, sembrano inoltre suggerire una riduzione dei valori di PA in risposta a misure cognitivo-comportamentali, anche se il valore statistico di tali osservazioni è poco consistente.^{58,59}

Sistema immunitario

Anche il sistema immunitario è stato coinvolto nella genesi dell'ipertensione arteriosa. È stato ipotizzato che

il milieu del fenotipo iperteso attivi il sistema immunitario che a sua volta perpetui ed aggravi l'ipertensione in un circolo vizioso; tale ipotesi è suffragata principalmente dalle osservazioni riportate di seguito.

Nelle cellule della linea monocito-macrofagica di pazienti ipertesi sono overespressi alcuni recettori della famiglia TLR, ed una terapia antipertensiva appropriata ne downregola l'espressione. Inoltre, la neutralizzazione per knockout, anticorpi o antagonisti dei TLR 4 e 9 induce nella cavia ipertesa riduce la pressione arteriosa ed attenua i meccanismi patologici che mediano il danno d'organo vascolare, cardiaco e renale. Gli studi che hanno tentato di individuare le molecole responsabili dell'attivazione di questi recettori hanno identificato alcuni DAMPS rilasciati da cellule danneggiate.

È stata dimostrata l'attivazione di recettori della famiglia NLR in risposta ad un'alta tonicità del liquido extracellulare.

L'espressione del NLRP3 è stata dimostrata aumentata nelle cavie ipertese nel rene, nelle tonache media ed avventizia dei vasi arteriosi, cuore, ipotalamo ed amigdala.

In modelli murini di ipertensione (indotta dall'infusione di Ang II o DOCA + carico di sodio) è stata dimostrato che il blocco della costimolazione dei linfociti T non solo previene l'ipertensione, ma è in grado di far regredire la condizione.

È stata dimostrata la presenza di recettori per l'angiotensina nei monociti, macrofagi, granulociti, linfociti B e T. Le cellule T possono sintetizzare tutte le componenti del RAAS quali ormoni autocrini che potenziano l'espressione del TNF ed IL-17. Le cellule T CD8, i macrofagi e le cellule dendritiche possiedono inoltre anche il recettore mineralcorticoide, la cui stimolazione con aldosterone genera una secrezione citochinica proinfiammatoria (INF gamma, IL 18, attivazione dell'inflammasoma) e la trasformazione nel fenotipo M1 macrofagico.

In modelli murini di ipertensione indotta da Ang II è stato dimostrato un aumento del numero di linfociti nel rene, e nello stesso lavoro è stata analizzata in cavie wild type, CD4 knockout o CD8 knockout trattate con angiotensina la risposta ad un carico di sodio, dimostrando una comparabile ritenzione di volume nei modelli CD4 knockout e WT, ma una pressoché completa escrezione del carico nei modelli CD8 knockout suggerendo un ruolo chiave di queste cellule nella patogenesi dell'ipertensione.⁶⁰⁻⁶⁴

Punti chiave – Fisiopatologia dell'ipertensione

- La regolazione della PA costituisce un tratto ereditario. Sono noti vari loci genici coinvolti nel controllo pressorio i cui polimorfismi sono implicati nella fisiopatologia dell'ipertensione arteriosa;
- Il sodio è fondamentale nella genesi dell'ipertensione arteriosa. Il suo ruolo sembra andare oltre al

meccanismo volume-dipendente. Infatti, l'accumulo di sodio nel terzo spazio sembra essere associato a attivazione del sistema immunitario e delle cellule vascolari linfatiche e di conseguenza il sistema neuroormonale;

- L'eccesso ponderale e l'insulino resistenza contribuiscono all'instaurazione dell'ipertensione arteriosa, infatti l'ipertensione è un componente della sindrome metabolica;
- La disregolazione del RAAS sostiene l'aumento della PA nei pazienti ipertesi. L'Ang-II e l'aldosterone hanno un'azione ipertensivante e agiscono su una vasta gamma di cellule, portando alla fibrosi tissutale e mediando il danno vascolare, cardiaco e renale cronico;
- L'ET-1 è un mediatore di cui il signalling è potenziato nel paziente iperteso, probabilmente in risposta all'elevato shear stress sulla cellula endoteliale. Come per l'Ang II e l'aldosterone, anche l'ET-1 media il danno d'organo;
- I livelli di NO sono ridotti nell'ipertensione arteriosa, si suppone a causa dell'elevato stress ossidativo che deriva dal milieu infiammatorio del paziente iperteso;
- Le prostaglandine, in particolar modo la PGE₂, regolano la fisiologia renale. La disregolazione del signalling di questi mediatori è responsabile di alterazioni emodinamiche e dell'handling del sodio che contribuiscono all'ipertensione arteriosa;
- Il sistema immunitario genera nell'ipertensione arteriosa un circolo vizioso: i dati sperimentali indicano che viene attivato nel contesto del milieu infiammatorio del paziente iperteso e dal danno ipertensivo, e la sua attivazione disregola il sistema neuroormonale perpetrando e aggravando l'ipertensione.

Fenotipi *dipper* e *non-dipper*

In condizioni fisiologiche la pressione arteriosa segue un ritmo circadiano che prevede una diminuzione della PA in ragione del 10-20% nelle ore notturne, questo fenomeno è chiamato *dip*. Studi sui pazienti ipertesi condotti con la misurazione continua della PA ha portato all'identificazione di tre fenotipi di pazienti ipertesi in merito a questo fenomeno: i *dipper*, in cui il ritmo circadiano è conservato, i *non-dipper* in cui si perde il fisiologico *dip* notturno.

Questi fenotipi hanno prognosi diverse. Studi monocentrici che hanno cercato di correlare il profilo di *dip* all'outcome con risultati variabili e spesso difficilmente ripetibili.

Nel 2015 il gruppo di lavoro internazionale ABC-H ha analizzato i dati di varie coorti provenienti da 3 continenti per un totale di 17.312 pazienti. I risultati hanno dimostrato chiaramente che, la mortalità per tutte le cause la mortalità cardiovascolare aumentano nel fe-

notipo *non-dipper* anche dopo aver corretto l'analisi per i valori di PA nelle 24 ore, con Hazard Ratio (HR) per la mortalità per tutte le cause di 1.33 (Intervallo di Confidenza [CI] al 95%, 1.07-1.65), HR per la mortalità cardiovascolare di 1.57 (CI 1.15-2.15).⁶⁵

La fisiopatologia di questa fenomenologia non è nota. Un elegante lavoro giapponese ha osservato che, al contrario di quanto avviene in fisiologia, questi pazienti hanno una elevata natriuresi notturna. In uno studio successivo sono stati correlati questi dati con il deterioramento funzionale renale e la proteinuria in pazienti affetti da glomerulopatia primitiva (escludendo nefropatie diabetiche e nefroangiosclerotiche), dimostrando che la severità della perdita del ritmo circadiano della PA, della natriuresi e della proteinuria (entrambe aumentate durante la notte) correlava con la severità della disfunzione renale. I ricercatori hanno quindi avanzato l'ipotesi per cui in questi pazienti ci sia una natriuresi diurna insufficiente che viene compensata da una natriuresi pressoria durante il periodo notturno.^{66,67}

Ipertensione e malattia renale cronica

Nella MRC i meccanismi precedentemente descritti si integrano con la disfunzione renale e le alterazioni metaboliche conseguenti, e vengono inoltre potenziati in un circolo vizioso dalla patologica attivazione compensatoria del sistema neuro-ormonale e dal fenotipo infiammatorio tipico di questi pazienti. Nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata (GFR 90-30 ml/min/1.73m²), l'attività elevata della renina plasmatica e le concentrazioni di Ang II sono strettamente correlate alla PA.^{68,69} Nella nefroangiosclerosi secondaria a malattie vascolari e/o metaboliche, nelle aree di cicatrizzazione causate da ischemia, vi è una maggiore produzione di Ang II locale e intra-renale, che poi esacerba l'ipertensione sistemica.⁷⁰⁻⁷² Questo aumento del componente del RAAS è spesso responsabile almeno in parte dell'ipertensione che persiste dopo il ripristino della normovolemia.⁷³ Inoltre, tale iperattivazione porta all'aumento della resistenza vascolare periferica, risultando in un circolo vizioso e una diminuzione delle prestazioni cardiache, che progredisce verso il rimodellamento cardiaco.

Nella MRC, si osserva un'alterazione nell'equilibrio tra il sistema simpatico e parasimpatico che culmina in disfunzione autonoma e iperattività del sistema nervoso simpatico (SNS).⁷⁴ Tale iperattività del SNS si estrinseca in un aumento della gittata cardiaca e della resistenza periferica totale. Questo può derivare da azioni dirette su recettori cardiaci e vascolari, o dall'influenza del RAAS sul rilascio di renina e sulla ritenzione di sodio da parte del rene.⁷⁵ L'attività aumentata del SNS è stata dimostrata nei pazienti con MRC e *End Stage Kidney Disease* (ESKD). I pazienti con insufficienza renale mostrano anche un aumento

delle catecolamine plasmatiche circolanti, misurato mediante i livelli plasmatici o il rilascio totale di norpinefrina nel corpo.⁷⁶⁻⁷⁸

Un ruolo centrale nella fisiopatologia del danno d'organo mediato dall'ipertensione nella malattia renale cronica è rivestito dal *Fibroblast Growth Factor-23* (FGF-23). FGF23 è un ormone prodotto dagli osteociti e coinvolto nel metabolismo minerale osseo e sistemico. In particolare, è un ormone fosforico che regola quindi i valori sierici di fosforo, ma è implicato inoltre nel metabolismo della vitamina D e nella regolazione dell'ormone paratiroideo (PTH). I livelli di FGF-23 aumentano precocemente nella MRC, prima che si verifichi un aumento dei livelli di fosforo nel siero, al fine di mantenere l'equilibrio del fosfato.⁷⁹ Dati recenti hanno evidenziato i rilevanti effetti di FGF-23 sul sistema cardiovascolare, essendo esso un mediatore diretto dello sviluppo dell'ipertrofia miocardica, della fibrosi cardiaca e della disfunzione ventricolare tramite l'attivazione specifica del recettore del FGF nel tessuto miocardico.⁸⁰ Inoltre, FGF-23 è stato associato ad un'iperattivazione del RAAS attraverso svariati meccanismi. In primo luogo, esso ha un ruolo diretto nell'inibizione dell'Angiotensin I converting enzyme 2 (ACE2), che contrasta l'attivazione del RAAS degradando sia l'Ang I che l'Ang II a Ang-(1-7), che media effetti protettivi e vasodilatatori.^{81,82} Inoltre, FGF-23 è in grado di aumentare direttamente la secrezione di aldosterone, il quale viceversa perpetua l'attivazione di FGF-23.^{83,84} FGF23 sopprime la 1- α idrossilasi e riduce la 1-25OH vit. D che normalmente reprime il gene della renina, con conseguente aumento dell'espressione della renina e attivazione della via ACE/Ang II e/o riduzione del percorso protettivo ACE2/Ang-(1-7).^{85,86} Infine, FGF-23 ha effetti sull'*handling* renale del sodio attraverso la sua capacità di aumentare direttamente il co-trasportatore sodio-cloro nel tubulo distale, promuovendo così il riassorbimento del sodio con conseguente espansione del volume e ipertrofia cardiaca.⁸⁷ Tale meccanismo spiegherebbe la perdita dell'effetto antiproteinurico dei bloccanti del RAAS in presenza di elevati livelli di FGF-23 nonostante il mantenimento di una dieta iposodica.⁸⁸ La combinazione di tali effetti porta ad un'espansione del volume plasmatico, ad un'iperattivazione del RAAS e ad un'alterazione del sistema cardiovascolare che complessivamente contribuisce all'elevazione della PA e ad un aumento del rischio cardiovascolare che è stato osservato nei pazienti con MRC.

L'iperparatiroidismo secondario contribuisce all'alterazione del sistema vascolare e all'aumento della pressione sanguigna.⁸⁹⁻⁹¹ Inoltre, lo stesso PTH sembra influenzare direttamente il tono vascolare,⁹² oltre ad essere associato alla calcificazione vascolare.⁹³

Punti chiave – Ipertensione e malattia renale cronica

- La MRC amplifica l'iperattivazione del RAAS. Infatti, la nefroangiosclerosi agisce direttamente sulla produzione intrarenale di Ang II. Tale iperattivazione porta a un peggioramento dell'ipertensione arteriosa e del danno cardiovascolare che a loro volta si ripercuotono sulla malattia renale perpetuando un circolo vizioso di danno d'organo;
- L'iperattivazione del SNS evidenziata nei pazienti con MRC porta ad azioni dirette su recettori cardiaci e vascolari, sul RAAS, sul rilascio di renina e sulla ritenzione di sodio da parte del rene;
- FGF-23 è direttamente implicato nell'ipertensione arteriosa e nel danno cardiaco nei pazienti con MRC. I suoi principali meccanismi patogeni sono l'inattivazione dell'ACE2 che porta ad un aumento dell'Ang II, l'aumentata produzione di aldosterone, la riduzione dei valori di 1-25OH vit.D con conseguente aumento della produzione di renina, l'aumento del riassorbimento di sodio con secondaria espansione di volume;
- L'iperparatiroidismo secondario e le alterazioni del metabolismo minerale portano ad aumento delle calcificazioni vascolari peggiorando l'ipertensione arteriosa. Lo stesso PTH sembra influenzare direttamente il tono vascolare.

Target pressorio nella malattia renale cronica

In una vasta coorte americana, 316.675 pazienti con GFR superiore a 60 ml/min/1.73m² sono stati suddivisi in gruppi sulla base dei valori di PA. È emerso che il rischio di progressione verso l'ESKD aumentava proporzionalmente al passaggio dal gruppo con valori di pressione di 120/80 mmHg (gruppo di riferimento) al gruppo con valori di 120-129/80-84 mmHg (rischio relativo [RR] 1.62, CI 1.27-2.07), fino al gruppo con valori di 210/120 mmHg o superiori (RR 4.25, CI 95% 2.63-6.86).⁹⁴ Tuttavia, nella stessa coorte, nei pazienti sottoposti a trattamento antiipertensivo, il RR aggiustato di progressione verso l'ESKD si distribuiva in una curva ad U.⁹⁵ Questa distribuzione del rischio è stata confermata anche in altre coorti di pazienti ipertesi in trattamento antiipertensivo.⁹⁶ Pertanto, è evidente che la correzione della PA rappresenta un fattore di importanza fondamentale per rallentare la progressione verso l'ESKD. Tuttavia, non è semplice definire l'obiettivo pressorio ottimale da raggiungere nella popolazione con MRC, né è chiaro se un controllo pressorio più aggressivo rispetto allo standard possa portare a un effettivo beneficio in questi pazienti.

Le linee guida ACC/AHA del 2017 raccomandano nei pazienti con MRC un target pressorio di 130/80 mmHg mentre le ESC/ESH del 2018 una PA <140/90 mmHg, entrambe con misura standardizzata ambulatoriale.^{5,6} Le linee guida del NICE del 2021 consigliano un target <140/90 mmHg nei pazienti con UACR <70 mg/mmol e <130/80 mmHg in quelli con UACR >70 mg/mmol.⁹⁷ Le linee guida della *Kidney Disease: Improving Global Outcome* (KDIGO) del 2021 raccomandano un target di PAS <120 mmHg. Tale raccomandazione appare più incerta nei pazienti negli stadi più avanzati della MRC, in dialisi, con Diabete Mellito, in presenza di valori di PAD particolarmente bassi e nella popolazione anziana.⁹⁸

Il rationale di tali target pressori deriva dai risultati dei due più grandi trial clinici sui target pressorio nella MRC ovvero l'*African American Study of Kidney Disease* (AASK) e il *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), e dal sottogruppo di pazienti con MRC del trial *Systolic Blood Pressure Intervention Trial* (SPRINT).⁹⁹⁻¹⁰¹ Nel trial AASK, 1094 afroamericani con ipertensione di lunga durata, GFR compreso tra 20-65 ml/min/1.73m² e con proteinuria delle 24h media (uProt24h) di 0.12 g/die (rapporto proteine-creatinina urinario [uPCR] di 80 mg/g), sono stati randomizzati in due gruppi sulla base del target di PA media (standardizzata ambulatoriale): inferiore o uguale a 92 mmHg oppure tra 102 a 107 mmHg (Appel JL *et al.*, 2010). Le pressioni arteriose raggiunte erano di 128/78 e 141/85 mmHg rispettivamente. Ad un follow-up medio di circa quattro anni non c'erano differenze significative tra i due gruppi nell'incidenza dell'endpoint primario (raddoppio della creatinina, ESKD o morte). Tuttavia, se stratificato per valori di uPCR, nei pazienti con uPCR >220 mg/g il rischio di endpoint primario era significativamente ridotto nel gruppo con controllo pressorio intensivo (HR 0.73, CI 0.58-0.93). Nel trial MDRD, 585 pazienti con GFR medio di 39 ml/min e uProt24h media di 1.1 g/die, sono stati randomizzati a due gruppi con target pressori e metodo di misurazione comparabili all'AASK trial. Le pressioni arteriose raggiunte dai due gruppi erano 130/80 e 125/75 mmHg rispettivamente. A un follow-up maggiore di 3 anni, solo nei pazienti con uProt24h maggiore ai 3 g/die un controllo pressorio più aggressivo riduceva significativamente il calo del GFR annuo. In un'analisi prespecificata del trial SPRINT, il sottogruppo con MRC includeva 2646 pazienti con GFR compreso tra 20 e 59 mL/min/1.73m² (medio 48 ml/min/1.73m²) e uProt24h <1 g/die. La pressione arteriosa raggiunta, misurata con AOBPM (*Automated Blood Pressure Measurement*), era di 123/67 mmHg nel gruppo con obiettivo intensivo e di 137/74 mmHg nel gruppo con obiettivo standard. A 3.3 anni di follow-up medio, non vi erano differenze significative

tra i due gruppi nel rischio di outcome primario composito cardiovascolare (infarto miocardico, sindrome coronarica acuta, ictus, insufficienza cardiaca o morte cardiovascolare). Allo stesso modo non vi erano differenze significative nell'outcome renale (raddoppio del GFR o ESKD). Vi era invece una riduzione della mortalità per ogni causa nel gruppo con controllo intensivo (HR 0.72, CI 0.53 to 0.99).

Altri dati provengono da una metanalisi di 9 trial clinici sul target pressorio comprendente 8127 pazienti con un follow-up medio di 3.3 anni, in cui un controllo pressorio intensivo non ha mostrato effetti sulla progressione della MRC, sugli eventi cardiovascolari e sulla mortalità. Tali risultati erano confermati anche nei pazienti con uProt24h >1 g/die.¹⁰² Infine, una metanalisi che ha combinato i dati dei pazienti seguiti a un follow-up esteso provenienti dai trial AASK e MDRD ha mostrato che, ad un follow-up medio di 14.9 anni, un controllo più intensivo della PA è stato associato a una riduzione della mortalità complessiva (HR 0.87, CI 0.76-0.90) e, seppur ai margini della significatività statistica, della progressione verso l'ESKD (HR 0.88, CI 0.78-1.00).¹⁰³

Alla luce di tali risultati, si può affermare un target pressorio di 130/80 mmHg sia ragionevole nei pazienti con MRC e che un controllo pressorio più intensivo non porta a benefici evidenti sulla progressione a ESKD. Benefici di un controllo intensivo sono stati riportati nei pazienti con MRC e macroalbuminuria, anche se i risultati a riguardo sono contrastanti. Inoltre, un controllo pressorio intensivo nella popolazione con MRC non sembra ridurre la mortalità cardiovascolare, mentre risultati inconsistenti sono stati evidenziati sulla mortalità per tutte le cause.

Punti chiave – Target pressorio nella malattia renale cronica

- L'ipertensione arteriosa è direttamente associata ad ESKD e tale rischio aumenta proporzionalmente con l'innalzamento dei valori pressori;
- Nella MRC, le linee guida ACC/AHA raccomandano un target 130/80 mmHg mentre le ESC/ESH <140/90 mmHg. Le linee guida NICE consigliano un target <140/90 mmHg nei pazienti con UACR <70 mg/mmol e <130/80 mmHg in quelli con UACR >70 mg/mmol. Le linee guida KDIGO raccomandano un target di PAS <120 mmHg;
- Un target pressorio di 130/80 mmHg potrebbe essere ragionevole nei pazienti con MRC. Un controllo pressorio più intensivo non porta a benefici evidenti sulla progressione a ESKD se non forse nella popolazione con macroalbuminuria. Inoltre, non sembra ridurre la mortalità cardiovascolare, mentre risultati inconsistenti sono stati evidenziati sulla mortalità per tutte le cause.

Trattamento

Secondo le linee guida ESC ed AHA sull'ipertensione il primo approccio terapeutico per ogni paziente iperteso passa per le misure non farmacologiche quali dieta iposodica (entro i 2g di Na giornalieri), normocalorica, normolipidica e normoglicidica, l'attività fisica, cessazione del fumo ed il mantenimento di un BMI normale. Tale approccio è condiviso dalle linee guida KDIGO per quanto riguarda l'ipertensione nel paziente con malattia renale cronica.^{5,6,35,98} Il trattamento farmacologico è indicato nei gradi 1 e 2 se falliscono le misure non farmacologiche o nel solo stadio 2 insieme alle misure non farmacologiche se il paziente ha una malattia renale o cardiovascolare. Negli stadi 3 e 4 la terapia va sempre iniziata insieme alle misure non farmacologiche. Secondo le linee guida cardiologiche il trattamento iniziale ideale prevede sempre una combinazione di farmaci, nelle linee guida europee tale trattamento dovrebbe includere un agente inibitore del RAAS (RAASi) mentre nelle linee guida americane sono poste come prime scelte diuretici tiazidici, calcio antagonisti e RAASi allo stesso modo. Secondo le linee guida KDIGO il paziente iperteso con CKD dovrebbe essere trattato con un agente RAS bloccante fino al raggiungimento dell'ESKD, quando deve essere sospeso se persiste iperkalemia non responsiva al trattamento oppure per trattare la sintomatologia uremica.^{5,6,98}

Dieta

La misura cardine della terapia non farmacologica nell'ipertensione arteriosa è la restrizione dietetica del sale (NaCl). Il bilancio sodico è una variabile dipendente sia dall'intake dietetico che dall'escrezione urinaria di tale elettrolita. In realtà, modificazioni dell'apporto dietetico di sodio in eccesso hanno in genere una modesta influenza sul controllo a breve termine della pressione arteriosa poiché l'escrezione sodica in condizioni normali si adegua rapidamente all'introduzione. Infatti, secondo la tradizionale impostazione fisiologica, un aumento dell'apporto di sodio nel soggetto normale si associa a un aumento transitorio dell'escrezione di tale elettrolita. Per contro, in presenza di ipertensione arteriosa, anche una volemia apparentemente normale può essere inappropriatamente elevata ed esprimere una ritenzione di sodio e acqua non bilanciata da un'adeguata capacità del rene di eliminare liquidi in presenza di aumento della pressione arteriosa. La ritenzione di sodio è di primaria importanza nella patogenesi dell'ipertensione, anche quando il grado di espansione dell'ECV non è tale da indurre edema, come di solito avviene in assenza di insufficienza cardiaca.

La ritenzione di sodio, che può essere valutata con la natriuresi delle 24 ore o, meglio, con l'escrezione frazionata urinaria di sodio, aumenta in modo esponenziale con la riduzione del GFR e può precludere un

adeguato controllo pressorio, in particolare durante il trattamento farmacologico con RAASi.^{104,105} Nei pazienti con insufficienza renale cronica la moderata riduzione del consumo di sale permette una maggiore riduzione della PA rispetto ai pazienti ipertesi con GFR normale. La diversa risposta alla riduzione del sale è probabilmente dovuta all'ECV basale. Pertanto, la sensibilità alla restrizione di sodio in termini di controllo pressorio è notevolmente aumentata in pazienti con insufficienza renale cronica avanzata. Nonostante le prove sugli effetti benefici della restrizione di sodio nell'ipertensione, il rispetto della prescrizione dietetica è generalmente scarso nel contesto della pratica clinica. La determinazione di escrezione urinaria di sodio (target: ≤ 100 mEq/die, pari a ≤ 6 g NaCl/die), è utile per monitorare l'aderenza del paziente alla dieta iposodica.

Inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone

Gli inibitori del sistema renina-angiotensina, ovvero gli ACE inibitori (ACEi) e i bloccanti del recettore dell'Ang II (ARB) o Sartani, sono di regola la prima scelta nel trattamento dell'ipertensione nei pazienti con MRC (Figura 1). Inoltre, essi sono il cardine del trattamento della nefropatia proteinurica. Gli ACEi inibiscono l'enzima ACE impedendo così la conversione dell'Ang I ad Angi II; gli ARB, invece, impediscono a quest'ultima di legarsi al suo recettore (Angiotensin II receptor type 1). In tal modo, entrambe le molecole agiscono sull'emodinamica glomerulare tramite la dilatazione dell'arteriola efferente, riducono la proteinuria e conseguentemente l'infiammazione, la fibrosi ed il danno renale. Numerosi sono i trial clinici che hanno dimostrato l'effetto cardio e nefroprotettivo di queste molecole, in grado di ridurre considerevolmente gli outcome cardiovascolari e renali.¹⁰⁶⁻¹¹⁰ L'effetto antiproteinurico, che viene postulato essere la causa principale della loro azione nefroprotettiva, è più evidente quando i pazienti sono tenuti a dieta povera di sodio o sono trattati con diuretici, dato che la deplezione di volume relativa sembra essere associata a una maggiore dipendenza dei capillari glomerulari dall'Ang II.^{111,112}

Agenti vasodilatatori

I calcio-antagonisti sono farmacologicamente divisi in diidropiridinici, misti e rianodinici a seconda della selettività sul canale bloccato, che determina il cardiotropismo della molecola. Nell'ipertensione vengono usati esclusivamente i calcio-antagonisti diidropiridinici. Si differenziano essenzialmente per la potenza del blocco del recettore diidropiridinico e per la farmacocinetica. Sono tra i più potenti agenti ipotensivi in commercio e costituiscono una classe di farmaci ben nota e sostanzialmente sicura. I principali effetti avversi sono edema declive tipicamente premalleolare, cefalea, flu-

shing, costipazione, disturbi GI, tachicardia, astenia, sincope, e dipendono dall'azione vasodilatatrice delle molecole. Per tali motivi i profili di tollerabilità del farmaco sono inversamente proporzionali al profilo di efficacia. Nonostante siano suggeriti nelle sindromi coronariche stabili per la loro azione vasodilatatrice, non hanno mai mostrato un vantaggio in termini di outcome in questi pazienti. Allo stesso modo, nonostante non siano suggeriti nelle linee guida cardiologiche nell'insufficienza cardiaca a frazione d'eiezione ridotta, i calcio-antagonisti diidropiridinici non hanno mai dimostrato uno svantaggio in termini di outcome (al contrario dei calcio antagonisti rianodinici, controindicati nella cardiopatia ischemica).

I farmaci α -adrenergici (metildopa, doxazosina, clonidina) non dovrebbero essere usati come terapia di prima linea per l'ipertensione a causa della relativamente alta incidenza di effetti collaterali. Gli effetti collaterali degli agenti ad azione centrale includono secchezza delle fauci, sedazione, e disfunzioni sessuali. Gli α -litici possono causare vertigini e, in rare occasioni, sincope. Vertigini e sincope possono essere minimizzati iniziando con una dose bassa di un agente di lunga durata d'azione, come doxazosina e la somministrazione della dose iniziale al momento di coricarsi. Il minoxidil è un vasodilatatore potente che può causare edema degli arti inferiori, tachicardia, irsutismo, e, in rari casi, versamenti pleurici o pericardici, anche a dosi terapeutiche. Questo agente è quasi sempre utilizzato in combinazione con un β -bloccante e diuretico del-

l'ansa per minimizzare la tachicardia riflessa e gli edemi. Il Minoxidil dovrebbe essere riservato a quei pazienti che non possono ottenere il controllo della pressione arteriosa con l'agente di scelta e almeno tre degli altri agenti raccomandati. Dunque, gli α -litici non sono farmaci di prima scelta nell'ipertensione arteriosa nella MRC. Il loro impiego si riserva nei pazienti con ipertensione resistente nonostante l'associazione delle altre classi di farmaci descritti o in caso di controindicazioni di alcuni di essi.

Diuretici

L'ipervolemia è una caratteristica della MRC che contraddistingue soprattutto le fasi più avanzate. In realtà, essa spesso si presenta anche nelle fasi precoci, laddove un sovraccarico di volume può essere presente in maniera subclinica senza segni clinici evidenti. Proprio per questo motivo, i diuretici sono di grande importanza nel trattamento dell'ipertensione nella MRC. Oltre ad essere ideali nel sovraccarico di volume e nei pazienti non complianti alla restrizione dietetica di sodio, è stato evidenziato che questi agenti possono favorire l'effetto antiproteinurico nei pazienti con MRC trattati con bloccanti del RAAS e sono utili nel prevenire lo sviluppo di eventi cardiovascolari in soggetti anziani con ipertensione sistolica ed insufficienza renale lieve.¹¹³

Le principali classi di farmaci impiegate sono i diuretici dell'ansa (Furosemide, Torasemide e Bumetanide) che agiscono sul simporto Na-K-2Cl, e i diuretici

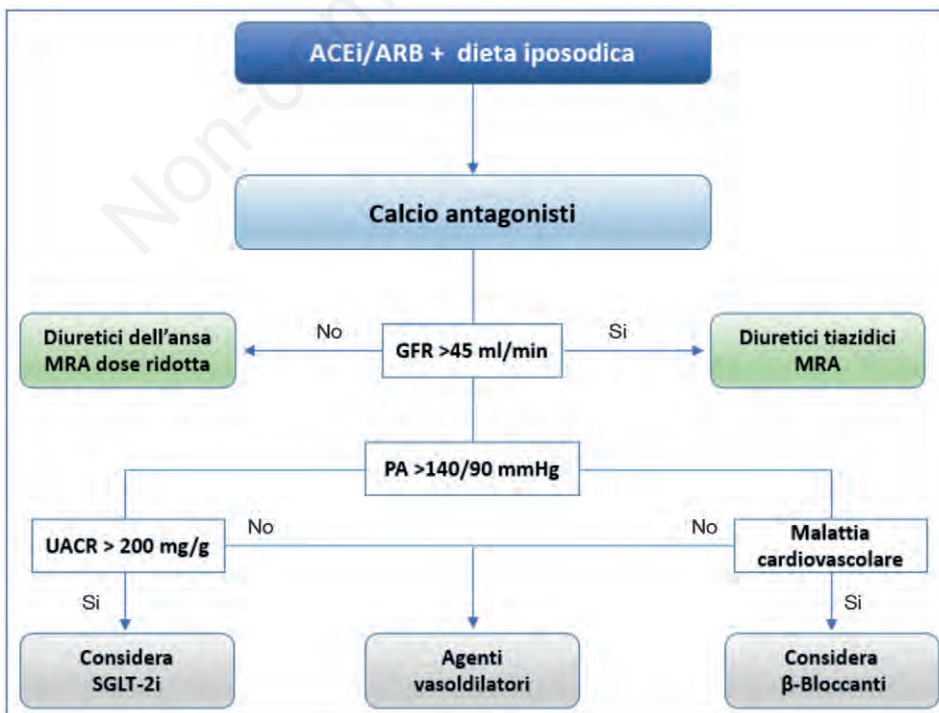


Figura 1. Proposta di algoritmo terapeutico dell'ipertensione nella malattia renale cronica.

tiazidici (come l'Idroclotiazide) e tiazidici-like (come l'Indapamide e il Clortalidone).

I diuretici tiazidici hanno dimostrato una riduzione della mortalità cardiovascolare in pazienti con ipertensione essenziale e in alcuni studi si sono dimostrati efficaci nel controllo pressorio nei pazienti con MRC.^{114,115} Inoltre, è stato evidenziato un effetto anti-proteinurico a breve termine che potenzierebbe l'azione dei bloccanti del RAAS.^{116,117} L'effetto antipertensivo a lungo termine dei tiazidici non sembra legato solamente alla natriuresi, ma sono stati proposti meccanismi vasodilatatori legati l'attivazione dei canali del potassio e alla desensibilizzazione dei canali del calcio nel sistema vascolare, il rilascio di ossido nitrico, e l'aumento del rilascio di fattori vasodilatatori locali come le prostaglandine.¹¹⁸ Il loro uso è consigliato nei pazienti con MRC lieve-moderata (eGFR >45 ml/min) seppure alcuni studi abbiano mostrato l'efficacia antipertensiva dei tiazidici anche nella MRC avanzata.¹¹⁶

I diuretici dell'ansa sono un cardine del trattamento dell'ipertensione secondaria a MRC negli stadi più avanzati, dove l'espansione di volume extracellulare può raggiungere fino al 30%.¹¹⁹ Come per i diuretici tiazidici, sono stati proposti altri effetti oltre alla sola natriuresi che giustificano il controllo pressorio con tali farmaci nella MRC, come l'aumento della compliance venosa e la diminuzione dello storage del sodio a livello cutaneo.¹²⁰ Inoltre, seppur in studi più piccoli rispetto a quelli dei tiazidici, un potenziamento dell'effetto anti-proteinurico dei bloccanti del RAAS è stato evidenziato anche con i diuretici dell'ansa.¹²¹

I principali effetti avversi dei diuretici sono l'ipovolemia e conseguente AKI (*Acute Kidney Injury*) funzionale, che si verifica più comunemente nell'anziano, iperuricemia, alcalosi metabolica da iperaldosteronismo compensatorio, squilibri elettrolitici come ipokaliemia, ipomagnesiemia, iponatriemia e alterazioni della calcemia (ipocalcemia per i diuretici dell'ansa e ipercalcemia per i diuretici tiazidici). Inoltre, la furosemide ad alte dosi si è dimostrata essere stata associata ad ototossicità.

Gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA), anche detti anti-aldosteronici, sono una classe di diuretici che agiscono il recettore mineralcorticoido. Oltre ai conseguenti effetti diuretici il blocco del MR a livello di vari organi come il rene, il cuore e il sistema vascolare un marcato effetto antifibrotico ed antinfiammatorio.⁴⁵ Attualmente esistono due generazioni di MRA, steroidei (Spironolattone, Canrenone ed Eplerenone), e non steroidei (Finerenone e l'Esaxerenone). Dal trial *Randomized Aldactone Evaluation Study*, lo spironolattone è diventato uno dei pilastri del trattamento dell'insufficienza cardiaca a frazione d'eiezione ridotta, mentre diversi studi hanno mostrato l'effetto anti-proteinurico e nefroprotettivo dei MRA steroidei.¹²²⁻¹²⁴ In diversi trial clinici lo spironolattone si è dimostrato efficace nel trattamento della ipertensione arteriosa re-

sistente. Il Finerenone, nei trial clinici FIGARO, FIDELIO e la loro pooled analisi FIDELITY, ha mostrato una riduzione del rischio rispetto a placebo di outcome renali e cardiovascolari nei pazienti con MRC e Diabete Mellito di tipo 2.¹²⁵⁻¹²⁷ Per quanto riguarda l'effetto antipertensivo, esso è stato mediamente blando con una riduzione della PAS di -2.71 mmHg nei pazienti in trattamento con Finerenone.¹²⁸ Va comunque considerato che la PA era generalmente ben controllata in tali trial, con una media nel FIDELITY inferiore a 140/80 mmHg e che un maggior effetto antipertensivo è stato invece registrato nei pazienti con valori pressori più elevati. L'Esaxerenone è attualmente approvato in Giappone per il trattamento dell'ipertensione arteriosa, avendo mostrato in diversi trial clinici un importante effetto antipertensivo nella popolazione con ipertensione essenziale e avendo mostrato interessanti effetti sui valori pressori notturni nei pazienti *non-dippers*.¹²⁹⁻¹³¹ Attualmente il farmaco non trova indicazione nella MRC, e nuovi studi sono necessari per validare la sua efficacia su outcome renali e cardiovascolari.

Inibitori del cotrasportatore sodio/glucosio 2

Gli inibitori del cotrasportatore sodio/glucosio 2 (SGLT-2i) sono una classe di farmaci che nell'ultimo decennio è diventata un pilastro della terapia dell'insufficienza cardiaca e della nefropatia proteinurica, in presenza o assenza di Diabete Mellito di tipo 2. Infatti, tali farmaci hanno dimostrato, ormai in numerosissimi studi, effetti sulla riduzione della mortalità cardiovascolare e della progressione a ESKD.¹³² È stato inoltre evidenziato un effetto antipertensivo di tali molecole. Gli SGLT-2i inibiscono il riassorbimento di glucosio nel tubulo contorto prossimale inducendo dunque glicosuria, la quale si associa ad un incremento significativo dell'escrezione urinaria di sodio, acqua e acido urico secondariamente alla diuresi osmotica. Tale natriuresi potrebbe essere il meccanismo principale dell'effetto antipertensivo di tali molecole, seppur altri meccanismi sono stati identificati che possano contribuire come, ad esempio, la riduzione del tono simpatico e la modulazione del sistema RAAS secondariamente al ripristino del feedback tubulo-glomerulare. In una metanalisi di 6 trial clinici randomizzati, gli SGLT-2i riducevano in maniera significativa la PA sistolica e diastolica ambulatoriale delle 24h di -3.76 mmHg (CI, -4.23 to -2.34) e -1.83 mmHg (CI -2.35 to -1.31) rispettivamente.¹³³ Inoltre, rispetto al placebo, riducevano la PA sistolica notturna di -2.61 mmHg (CI, -3.08 to -2.14). Tali risultati sono stati confermati in un'altra e più ampia e recente metanalisi comprendente 111 studi clinici e più di 100.000 pazienti.¹³⁴ Basandosi sulla misurazione ambulatoriale delle 24h, la riduzione media delle PA sistolica indotta dagli SGLT-2i era di -4.39 mmHg (95% CI -5.4 to -3.3) durante il giorno e -2.41 mmHg (95% CI -3.3 to -1.5) durante la notte.

β-bloccanti

Per quanto riguarda l'utilizzo dei β-bloccanti, la loro indicazione nella MRC è attualmente limitata ai pazienti con insufficienza cardiaca, aritmie e coronaropatia. Comorbidità che sono comunque molto frequenti nella popolazione con MRC.¹³⁵ Comunque, considerando l'iperattivazione del sistema simpatico nella MRC e il rischio di patologia cardiovascolare che è di gran lunga aumentato in questi pazienti, potrebbe esserci un razionale per il loro uso anche in prevenzione primaria.¹³⁶

Inibitori del recettore del *glucacon-like peptide-1*

Nei pazienti con Diabete Mellito di tipo 2, inoltre, è stato da poco approvata negli Stati Uniti d'America la Tirzepatide, una combinazione tra gli agonisti del recettore del *glucacon-like peptide-1* (GLP-1) e del *gastric inhibitory peptide* che ha mostrato risultati eccezionali sul calo ponderale e sul controllo glicemico.¹³⁷ Inoltre, tale molecola ha dimostrato, contro l'insulina glargine, una riduzione del rischio di progressione della malattia renale nella sottoclasse di pazienti con MRC.¹³⁸ In una *post-hoc* analisi dei 5 trial clinici registrativi, la Tirzepatide ha mostrato una significativa riduzione della PA sistolica (da -2.8 a -12.6 mmHg) e tale effetto era dosaggio dipendente. Inoltre, la correlazione tra riduzione dei valori pressori e riduzione del peso corporeo risultava significativa ma debole ($r=0.18$ to 0.22 , $P<0,001$).¹³⁹ Tale risultato potrebbe significare che una parte dell'effetto antipertensivo possa essere indipendente dal calo ponderale, giustificando così le differenze in termini di calo pressorio dimostrate nei confronti dei soli agonisti del recettore del GLP-1.

Punti chiave

- I RAASi (ACEi e ARB) sono la prima linea della terapia antipertensiva. Oltre all'abbassamento della PA, essi hanno effetti cardioprotettivi, nefroprotettivi e antiproteinurici che vanno oltre il controllo pressorio. Uno degli effetti collaterali più temuti nella malattia renale cronica è l'iperkaliemia, che può essere controllata con i farmaci chelanti;
- I calcio-antagonisti sono una terapia di seconda linea efficace e sicura, ma senza effetti protettivi cardiaci e renali;
- I diuretici sono farmaci antipertensivi molto importanti nella MRC quando sussiste una natriuresi insufficiente. Potenziano l'effetto antiproteinurico dei RAASi. I diuretici tiazidici hanno una potenza contenuta e per questo usati negli stadi più precoci. Inoltre, negli studi clinici hanno mostrato un profilo cardioprotettivo. I diuretici dell'ansa sono farmaci molto potenti e pertanto usati solo negli stadi più

tardivi quando della MRC, quando il deficit funzionale si traduce in insufficienza e compare la sindrome uremica;

- Gli MRA migliorano il profilo pressorio soprattutto nei pazienti non dipper. Inoltre, hanno effetti pleiotropici antifibrotici e antiinfiammatori che si esplicano in un effetto cardio e nefroprotettivo. Come per i RAASi, anche per questi farmaci il più temuto effetto collaterale, l'iperkaliemia, può essere controllata con i chelanti;
- Gli SGLT-2i sono dotati di interessanti proprietà antipertensivo. Seppur non siano il farmaco di scelta in prima linea per l'ipertensione arteriosa, essi sono il nuovo cardine della terapia della nefropatia proteinurica e dell'insufficienza cardiaca in associazione ai RAASi. Come gli MRA, hanno un effetto cardio e nefroprotettivo;
- I β-bloccanti sono farmaci ipotensivanti poco potenti, non hanno indicazioni nel trattamento dell'ipertensione arteriosa ma sono fondamentali nel trattamento cardiologico. Potrebbero essere una scelta interessante in prevenzione primaria nel paziente con MRC ad elevato rischio cardiovascolare;
- Gli α-litici non sono farmaci di prima scelta nell'ipertensione arteriosa nella MRC. Il loro impiego si riserva nei pazienti con ipertensione resistente nonostante l'associazione delle altre classi di farmaci descritti o in caso di controindicazioni di alcuni di essi.

Bibliografia

1. Brouwers S, Sudano I, Kokubo Y, Sulaica EM. Arterial hypertension. *Lancet* 2021;398:249-61.
2. Beaney T, Schutte AE, Stergiou GS, et al. May Measurement Month 2019: The Global Blood Pressure Screening Campaign of the International Society of Hypertension. *Hypertension* 2020;76:333-41.
3. Muntner P, Carey RM, Gidding S, et al. Potential US Population Impact of the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline. *Circulation* 2018;137:109-18.
4. Yoon SS, Carroll MD, Fryar CD. Hypertension Prevalence and Control Among Adults: United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief* 2015:1-8.
5. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASP/C/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71:1269-324 (published correction appears in *Hypertension* 2018;72:e33).
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-104 (published correction appears in *Eur Heart J* 2019;40:475).
7. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International

- Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020;75:1334-57.
8. Hypertension in adults: Diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng136>
 9. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995;25:305-13.
 10. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003;290:199-206.
 11. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA* 2010;303:2043-50.
 12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: prevalence, treatment, and control of hypertension-United States, 1999-2002 and 2005-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:103-8.
 13. Yoon SS, Carroll MD, Fryar CD. Hypertension Prevalence and Control Among Adults: United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief* 2015:1-8.
 14. Egan BM, Li J, Hutchison FN, Ferdinand KC. Hypertension in the United States, 1999 to 2012: progress toward Healthy People 2020 goals. *Circulation* 2014;130:1692-9.
 15. Fryar CD, Ostchega Y, Hales CM, et al. Hypertension Prevalence and Control Among Adults: United States, 2015-2016. *NCHS Data Brief* 2017:1-8.
 16. Muntner P, Hardy ST, Fine LJ, et al. Trends in Blood Pressure Control Among US Adults with Hypertension, 1999-2000 to 2017-2018. *JAMA* 2020;324:1190-200.
 17. Ostchega Y, Fryar CD, Nwankwo T, Nguyen DT. Hypertension Prevalence Among Adults Aged 18 and Over: United States, 2017-2018. *NCHS Data Brief* 2020:1-8.
 18. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet* 2021;398:957-80 (published correction appears in *Lancet* 2022;399:520).
 19. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation* 2016;134:441-50.
 20. Lu J, Lu Y, Wang X, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China: data from 1.7 million adults in a population-based screening study (China PEACE Million Persons Project). *Lancet* 2017;390:2549-58.
 21. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996;275:1571-6.
 22. Coleman TG, Guyton AC, Young DB, et al. The role of the kidney in essential hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1975;2:571-81.
 23. Campese VM, Mitra N, Sandee D. Hypertension in renal parenchymal disease: why is it so resistant to treatment? *Kidney Int* 2006;69:967-73.
 24. Masuda T, Nagata D. Recent advances in the management of secondary hypertension: chronic kidney disease. *Hypertens Res* 2020;43:869-75.
 25. Lee H, Kwon SH, Jeon JS, et al. Association between blood pressure and the risk of chronic kidney disease in treatment-naïve hypertensive patients. *Kidney Res Clin Pract* 2022;41:31-42.
 26. Whaley-Connell AT, Sowers JR, Stevens LA, et al. CKD in the United States: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis* 2008;51:S13-S20.
 27. Buckalew VM Jr, Berg RL, Wang SR, et al. Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Am J Kidney Dis* 1996;28:811-21.
 28. Perry HM Jr, Miller JP, Fornoff JR, et al. Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension* 1995;25:587-94.
 29. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013;382:339-52.
 30. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1789-858 (published correction appears in *Lancet* 2019;393:e44).
 31. International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies, Ehret GB, Munroe PB, et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature* 2011;478:103-09.
 32. O'Sullivan JW, Ashley EA, Elliott PM. Polygenic risk scores for the prediction of cardiometabolic disease. *Eur Heart J* 2023;44:89-99.
 33. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
 34. Filippini T, Malavolti M, Whelton PK, Vinceti M. Sodium Intake and Risk of Hypertension: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis of Observational Cohort Studies. *Curr Hypertens Rep* 2022;24:133-44.
 35. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;12:CD004022.
 36. Guyton AC, Coleman TG, Granger HJ. Circulation: overall regulation. *Annu Rev Physiol* 1972;34:13-46.
 37. Ellison DH, Welling P. Insights into Salt Handling and Blood Pressure. *N Engl J Med* 2021;385:1981-93.
 38. Heer M, Baisch F, Kropp J, et al. High dietary sodium chloride consumption may not induce body fluid retention in humans. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;278:F585-F595.
 39. Alsouqi A, Deger SM, Sahinoz M, et al. Tissue Sodium in Patients With Early Stage Hypertension: A Randomized Controlled Trial. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e022723.
 40. Titze J, Luft FC. Speculations on salt and the genesis of arterial hypertension. *Kidney Int* 2017;91:1324-35.
 41. Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition. A considera-

- tion of its nature and current implications. *N Engl J Med* 1985;312:283-9.
42. Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 2002;40:355-60.
 43. O'Connor EA, Evans CV, Rushkin MC, et al. Behavioral Counseling to Promote a Healthy Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention in Adults With Cardiovascular Risk Factors: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2020;324:2076-94.
 44. Natsis M, Antza C, Doundoulakis I, et al. Hypertension in Obesity: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev* 2020;16:30-6.
 45. Epstein M, Kovesdy CP, Clase CM, et al. Aldosterone, Mineralocorticoid Receptor Activation, and CKD: A Review of Evolving Treatment Paradigms. *Am J Kidney Dis* 2022;80:658-66.
 46. Ferrario CM, Groban L, Wang H, et al. The renin-angiotensin system biomolecular cascade: a 2022 update of newer insights and concepts. *Kidney Int* 2022;12:36-47.
 47. Paz Ocaranza M, Riquelme JA, García L, et al. Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:116-29.
 48. Piechota A, Polańczyk A, Goraca A. Role of endothelin-1 receptor blockers on hemodynamic parameters and oxidative stress. *Pharmacol Rep* 2010;62:28-34.
 49. Kawanabe Y, Nauli SM. Endothelin. *Cell Mol Life Sci* 2011;68:195-203.
 50. Stauffer BL, Westby CM, DeSouza CA. Endothelin-1, aging and hypertension. *Curr Opin Cardiol* 2008;23:350-5.
 51. Cinotti GA, Pugliese F. Prostaglandins and hypertension. *Am J Hypertens* 1989;2:10S-15S.
 52. Mergia E, Stegbauer J. Role of Phosphodiesterase 5 and Cyclic GMP in Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2016;18:39.
 53. Ataei Ataabadi E, Golshiri K, Jüttner A, et al. Nitric Oxide-cGMP Signaling in Hypertension: Current and Future Options for Pharmacotherapy. *Hypertension* 2020;76:1055-68.
 54. Griendling KK, Camargo LL, Rios FJ, et al. Oxidative Stress and Hypertension. *Circ Res* 2021;128:993-1020.
 55. Nasrallah R, Hassouneh R, Hébert RL. PGE2, Kidney Disease, and Cardiovascular Risk: Beyond Hypertension and Diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:666-76.
 56. Nasrallah R, Hassouneh R, Hébert RL. Chronic kidney disease: targeting prostaglandin E2 receptors. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;307:F243-F250.
 57. Colafella KMM, Denton KM. Sex-specific differences in hypertension and associated cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol* 2018;14:185-201.
 58. Chida Y, Steptoe A. Greater cardiovascular responses to laboratory mental stress are associated with poor subsequent cardiovascular risk status: a meta-analysis of prospective evidence. *Hypertension* 2010;55:1026-32.
 59. Dickinson HO, Campbell F, Beyer FR, et al. Relaxation therapies for the management of primary hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD004935.
 60. Drummond GR, Vinh A, Guzik TJ, Sobey CG. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol* 2019;19:517-32.
 61. Vinh A, Chen W, Blinder Y, et al. Inhibition and genetic ablation of the B7/CD28 T-cell costimulation axis prevents experimental hypertension. *Circulation* 2010;122:2529-37.
 62. Ip WK, Medzhitov R. Macrophages monitor tissue osmolarity and induce inflammatory response through NLRP3 and NLRC4 inflammasome activation. *Nat Commun* 2015;6:6931.
 63. Trott DW, Thabet SR, Kirabo A, et al. Oligoclonal CD8+ T cells play a critical role in the development of hypertension. *Hypertension* 2014;64:1108-15.
 64. Wenzel U, Turner JE, Krebs C, et al. Immune Mechanisms in Arterial Hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:677-86.
 65. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, et al. Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC-H) Meta-Analysis. *Hypertension* 2016;67:693-700.
 66. Fujii T, Uzu T, Nishimura M, et al. Circadian rhythm of natriuresis is disturbed in nondipper type of essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 1999;33:29-35.
 67. Fukuda M, Munemura M, Usami T, et al. Nocturnal blood pressure is elevated with natriuresis and proteinuria as renal function deteriorates in nephropathy. *Kidney Int* 2004;65:621-5.
 68. Morgado E, Leo P. Hypertension and Chronic Kidney Disease: Cause and Consequence – Therapeutic Considerations. *Antihypertensive Drugs* 2012.
 69. Sinclair AM, Isles CG, Brown I, et al. Secondary hypertension in a blood pressure clinic. *Arch Intern Med* 1987;147:1289-93.
 70. Acosta JH. Hypertension in chronic renal disease. *Kidney Int* 1982;22:702-12.
 71. Rosenberg ME, Smith LJ, Correa-Rotter R, Hostetter TH. The paradox of the renin-angiotensin system in chronic renal disease. *Kidney Int* 1994;45:403-10.
 72. Fonseca JM, Bastos AP, Amaral AG, et al. Renal cyst growth is the main determinant for hypertension and concentrating deficit in Pkd1-deficient mice. *Kidney Int* 2014;85:1137-50.
 73. Preston RA, Singer I, Epstein M. Renal Parenchymal Hypertension: current concepts of pathogenesis and management. *Arch Intern Med* 1996;156:602-11.
 74. Salman IM. Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Chronic Kidney Disease: a Comprehensive Review. *Curr Hypertens Rep* 2015;17:59.
 75. Martínez-Maldonado M. Hypertension in end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* 1998;68:S67-S72.
 76. Campese VM. Neurogenic factors and hypertension in chronic renal failure. *J Nephrol* 1997;10:184-7.
 77. Sata Y, Head GA, Denton K, et al. Role of the Sympathetic Nervous System and Its Modulation in Renal Hypertension. *Front Med (Lausanne)* 2018;5:82.
 78. Cerasola G, Vecchi M, Mulè G, et al. Sympathetic activity and blood pressure pattern in autosomal dominant polycystic kidney disease hypertensives. *Am J Nephrol* 1998;18:391-8.
 79. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011;79:1370-8 (published correction appears in *Kidney Int* 2012;82:498).
 80. Vázquez-Sánchez S, Poveda J, Navarro-García JA, et al.

- An Overview of FGF-23 as a Novel Candidate Biomarker of Cardiovascular Risk. *Front Physiol* 2021;12:632260.
81. Hamming I, Cooper ME, Haagmans BL, et al. The emerging role of ACE2 in physiology and disease. *J Pathol* 2007;212:1-11.
 82. Dai B, David V, Martin A, et al. A comparative transcriptome analysis identifying FGF23 regulated genes in the kidney of a mouse CKD model. *PLoS One* 2012;7:e44161.
 83. Leifheit-Nestler M, Kirchhoff F, Nespor J, et al. Fibroblast growth factor 23 is induced by an activated renin-angiotensin-aldosterone system in cardiac myocytes and promotes the pro-fibrotic crosstalk between cardiac myocytes and fibroblasts. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:1722-34.
 84. Epstein M, Freundlich M. The intersection of mineralocorticoid receptor activation and the FGF23-Klotho cascade: a duopoly that promotes renal and cardiovascular injury. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:211-21.
 85. Yuan W, Pan W, Kong J, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. *J Biol Chem* 2007;282:29821-30.
 86. Malek Mahdavi A. A brief review of interplay between vitamin D and angiotensin-converting enzyme 2: Implications for a potential treatment for COVID-19. *Rev Med Virol* 2020;30:e2119.
 87. Andrukhova O, Slavic S, Smorodchenko A, et al. FGF23 regulates renal sodium handling and blood pressure. *EMBO Mol Med* 2014;6:744-59.
 88. Humalda JK, Lambers Heerspink HJ, Kwakernaak AJ, et al. Fibroblast growth factor 23 and the antiproteinuric response to dietary sodium restriction during renin-angiotensin-aldosterone system blockade. *Am J Kidney Dis* 2015;65:259-66.
 89. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:913-21.
 90. Raine AE, Bedford L, Simpson AW, et al. Hyperparathyroidism, platelet intracellular free calcium and hypertension in chronic renal failure. *Kidney Int* 1993;43:700-5.
 91. Six I, Flissi N, Lenglet G, et al. Uremic Toxins and Vascular Dysfunction. *Toxins (Basel)* 2020;12:404.
 92. Rubin MR, Maurer MS, McMahon DJ, et al. Arterial stiffness in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3326-30.
 93. De Nicola L, Conte G, Chiodini P, et al. Interaction between phosphorus and parathyroid hormone in non-dialysis CKD patients under nephrology care. *J Nephrol* 2014;27:57-63.
 94. Hsu CY, McCulloch CE, Darbinian J, et al. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch Intern Med* 2005;165:923-8.
 95. Sim JJ, Shi J, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K, Jacobsen SJ. Impact of achieved blood pressures on mortality risk and end-stage renal disease among a large, diverse hypertension population. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:588-97.
 96. Lee JY, Park JT, Joo YS, et al. Association of blood pressure with cardiovascular outcome and mortality: results from the KNOW-CKD study. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:1722-30.
 97. Chronic kidney disease: assessment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2021. NICE Guideline, n. 203.
 98. 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.
 99. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2719-28.
 100. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:877-84.
 101. Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, et al. Effects of Intensive BP Control in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2812-23.
 102. Tsai WC, Wu HY, Peng YS, et al. Association of Intensive Blood Pressure Control and Kidney Disease Progression in Nondiabetic Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017;177:792-9 (published correction appears in *JAMA Intern Med* 2017;177:1703).
 103. Ku E, Gassman J, Appel LJ, et al. BP Control and Long-Term Risk of ESRD and Mortality. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:671-7.
 104. Soi V, Yee J. Sodium Homeostasis in Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017;24:325-31.
 105. de Borst MH, Navis G. Sodium intake, RAAS-blockade and progressive renal disease. *Pharmacol Res* 2016;107:344-51.
 106. 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;345:851-60.
 107. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000;355:253-9 (published correction appears in *Lancet* 2000;356:860).
 108. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
 109. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999;354:359-64.
 110. 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;345:861-9.
 111. Heeg JE, de Jong PE, van der Hem GK, de Zeeuw D. Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril. *Kidney Int* 1989;36:272-9.
 112. Bedogna V, Valvo E, Casagrande P, et al. Effects of ACE inhibition in normotensive patients with chronic glomerular disease and normal renal function. *Kidney Int* 1990;38:101-7.
 113. Vasavada N, Saha C, Agarwal R. A double-blind ran-

- domized crossover trial of two loop diuretics in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2003;64:632-40.
114. Appel LJ. The verdict from ALLHAT--thiazide diuretics are the preferred initial therapy for hypertension. *JAMA* 2002;288:3039-42.
 115. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996;276:1886-92 (published correction appears in *JAMA* 1997;277:1356).
 116. Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, et al. Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2021;385:2507-19.
 117. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Ammous F. Chlorthalidone for poorly controlled hypertension in chronic kidney disease: an interventional pilot study. *Am J Nephrol* 2014;39:171-82.
 118. Jo W, Koh ES, Chung S. Therapeutic roles of thiazides and loop diuretics in blood pressure control and renal protection against chronic kidney disease. *Clin Hypertens* 2023;29:14.
 119. Oh SW, Han SY. Loop Diuretics in Clinical Practice. *Electrolyte Blood Press* 2015;13:17-21.
 120. Huang X, Dorhout Mees E, Vos P, et al. Everything we always wanted to know about furosemide but were afraid to ask. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016;310:F958-F971.
 121. Esnault VL, Ekhlash A, Nguyen JM, Moranne O. Diuretic uptitration with half dose combined ACEI + ARB better decreases proteinuria than combined ACEI + ARB uptitration. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2218-24.
 122. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
 123. Currie G, Taylor AH, Fujita T, et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2016;17:127.
 124. Zuo C, Xu G. Efficacy and safety of mineralocorticoid receptor antagonists with ACEI/ARB treatment for diabetic nephropathy: A meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2019;e13413. Published online ahead of print, 2019.
 125. 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;383:2219-29.
 126. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:2252-63.
 127. 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;43:474-84 (published correction appears in *Eur Heart J* 2022;43:1989).
 128. Ruilope LM, Agarwal R, Anker SD, et al. Blood Pressure and Cardiorenal Outcomes With Finerenone in Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *Hypertension* 2022;79:2685-95.
 129. Ito S, Itoh H, Rakugi H, et al. Double-Blind Randomized Phase 3 Study Comparing Esaxerenone (CS-3150) and Eplerenone in Patients With Essential Hypertension (ESAX-HTN Study). *Hypertension* 2020;75:51-8.
 130. Ito S, Itoh H, Rakugi H, et al. Antihypertensive effects and safety of esaxerenone in patients with moderate kidney dysfunction. *Hypertens Res* 2021;44:489-97.
 131. Kario K, Ito S, Itoh H, et al. Effect of esaxerenone on nocturnal blood pressure and natriuretic peptide in different dipping phenotypes. *Hypertens Res* 2022;45:97-105.
 132. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. 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;400:1788-801.
 133. Baker WL, Buckley LF, Kelly MS, et al. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005686.
 134. Teo YH, Chia AZQ, Teo YN, et al. The impact of sodium-glucose cotransporter inhibitors on blood pressure: a meta-analysis and metaregression of 111 randomized-controlled trials. *J Hypertens* 2022;40:2353-72.
 135. Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ. Cardiovascular protection using beta-blockers: a critical review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:563-72.
 136. Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992;327:1912-8.
 137. Sattar N, McGuire DK, Pavo I, et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nat Med* 2022;28:591-8.
 138. 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;10:774-85.
 139. Lingvay I, Cheng AY, Levine JA, et al. Achievement of glycaemic targets with weight loss and without hypoglycaemia in type 2 diabetes with the once-weekly glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist tirzepatide: A post hoc analysis of the SURPASS-1 to -5 studies. *Diabetes Obes Metab* 2023;25:965-74.

Il ruolo dell'autoimmunità nelle malattie renali

Marica Giliberti, Vincenzo Di Leo, Emma Diletta Stea, Adele Mitrotti, Loreto Gesualdo

Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Dipartimento dell'emergenza e dei trapianti d'organo, Università degli studi di Bari "Aldo Moro", Bari, Italia

Introduzione

L'articolata relazione tra fisiopatologia renale e sistema immunitario è sempre stata al centro dell'interesse scientifico. Numerose nefropatie sono infatti influenzate dalla perdita della tolleranza immunologica e dall'attivazione della risposta immunitaria, sia innata che adattativa.

I reni rappresentano spesso il bersaglio di disturbi del sistema immunitario, e questo è in parte dovuto al processo di filtrazione che avviene al livello dei glomeruli che causa la deposizione di immunocomplessi in base alla loro dimensione e carica. Inoltre, esistono risposte immunitarie contro antigeni renali che sono responsabili dello sviluppo di nefropatie autoimmuni.¹

La comprensione sempre più approfondita dei meccanismi patogenetici delle malattie glomerulari ha condotto ad importanti progressi nella diagnosi, nonché a significativi avanzamenti terapeutici nella gestione delle patologie.

Corrispondente: Loreto Gesualdo, Struttura Complessa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale "Policlinico di Bari", Piazza Giulio Cesare 11, 70124 Bari, Italia.
Tel: +39.080.5594041.
E-mail: loreto.gesualdo@uniba.it

Parole chiave: autoimmunità, glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA, glomerulonefrite membranosa, vasculiti, nefrite lupica, glomerulonefrite membrano-proliferativa.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano di non avere potenziali conflitti di interesse.

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2023
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2023; 11(3):e5

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

In questa sezione vengono discusse le principali patologie renali causate da un'alterazione dell'omeostasi immunologica e quindi mediate da anticorpi, immunocomplessi e complemento.

Glomerulonefrite a depositi mesangiali di immunoglobuline A

La nefropatia a depositi mesangiali di immunoglobuline A (*IgA Nephropathy* o IgAN), rappresenta la più frequente glomerulonefrite al mondo e si caratterizza per la deposizione di IgA a livello del mesangio. Presenta un picco di incidenza tra i 20 e i 30 anni, con una prevalenza mondiale di circa 2,5 casi per 100.000/anno e rappresenta una delle principali cause di insufficienza renale cronica terminale (*End Stage Kidney Disease, ESKD*); infatti circa il 30-40% dei casi evolve verso l'ESKD entro i 10-20 anni dall'inizio della patologia. La malattia si manifesta frequentemente con episodi ricorrenti di macroematuria intrinfettiva (durante episodi infettivi, soprattutto delle alte vie respiratorie o gastrointestinali) intervallati dalla presenza all'esame urine standard di microematuria e proteinuria, tipicamente sub-nefrosica.² La patologia può esistere in forma primitiva, familiare o secondaria, associata quindi ad altre patologie (porpora di Schonlein-Henoch, dermatite erpetiforme, malattie infiammatorie intestinali, neoplasie, morbo celiaco ecc).³

Da un punto di vista eziopatogenetico, è stato dimostrato che le IgA presenti nei depositi mesangiali sono, in maniera predominante, di tipo IgA1, polimeriche e presentano un deficit di galattosio (Gd-IgA1). Il fatto che le IgA1 polimeriche derivino maggiormente dal tessuto linfoide associato alle mucose (*mucosa-associated lymphoid tissue, MALT*) e che gli episodi di macroematuria si verifichino durante processi infettivi del tratto gastrointestinale o respiratorio, ha condotto a pensare che l'IgAN sia una conseguenza di una immunità mucosale alterata. Questo concetto è stato supportato dal ritrovamento in alcuni pazienti con IgAN di anticorpi diretti contro antigeni alimentari o vari agenti infettivi, sia virali che batterici. Inoltre, recenti studi di associazione genome-wide hanno dimostrato l'evidenza di una relazione tra l'IgAN e

geni correlati con la produzione di IgA mucosali, dimostrando una connessione tra produzione di Gd-IgA1 e immunità mucosale.⁴

Il principale sito di produzione delle IgA è rappresentato dal MALT, la cui funzione è quella di difendere l'organismo dai microrganismi ambientali. Il MALT è presente in varie aree dell'organismo ed in particolar modo il tessuto linfoide associato all'intestino e quello nasofaringeo sembrano essere implicati nella patogenesi e nella progressione dell'IgAN. Antigeni alimentari (glutine), alterazioni del microbiota intestinale ed infezioni possono rappresentare un trigger di attivazione della patologia in quei pazienti con una predisposizione genetica. Infatti, nell'IgAN, questi fattori antigenici legando le cellule presentanti l'antigene (*antigen-presenting cells*, APC) stimolano la mucosa a produrre Gd-IgA attraverso una doppia via: T-dipendente e T-indipendente. La via T-indipendente è indotta da citochine derivate dalle APC come l'IL-6, l'IL-10, il TGF- β e da alcuni fattori di attivazione delle cellule B (*B-cell activating factor*, BAFF; *proliferation-inducing ligand*, APRIL). In particolare, BAFF e APRIL possono stimolare la differenziazione e la proliferazione delle cellule B. I linfociti B attivati traslocano nei linfonodi regionali attraverso i vasi linfatici efferenti e successivamente raggiungono i siti induttivi della mucosa, dove diventano plasmacellule secernenti IgA. Nel percorso T-dipendente, invece, le cellule T helper attivate, determinano il cambio di classe delle cellule B inducendole alla produzione di IgA.⁵

Le Gd-IgA così prodotte e rilasciate in circolo, stimolano la produzione di autoanticorpi IgG diretti contro le Gd-IgA, formando così degli immunocomplessi; inoltre le stesse Gd-IgA possono legare i recettori per le IgA (*myeloid-specific IgA Fc receptors*, CD89) espressi sulle cellule mieloidi e determinare un clivaggio del CD89 con rilascio in circolo di immunocomplessi IgA-CD89. Questi immunocomplessi circolanti, possono infine depositarsi a livello mesangiale attraverso il legame con alcuni recettori. In particolare, il recettore della transferrina (TfR1 or CD71) media la deposizione dei complessi Gd-IgA1-CD89 nel mesangio, portando all'attivazione della cascata del complemento (via della lectina e via alternativa), all'infiammazione e in modo cruciale al danno d'organo.⁶

Alla luce dell'importante ruolo dell'immunità nella patologia, oltre al ricorso a terapia con nefroprotettori (ACE inibitori o sartani), in taluni casi è necessario ricorrere a terapia corticosteroidica per via sistemica. Considerando inoltre l'importante ruolo svolto dal MALT, recenti evidenze supportano l'uso steroidi (Budesonide) progettati per essere rilasciati a livello delle placche del Peyer dell'intestino tenue, dove la malattia sembrerebbe avere origine.⁷

Glomerulonefrite membranosa

La glomerulonefrite membranosa (GNM) è tra le più comuni cause di sindrome nefrosica dell'adulto. Circa il 20-30% dei pazienti adulti affetti da sindrome nefrosica, non diabetici, infatti ricevono diagnosi di GNM dopo l'esecuzione della biopsia renale. L'incidenza annuale di tale patologia in Europa è circa 2-17 casi per milione di abitanti.⁸

La patologia nell'80% dei casi non ha una causa nota e viene pertanto definita primitiva o primaria, mentre nel 20% è secondaria ad assunzione di farmaci (antinfiammatori non steroidei, penicillamina), neoplasie, infezioni da virus dell'epatite B o C o malattie sistemiche, come il lupus eritematoso sistemico (LES).⁹

Il meccanismo patogenetico responsabile dello sviluppo della GNM è stato studiato nel ratto con il modello sperimentale della nefrite di Heymann. In tale modello gli anticorpi circolanti legano l'antigene megalina (gp330) localizzato sui pedicelli dei podociti dei glomeruli, con formazione di un complesso antigene-anticorpo a livello sotto-epiteliale che attiva il complemento, fino alla formazione del complesso di attacco. Il danno podocitario mediato dal complemento causa alterazione della barriera di filtrazione glomerulare (*slit diaphragm*) e incremento della produzione di collagene di tipo IV e laminina con aumento dello spessore della membrana basale glomerulare.¹⁰

Nell'uomo, sebbene il meccanismo patogenetico sia il medesimo, sui podociti non è presente la megalina, e nel tempo sono stati identificati altri antigeni che con le immunoglobuline circolanti formano immunocomplessi *in situ*, nel glomerulo, in sede sotto-epiteliale.

Il recettore di fosfolipasi A2 tipo M, glicoproteina transmembrana altamente espressa a livello podocitario, è stato identificato essere il principale antigene che lega IgG circolanti, determinando lo sviluppo della GNM primitiva.¹¹

Gli anticorpi anti-recettore della fosfolipasi A2 (anti-PLA2r) sono specifici per tale patologia e si riscontrano nel 70% dei pazienti adulti affetti da GNM primitiva. In alcuni casi un basso titolo di anti-PLA2r non esclude la GNM, poiché i predetti anticorpi possono essere riscontrati all'osservazione in immunofluorescenza della biopsia renale. Tali anticorpi, inoltre, possono essere utili nel monitoraggio della risposta terapeutica, poiché la loro riduzione si può associare ad un miglioramento clinico. Infine, la comparsa precoce degli anticorpi, in assenza di manifestazioni cliniche, può essere considerato un marcatore precoce di patologia.¹²

Nel 2014 sono stati identificati altri anticorpi associati alla GNM: gli anticorpi diretti contro la trombospodina di tipo 1 contenente il dominio 7 (THSD7A), una proteina transmembrana. Gli anticorpi sierici anti-THSD7A sono stati riscontrati in circa il 3-5% dei casi

di MN primitiva, maggiormente nei pazienti adulti maschi. Più recentemente è stata dimostrata la presenza di anticorpi anti-THSD74 nei pazienti affetti da GNM secondaria a patologie neoplastiche ed è stata ipotizzata una produzione abnorme di tali anticorpi diretti contro THSD7A, espressa dalle cellule tumorali.^{13,14}

Negli ultimi anni sono stati identificati e studiati nuovi antigeni associati allo sviluppo di GNM nell'adulto e nel bambino: Neural epidermal growth factor-like 1, Esostosina1 e Esostosina2, semaforina 3B, protocaderina 7, High Temperature Recombinant Protein A1, endopeptidasi neutra, Neural cell adhesion molecule 1.⁸

La presentazione clinica della GNM è più frequentemente caratterizzata dalla sindrome nefrosica: proteinuria >3,5 g/24 h, ipoalbuminemia (<3,5 o 3 g/dl), iperlipidemia ed edemi declivi. In circa un terzo dei casi i pazienti possono presentare proteinuria nefrosica, in assenza di sindrome nefrosica. Più frequentemente i pazienti all'esordio della malattia presentano normale funzione renale e meno del 25% microematuria. Il quadro clinico della sindrome nefrosica in tali casi può associarsi ad eventi tromboembolici, più frequentemente alla trombosi della vena renale.⁹

Alla luce dell'alta specificità degli anticorpi anti-PLA2r per GNM, il riscontro di tali anticorpi nei pazienti affetti da sindrome nefrosica potrebbe differire l'esecuzione della biopsia renale e porre indicazioni ad avvio del trattamento, soprattutto nei pazienti a maggior rischio di complicanze associate all'esecuzione della biopsia.¹⁵

L'importante ruolo dell'immunità nello sviluppo della GNM spiega la necessità di ricorrere a terapie immunosoppressive. Le linee guida internazionali raccomandano in tutti i pazienti la nefroprotezione, il controllo della pressione arteriosa, la restrizione dietetica di sale e la terapia diuretica. Nei pazienti a moderato (normale GFR, proteinuria >4 g/die o riduzione di meno del 50% dopo 6 mesi di terapia con RAASi, anti-PLA2r <50 RU/ml) ed alto rischio (GFR <60 ml/min, proteinuria >8 g/24 h per più di 6 mesi, anti-PLA2r >150 RU/ml) di progressione della malattia le linee guida raccomandano l'avvio alla terapia immunosoppressiva: ciclofosfamide o anticorpo monoclonale anti-CD20 (rituximab).⁷

Glomerulonefrite membrano-proliferativa

La glomerulonefrite membrano-proliferativa (MPGN) è un pattern istologico caratterizzato da un danno glomerulare che si presenta con deposizione di immunocomplessi a livello subendoteliale e/o mesangiale. L'MPGN viene classificata in forme primitive o idiopatiche e secondarie.¹⁶

Secondo una più recente classificazione che tiene conto della eziopatogenesi e dell'osservazione in im-

munofluorescenza della biopsia renale, si distinguono due tipologie principali di MPGN:

- MPGN mediata da immunocomplessi (IC-MPGN), dovuta alla deposizione glomerulare di immunocomplessi/immunoglobuline conseguente a malattie sistemiche immunologiche o infettive, con attivazione predominante della via classica del complemento. Un 20-30% di IC-MPGN non riconoscendo una chiara eziologica è etichettata come "idiopatica".
- glomerulopatia da C3 (C3G), caratterizzata da uno "staining" glomerulare all'IF, dominante di C3. Quest'ultima, inoltre, sulla base dei reperti della microscopia elettronica, è stata ulteriormente suddivisa in DDD e C3 glomerulonefrite.¹⁷

Più del 50% dei pazienti con C3G produce un autoanticorpo della famiglia delle IgG (C3Nef/C5Nef) che lega e stabilizza una o entrambe le convertasi della via alterna: C3 convertasi (C3b-Bb) e C5 convertasi (C3b-Bb-C3b), rendendole insensibili ai fini processi di regolazione ed inibizione messi in atto dal sistema immunitario.¹⁸

La malattia abbraccia un ventaglio di manifestazioni cliniche dalla sindrome nefrosica, alle anomalie urinarie, alla sindrome nefritica e più del 50% dei pazienti progredisce verso l'insufficienza renale terminale nell'arco di una decade dalla diagnosi.¹⁹

Da un punto di vista terapeutico, secondo le linee guida nefrologiche internazionali KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcome*), le forme primitive di MPGN richiedono l'uso di glucocorticoidi associati, in taluni casi, ad immunosoppressori come il micofenolato mofetile, la ciclofosfamide e il rituximab. Le MPGN secondarie invece richiedono il trattamento della patologia di base responsabile del loro sviluppo.⁷

Vasculiti ANCA-associate

Le vasculiti ANCA-associate sono un gruppo di patologie caratterizzate dalla infiammazione di piccoli e medi vasi e dalla presenza di anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA) circolanti.

Si tratta di patologie gravi che spesso richiedono un rapido intervento terapeutico.

La classificazione e la nomenclatura oggi in uso sono quelle della *Chapel Hill Consensus Conference*, rivista per l'ultima volta nel 2012, che distingue le vasculiti in base al calibro dei vasi interessati dal processo infiammatorio.

Le vasculiti ANCA-associate sono distinte in 3 patologie: la poliangiite microscopica (MPA), la granulomatosi con poliangiite (GPA, in precedenza chiamata granulomatosi di Wegener) e la granulomatosi eosinofila con poliangiite (EGPA, in precedenza denominata sindrome di Churg-Strauss).²⁰

Le vasculiti ANCA-associate sono anche definite

pauci-immuni (cioè con riscontro di pochi o assenti immuno-depositi all'esame biptico) e sono caratterizzate dalla presenza di anticorpi, dosabili con il metodo ELISA, diretti contro componenti dei neutrofili: l'antigene proteinasi (PR3) e l'antigene mieloperossidasi (MPO). Gli anticorpi specifici legano gli antigeni dei neutrofili provocandone la degranulazione, il rilascio di citochine e lo sviluppo di infiammazione vascolare. Il processo patogenetico coinvolge oltre alle citochine infiammatorie, anche il C5a, prodotto dalla attivazione della via alternativa del complemento, che attiva e sostiene la degranulazione dei neutrofili, la flogosi, con danno endoteliale, apoptosi e necrosi.^{21,22}

Gli ANCA-PR3 sono più frequentemente associati alla GPA (75% dei casi), gli ANCA-MPO alla MPA (60% dei casi) o alla vasculite limitata al rene (80%). ANCA-PR3 e ANCA-MPO possono essere rilevati anche in corso di infezioni croniche (tubercolosi, epatiti, infezione da HIV, endocarditi). L'ANCA positività, non specificatamente anti-PR3 e anti-MPO, può essere infine riscontrata in patologie infiammatorie (malattie infiammatorie intestinali, altre malattie autoimmuni) o in corso di neoplasia maligna. Le vasculiti ANCA-associate sono malattie rare, con una incidenza in Europa di circa 20 casi su milione di abitanti l'anno. L'incidenza aumenta con l'età, con un picco tra 60-70 anni.²³

Si registra una significativa variabilità geografica, per cui GPA e EGPA sono più comuni nel nord Europa e MPA in sud Europa e Asia. Questo può essere dovuto a fattori genetici ma anche ambientali.²⁴

Le vasculiti ANCA-associate si manifestano con sintomi generali e sistemici: febbre, affaticamento, decremento ponderale. Accanto a tali sintomi i pazienti manifestano quelli specifici associati al coinvolgimento degli organi e apparati: reni, sistema respirato-

rio e nervoso centrale e periferico, cardio-circolatorio, uditivo, oculare.

Il coinvolgimento renale è caratterizzato da ematuria, leucocituria, proteinuria sub-nefrosica e insufficienza renale rapidamente progressiva, che può evolvere velocemente fino alla necessità di ricorrere al trattamento dialitico.

I sintomi respiratori sono: dispnea, tosse, emottisi. L'imaging radiologico polmonare mostra infiltrati, opacità a vetro smerigliato, noduli o lesioni cavitarie, che non migliorano con la terapia antibiotica.²⁵

Nella Tabella 1 sono elencate le principali altre manifestazioni di organi e apparati di GPA, EGPA e MPA.

La diagnosi di vasculite ANCA-associata si basa sulle manifestazioni cliniche, il riscontro di positività agli esami bioumorali di anticorpi ANCA, anti-MPO e anti-PR3 e il riscontro biptico di lesioni patognomiche di vasculite paucimmune.²⁶

Alla luce dell'importante ruolo dell'immunità nella patogenesi delle vasculiti, il trattamento prevede il ricorso a terapia immunosoppressive: glucocorticoidi, ciclofosfamide, rituximab, azatioprina e micofenolato mofetile. Si utilizzano due fasi di trattamento. La prima fase, di "induzione", ha lo scopo di ridurre rapidamente l'infiammazione sistemica. Una volta raggiunto il controllo della malattia, si passa alla seconda fase, di "mantenimento", che ha l'obiettivo di prevenire le recidive della malattia.⁷

La nefrite lupica

Il LES è una patologia sistemica autoimmune multifattoriale, causata da una disregolazione del sistema immunitario. Si caratterizza per la presenza di auto-anticorpi diretti contro componenti antigenici cellulari

Tabella 1. Principali altre manifestazioni di organi e apparati di granulomatosi con poliangiote, granulomatosi eosinofila con poliangiote e poliangiote microscopica.

Manifestazioni cliniche	MPA	GPA	EGPA
Sistemiche	Febbre, perdita di peso, astenia		
Muscolo-scheletriche	Mialgia, poliartralgie, poliartrite asimmetrica		
Polmonari	Tosse, emottisi, dispnea		Asma
Cutanee	Porpora, noduli, ulcere, <i>livedo reticularis</i>		
Renali	Proteinuria, ematuria, glomerulonefrite rapidamente progressiva, insufficienza renale		
Occhio	Uveiti, congiuntiviti, episcleriti		
Alte vie respiratorie		Sinusite, otite, ulcere, stenosi	Riniti, sinusiti ricorrenti
Cardiache	Miocarditi, pericarditi, ischemia miocardica		
Neurologiche	Mononeuriti multiple, polineuropatia, pachimengiti		

MPA, poliangiote microscopica; GPA, granulomatosi con poliangiote; EGPA, granulomatosi eosinofila con poliangiote.

prevalentemente localizzati in sede nucleare, citoplasmatica, ribosomiale ed a livello nelle membrane cellulari. La perdita della tolleranza immunologica e la produzione di autoanticorpi, determina la formazione di immunocomplessi e la successiva deposizione nei tessuti, causando l'attivazione di un processo infiammatorio complemento mediato.²⁷

La diagnosi di LES è generalmente sierologica e clinica. Pur non essendoci segni patognomonic, esistono pattern autoimmuni che suggeriscono una diagnosi di LES nel quadro reumatologico complesso delle connettiviti, come la presenza di Anticorpi anti Nucleo (ANA). Gli ANA sono tipici del LES e riscontrabili in circa il 95% dei casi.²⁸ Pur essendo un test sensibile nel LES, la ricerca degli ANA non è specifica ed esclusiva di questa patologia. Gli anticorpi anti-doppia elica di DNA sono presenti in circa $\frac{3}{4}$ dei pazienti lupici non trattati ma rappresentano marcatori meno sensibili. La presenza di anticorpi anti-Smith è fortemente correlata alla diagnosi di LES ma sono presenti solo in circa il 30% dei pazienti. Gli anticorpi anti-fattore C1 sono invece maggiormente associati alla attività di malattia con un ruolo prevalentemente prognostico. Gli anticorpi anti-fosfolipidi, sono riscontrabili in circa dal 30 al 50% dei pazienti LES, predisponendo i pazienti ad eventi trombotici.

Il LES colpisce può colpire diversi comparti con manifestazioni muco-siero-cutanee (rash malare, rash discoide, ulcere orali, fotosensibilità, pleuropericarditi e sierositi), ematologiche (anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia), articolari (artralgie, connettivite), renali (sedimento urinario attivo, proteinuria, ematuria, ipertensione arteriosa, malattia renale cronica progressiva) e del sistema nervoso centrale (cefalea, psicosi, coma), con manifestazioni cliniche spesso estremamente eterogenee, e con uno spettro fenotipico variabile da pazienti asintomatici o con lieve sintomatologia, a pazienti con fenotipo severo e/o prevalenza di sintomatologia compartimentale.

Dal punto di vista eziopatogenetico, il LES si definisce una patologia multifattoriale cui intervengono fattori immunologici, genetici, ormonali ed ambientali. Tuttavia, il LES viene considerata una patologia a prevalente carattere autoimmune, sebbene non sia stato ancora chiarito quale sia il difetto primitivo ed in che maniera la componente genetica e/o fattori secondari possano incidere sullo sviluppo della malattia.²⁹ Immunologicamente sembra che la perdita della tolleranza immunologica rappresenti l'evento chiave della patogenesi, con alterata clearance di prodotti di scarto provenienti dai meccanismi apoptotici. La suscettibilità genetica assieme a fattori ormonali ed ambientali, determinerebbero un'alterata tolleranza immunologica agli antigeni self. L'esposizione dei componenti nucleari e residui di DNA/RNA fungerebbe da trigger sulle cellule dendritiche, con succes-

siva iperattivazione di Linfociti CD4 auto-reattivi, che a loro volta attiverrebbero i Linfociti B policlonali, responsabili della produzione di auto-anticorpi.³⁰ Gli immunocomplessi antigene-anticorpo generati in circolo possono depositarsi a valle, a livello di tessuti e organi target oppure esiste la possibilità, come avviene spesso a livello renale, che gli auto-anticorpi interagiscano e riconoscano l'Eparan Solfato dei proteoglicani localizzati a livello della membrana basale glomerulare, legandosi ad istoni e/o il residui di DNA, con formazione di immunocomplessi *in situ*. La deposizione di immunocomplessi a livello glomerulare attivando il sistema del complemento attraverso la via classica, richiama citochine e chemochine, con un processo infiammatorio mediato da deposizione di immunocomplessi e complemento.³¹

Si stima che circa il 50% dei pazienti affetti da LES possa sviluppare una nefrite lupica (NL). La NL rappresenta una delle complicanze più temute del LES. Il danno renale rappresenta infatti il più importante fattore predittivo di mortalità, dimostrata da una probabilità di sopravvivenza maggiore nei pazienti senza coinvolgimento renale.³² La caratteristica principale della NL è la comparsa della proteinuria ed ematuria nei casi più severi, come espressione di una infiammazione glomerulare che consegue alla attivazione locale della via classica del complemento. A queste anomalie urinarie può associarsi un incremento degli indici di ritenzione azotata, riduzione del C3 e del C4 del complemento come segno di attivazione e consumo. In pazienti con proteinuria e sedimento urinario attivo si pone indicazione alla esecuzione della biopsia renale, che rappresenta una procedura mininvasiva essenziale necessaria per la diagnosi per procedere ad una classificazione di NL.

Una revisione sistematica di pazienti affetti da NL dal 1971 al 2015 ha mostrato un rischio aumentato a 15 anni di sviluppare ESKD, in particolare nei pazienti con classe IV di NL. Pertanto, la prevenzione del danno renale nei pazienti con LES è fondamentale per prevenire le complicanze a lungo termine.³³

Bibliografia

1. Kurts C, Panzer U, Anders HJ, et al. The immune system and kidney disease: basic concepts and clinical implications. *Nat Rev Immunol* 2013;13:738-53.
2. Sallustio F, Curci C, Di Leo V, et al. A New Vision of IgA Nephropathy: The Missing Link. *Int J Mol Sci* 2019;21.
3. Saha MK, Julian BA, Novak J, et al., Secondary IgA nephropathy. *Kidney Int* 2018;94:674-81.
4. Sallustio F, Picerno A, Montenegro F, et al., The Human Virome and Its Crosslink with Glomerulonephritis and IgA Nephropathy. *Int J Mol Sci* 2023;24.
5. Gesualdo L, Di Leo V, Coppo R. The mucosal immune system and IgA nephropathy. *Semin Immunopathol* 2021;43:657-68.

6. Monteiro RC. Recent advances in the physiopathology of IgA nephropathy. *Nephrol Ther*, 2018;14:S1-S8.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Glomerular Diseases Work, G., KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100:S1-S276.
8. Ronco P, Beck L, Debiec H, et al., Membranous nephropathy. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7:69.
9. Couser WG. Primary Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:983-97.
10. Cybulsky AV, Quigg RJ, Salant DJ. Experimental membranous nephropathy redux. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:F660-71.
11. Beck LH Jr., Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009;361:11-21.
12. Alsharhan L, Beck LH Jr. Membranous Nephropathy: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis* 2021;77:440-53.
13. Tomas NM, Beck LH Jr., Meyer-Schwesinger C, et al., Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2014;371:2277-87.
14. Kudose S, Santoriello D, Debiec H, et al. The clinicopathologic spectrum of segmental membranous glomerulopathy. *Kidney Int* 2021;99:247-55.
15. De Vriese AS, Glasscock RJ, Nath KA, et al. A Proposal for a Serology-Based Approach to Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:421-30.
16. Salvadori M, Rosso G. Reclassification of membranoproliferative glomerulonephritis: Identification of a new GN: C3GN. *World J Nephrol* 2016;5:308-20.
17. Fakhouri F, Fremeaux-Bacchi V, Noel LH, et al. C3 glomerulopathy: a new classification. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:494-9.
18. Servais A, Noel LH, Roumenina LT, et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int* 2012;82:454-64.
19. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int* 2013;84:1079-89.
20. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1-11.
21. Kallenberg CG, Heeringa P, Stegeman CA. Mechanisms of Disease: pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:661-70.
22. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:463-73.
23. Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* 2020;75:124-37.
24. Lane SE, Watts RA, Bentham G, et al. Are environmental factors important in primary systemic vasculitis? A case-control study. *Arthritis Rheum* 2003;48:814-23.
25. Salvador F. ANCA associated vasculitis. *Eur J Intern Med* 2020;74:18-28.
26. Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, et al. AJKD Atlas of Renal Pathology: Pauci-immune Necrotizing Crescentic Glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2016;68:e31-e32.
27. Chakravarty EF, Bush TM, Manzi S, et al. Prevalence of adult systemic lupus erythematosus in California and Pennsylvania in 2000: estimates obtained using hospitalization data. *Arthritis Rheum* 2007;56:2092-4.
28. Waldman M, Madaio MP. Pathogenic autoantibodies in lupus nephritis. *Lupus* 2005;14:19-24.
29. Theofilopoulos AN. The basis of autoimmunity: Part I. Mechanisms of aberrant self-recognition. *Immunol Today* 1995;16:90-8.
30. Elkon K. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7:384-8.
31. Termaat RM, Assmann KJ, Dijkman HB, et al. Anti-DNA antibodies can bind to the glomerulus via two distinct mechanisms. *Kidney Int* 1992;42:1363-71.
32. Danila MI, Pons-Estel GJ, Zhang J, et al. Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:542-5.
33. Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of End-Stage Renal Disease in Patients With Lupus Nephritis, 1971-2015: A Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1432-41.

Transizione dal danno renale acuto alla malattia renale cronica

Francesca Di Mario,^{1,2} Maria Chiara Pacchiarini,^{1,2} Enrico Fiaccadori^{1,2}

¹UO Nefrologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma; ²Scuola di Specializzazione in Nefrologia, Università di Parma, Italia

Abstract

Il danno renale acuto (*Acute Kidney Injury*, AKI), definito da un brusco e rapido declino della funzione renale in un breve arco di tempo (24-48 ore), rappresenta una complicanza frequente nel paziente ospedalizzato, particolarmente nelle unità di terapia intensiva (UTI). È ormai noto come tale condizione clinica, soprattutto nelle sue forme più gravi che richiedano terapia sostitutiva della funzione renale, sia associata ad un aumentato rischio di morbilità e mortalità, aumento del rischio di riospedalizzazione e successivo sviluppo di malattia renale cronica (*Chronic Kidney Disease*, CKD). I meccanismi fisiopatologici alla base della transizione da AKI a CKD sono stati solo parzialmente compresi; tuttavia, evidenze recenti suggeriscono come all'origine di tale transizione vi sia progressivo

disequilibrio tra meccanismi riparativi e morte cellulare. Quest'ultima, in particolare la necroptosi, innesca un processo denominato necroinfiammazione, e dunque un circolo vizioso difficilmente reversibile che conduce alla fibrosi. Quali siano gli stimoli che inducono ad intraprendere la via della rigenerazione o quella verso la fibrosi non è noto. A tal proposito, rimane centrale l'enigma riguardo il rapporto tra AKI, malattia renale acuta (*Acute Kidney Disease*, AKD) e CKD, ed in particolare se si costituisca tra di esse un *continuum* o se in alcuni casi vi possa essere un altro modello di progressione bidirezionale. L'obiettivo di questa revisione della letteratura è quello di riportare le più recenti evidenze riguardo la transizione da AKI a CKD, dalla fisiopatologia alle possibili strategie terapeutiche e preventive.

Corrispondente: Francesca Di Mario, MD, Unità Operativa di Nefrologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Parma, Via Gramsci 14, 43100 Parma, Italia.
E-mail: dimariofrancesca@gmail.com

Parole chiave: danno renale acuto (AKI, *acute kidney injury*), malattia renale cronica (CKD, *chronic kidney disease*), malattia renale acuta (AKD, *acute kidney disease*), necro-infiammazione, glifozine.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano di non avere potenziali conflitti di interesse

Contributi: FDM, concettualizzazione, raccolta ricerca e cura dei dati, stesura originale, supervisione, revisione; MCP, concettualizzazione, raccolta, registro e cura dei dati. EF, metodologia, scrittura e revisione, coordinamento del progetto.

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2023

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2023; 11(3):e6

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

Introduzione: conseguenze a lungo termine del danno renale acuto

Epidemiologia danno renale acuto e impatto prognostico

Il danno renale acuto (AKI, *Acute Kidney Injury*), condizione patologica che comporta una brusca riduzione della funzione renale, è attualmente definita dalle linee guida internazionali da un aumento dei livelli di creatinina sierica (aumento ≥ 0.3 mg/dL in 48 h oppure 1.5 volte il valore basale nell'arco di 7 giorni) e/o da una riduzione dell'output urinario < 0.5 ml/kg/h.¹ Le manifestazioni clinico-laboratoristiche più comuni includono riduzione della diuresi (non sempre presente), accumulo di acidi fissi, con conseguente acidosi metabolica, e di tossine derivanti prevalentemente dal catabolismo proteico, e aumento delle concentrazioni ematiche di potassio e fosforo. La nuova terminologia "danno renale acuto" ha ormai sostituito la meno recente "insufficienza renale acuta", anche per sottolineare il *continuum* che esiste tra danno renale ed alterazioni funzionali; tale visione, più ampia e articolata, prevede quindi la possibilità che il danno renale si possa verificare anche prima di una perdita di funzione renale evidenziabile con i normali test di laboratorio.² La nuova definizione suggerisce inoltre l'esistenza di un *continuum* anche per quanto riguarda la prognosi,

con un aumento della mortalità riscontrato per qualsiasi incremento dei valori di creatinina sierica.² In particolare, i diversi gradi di compromissione renale sono stati classificati in stadi di gravità sulla base dei criteri KDIGO, frutto di una rielaborazione dei criteri RIFLE e AKIN.¹ Questa classificazione, di semplice applicabilità e validità clinica, ha inoltre permesso l'identificazione di un incremento lineare della mortalità ospedaliera con il progredire dello stadio della classificazione.³ Per tali ragioni, l'AKI rappresenta un importante problema clinico, caratterizzato da un'incidenza variabile ma comunque elevata a seconda delle popolazioni considerate e delle definizioni impiegate:⁴ studi recenti riportano un'incidenza nella popolazione generale fino al 20% nel paziente ospedalizzato e al 50-60% nel paziente critico ricoverato nelle unità di terapia intensiva (UTI).⁵ La mortalità correlata è stimata tra il 7 e il 23% per le forme non complicate e fino al 50-80% per le forme associate a quadri di insufficienza multiorgano (*Multiple Organ Dysfunction Syndrome*, MODS) comunemente osservate in UTI.⁶ Tra le diverse eziologie alla base dell'AKI, si annoverano diverse entità nosologiche, tra cui: patologie renali specifiche (e.g., nefrite interstiziale acuta, malattie glomerulari acute e le vasculiti renali), condizioni 'non specifiche' (e.g., ischemia o danni provocati da sostanze tossiche) e patologie extrarenali (e.g., forme prerenali da ipoperfusione sistemica e patologie ostruttive acute postrenali). Come anticipato, l'AKI osservata nel paziente critico, particolarmente frequente in corso di sepsi, è spesso associata a quadri di MODS, ed è gravata da una prognosi particolarmente sfavorevole.⁷

Rispetto alla durata, si distinguono forme di "transient AKI", caratterizzata da una durata inferiore alle 48h e caratterizzate da una prognosi migliore in quanto generalmente non associate a danno strutturale, forme di durata intermedia, pari a 3-6 giorni, oppure forme di durata superiore ai 7-10 giorni denominate "persistent AKI".⁸ Studi recenti hanno dimostrato come la durata dell'AKI abbia un ruolo prognostico determinante in termini di mortalità e gravità dell'AKI anche indipendentemente dalla condizione di malattia renale cronica (*chronic kidney disease*, CKD) preesistente, con un impatto significativo su rischio cardiovascolare e mortalità a lungo termine.^{1,9,10}

Inoltre, è stato riportato come l'AKI rivesta un fattore di rischio di per sé per ricorrenza di AKI,¹¹ ri-ospedalizzazione,¹² insorgenza di ipertensione arteriosa ed eventi cardiovascolari,¹³⁻¹⁵ morte entro un anno dall'evento e, infine, evoluzione verso la CKD.¹⁶⁻¹⁸ Per quanto riguarda la ricorrenza di AKI, è stato dimostrato come l'AKI ricorrente abbia un impatto a lungo termine sulla perdita della funzione renale e sulla mortalità. In particolare, circa il 30% dei pazienti con diagnosi di AKI sviluppa un secondo episodio, ha un tasso di mortalità più elevato ad un anno ed è più espo-

sto alla progressione verso la CKD.^{19,20} Inoltre, i pazienti dimessi con diagnosi di AKI hanno un tasso di ri-ospedalizzazione entro i 30 giorni dalla dimissione che è stato stimato intorno al 20%.^{11,12,21} È ancora oggetto di discussione se i pazienti con AKI e necessità di terapia sostitutiva della funzione renale (*Kidney Replacement Therapy*, KRT), vengano ri-ospedalizzati più frequentemente; infatti, da una parte sono esposti ad un maggiore rischio di complicanze, dall'altra la mortalità a 30 giorni è più elevata per cui l'outcome a 30 giorni risulta difficilmente definibile.^{12,22} L'AKI si associa ad un aumento dell'86% del rischio di mortalità per causa cardiovascolare ed a un aumento di rischio del 38% di eventi cardiovascolari maggiori, tra i quali l'infarto miocardico acuto. Inoltre, si associa ad un aumentato rischio di insufficienza cardiaca cronica (58%) e ad un rischio incrementato del 15% di eventi cerebrovascolari.¹³ Il rapporto tra AKI e infarto miocardico acuto sembra essere bidirezionale, da una parte l'AKI che complica un infarto miocardico acuto ne incrementa la mortalità, il rischio cardiovascolare e di progressione verso la CKD, dall'altra l'insufficienza cardiaca acuta ha un impatto negativo sull'outcome renale.^{14,15} Infine, è stato osservato come più di un terzo dei pazienti sviluppa un evento renale avverso maggiore (MAKE, *Major Adverse Kidney Events*), definito dalla progressione verso la CKD, verso la malattia renale terminale (*End Stage Kidney Disease*, ESKD) o dalla morte entro il primo anno. La severità dell'AKI e i livelli elevati di creatinina sierica alla dimissione sarebbero tra i principali fattori che impattano sul rischio di MAKE.⁹ Per quanto riguarda l'impatto dell'AKI sulla mortalità, quest'ultima è stata stimata tra il 20 e il 30% a un anno dall'evento.^{9,16,23}

Dal danno renale acuto alla malattia renale acuta fino alla transizione alla malattia renale cronica

Rispetto all'evoluzione dell'AKI, come accennato, sembra ormai acclarata una stretta associazione tra AKI e un rischio maggiore di progressione verso la CKD e la ESKD.^{4,6} Tra le due condizioni è stata recentemente proposta una "relazione circolare", sottolineando come ciascuna delle due rappresenti un fattore di rischio per l'altra.²⁴ A tal proposito, è stato poi introdotto il termine di 'malattia renale acuta' (*Acute Kidney Disease*, AKD), ovvero una condizione patologica in evoluzione tra l'AKI (intesa come improvvisa riduzione della funzione renale che si verifica entro 7 giorni) e la CKD (ovvero la persistenza dei segni di danno renale per più di 90 giorni), che rappresenterebbero quindi un *continuum* dello stesso processo patologico. L'incidenza di AKD è stimata tra il 25 e il 50% dei pazienti, variabile a seconda della popolazione analizzata, mentre l'incidenza cumulativa di CKD dopo la dimissione dall'UTI è stimata intorno

al 17% a 1 anno e al 30% a 5 anni.²⁵⁻²⁷ In generale, i pazienti con AKD hanno un rischio 43 volte superiore di progressione a CKD rispetto ai pazienti che non sono affetti da AKD nei sei 6 mesi successivi all'evento acuto.²⁵ Inoltre, è stato osservato che l'incidenza di CKD nei primi tre anni successivi la dimissione dall'ospedale è circa 3 volte superiore nei pazienti con AKI intraospedaliera rispetto a quelli che non hanno avuto AKI (Tabella 1).^{24,25,28-53} Tuttavia, a livello patogenetico, la correlazione tra AKI e CKD rimane solo parzialmente chiarita, anche a causa della presenza di condizioni croniche intercorrenti, esse stesse fattori di rischio potenziale per AKI e CKD, che potrebbero rappresentare elementi confondenti.²⁸

Dalla letteratura attualmente disponibile, la progressione da AKI a CKD è stata spiegata attraverso tre modelli: il primo supporta la presenza di fattori di rischio condivisi dall'AKI e CKD alla base del rischio di progressione, il secondo pone la CKD come condizione necessaria, ma non sufficiente per lo sviluppo di AKI, e il terzo considera la transizione da AKI a CKD come un *continuum* attraverso lo sviluppo di AKD e il persistente mancato recupero della funzione renale a 90 giorni dall'evento acuto.^{11,29,54,56}

La stretta interrelazione tra AKI e CKD è stata recentemente esplorata in uno studio di coorte prospettico, il CKD-REIN, in cui più di tremila pazienti affetti da CKD stadio 3-5 sono stati seguiti con un follow-up di tre anni.¹⁰ Per ciascun paziente sono stati registrati gli episodi di AKI, a livello ospedaliero ed extra-ospedaliero con la valutazione dei fattori di rischio associati. Tra i pazienti arruolati, 658 avevano anamnesi positiva per AKI e 151 ne sperimentavano la ricorrenza (10/100 persone-anno); un secondo sottogruppo di 2375 aveva invece storia clinica negativa per AKI e tra questi, 292, sperimentavano un primo evento nel corso follow-up (5/100 persone-anno). Circa il 50% dei pazienti con diagnosi di AKI apparteneva alla popolazione extra-ospedaliera e il 47% intra-ospedaliera, per la maggior parte ricoverati nei reparti di terapia intensiva. L'innovazione di questo studio rispetto ai precedenti è stato quello di mettere in luce come l'incidenza di AKI in corso di CKD sia profondamente sottostimata, anche a causa della mancanza di follow-up specialistico.⁵⁷

Si definisce AKI "ricorrente" il ripetersi di almeno un episodio di AKI a distanza di 48 h dal primo, caratterizzato da recupero parziale o dall'assenza del recupero a lungo termine. Per quanto riguarda la ricorrenza dell'AKI, il 30% dei pazienti con storia di danno renale acuto, sperimenta la ricorrenza; infatti, il 30% dei pazienti ricoverati con diagnosi di AKI è riospedalizzato entro i 12 mesi per un ulteriore episodio, mentre nel 44% dei pazienti questi episodi si manifestano a distanza di 6 mesi dal primo.^{19,20} Inoltre, ogni episodio raddoppia il rischio di ricorrenza di AKI

e il rischio che si verifichi è tanto maggiore quanto più è prossimo all'evento.⁵⁴ In uno studio retrospettivo su una popolazione di pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2, nei pazienti con episodi ricorrenti di AKI, vi è una maggiore incidenza di CKD e della sua progressione, indipendentemente dagli altri fattori di rischio per CKD. Inoltre, nel 50% dei pazienti ciò si verificava nei primi 6-12 mesi dal primo episodio di AKI e nel setting dell'AKI ricorrente si riscontrava un maggior tasso di complicanze cardiovascolari.²⁰

Per quanto riguarda il recupero della funzione renale ai valori basali a seguito di un episodio di AKI, non è attualmente disponibile una definizione univoca in letteratura. Quella estrapolata dalle linee guida KDIGO sulla base della definizione di AKI definisce la completa ripresa della funzione renale come il decremento della creatinina sierica di almeno il 50% rispetto al valore raggiunto alla diagnosi di AKI, e un recupero parziale per riduzioni di meno del 50% rispetto al basale.^{1,28,58} Una definizione ultimamente applicata considera invece un recupero completo quello che comporti una riduzione di almeno il 33% della creatinina sierica nei 7 giorni successivi alla diagnosi di AKI.⁵⁹ Il recupero della funzione renale prima della dimissione (tempo inferiore a 7 giorni dall'episodio di AKI) viene definito come "sostenuto e immediato" in caso di episodi di AKI di breve durata; al contrario, si parla di recupero "tardivo" quando si assiste al recupero tra i 7 e i 90 giorni dall'esordio (quadro che definisce la condizione di AKD) e infine con "irreversibile" si intende il mancato recupero della funzione renale.^{28,60} A tal proposito è bene sottolineare come il grado e il timing di recupero della funzione renale abbiano un impatto significativo sulla mortalità. In particolare, il mancato recupero della funzione renale alla dimissione e a 90 giorni dall'insorgenza dell'AKI aumenta la mortalità a un anno, nonostante il recupero tardivo della funzione renale abbia comunque una prognosi migliore rispetto al mancato recupero.⁶¹

Un fattore determinante per il recupero della funzione renale, dal punto di vista fisiopatologico, consiste nella correzione tempestiva dei fattori causali del danno endoteliale e tubulare, favorendo l'instaurarsi di un pattern riparativo cellulare, piuttosto che evolutivo verso l'atrofia tubulare e la fibrosi.²⁸

Tra i principali determinanti la progressione del danno renale sono stati principalmente identificati la ricorrenza dell'AKI, la ri-ospedalizzazione, l'esposizione ad ulteriori fattori di rischio per AKI (e.g. eventi cardiovascolari, infezioni, farmaci nefrotossici), il mancato recupero della funzione renale basale dopo l'evento acuto, e la malattia renale cronica sottostante determinata da condizioni predisponenti (basso peso alla nascita, ridotta riserva funzionale nel paziente monorene).

Tabella 1. Riassunto degli studi clinici che hanno valutato l'incidenza di AKI e gli outcomes a lungo termine.

Voce bibliografica	Disegno	Setting	N	Definizione AKI	Incidenza (%)	CKD	CVD	Mortalità	Follow-up, anni
Wald <i>et al.</i> ⁶⁰	Retrospectivo	Pazienti ricoverati	3769-13.598	Case- match	AKI con necessità di RRT	HR ¼ 3.26, 95% CI 2.73-3.89		HR ¼ 0.95, 95% CI 0.89-1.02	5
Goldberg <i>et al.</i> ⁶¹	Prospettivo	Pazienti con STEMI	1957	RIFLE	17.7	Persistente lieve AKI: HR ¼ 2.3		95% CI 1.4-3.7, P<0.001 Transitoria moderata/severa AKI: HR ¼ 2.0, 95% CI 1.2-3.2, P<0.004 Persistente moderata/severa AKI: HR ¼ 2.7, 95% CI 1.5-4.6, P<0.001	3
Wu <i>et al.</i> ⁶²	Osservazionale	Pazienti con CKD, chirurgici	9425	RIFLE	46.6	HR ¼ 2.62, 95% CI 1.92-3.57, P<0.001			5
Schiffl <i>et al.</i> ⁶³	Prospettivo	Pazienti in UTI	425	AKI con necessità di RRT	100	1-anno 65%, 5-anni 75%, 10-anni 80%			10
Pannu <i>et al.</i> ⁶⁴	Osservazionale	Pazienti ricoverati	190 714	KDIGO	3.7	Non recupero post-AKI HR ¼ 4.13		Non recupero post-AKI HR ¼ 1.26, 95% CI 1.10-1.43	6
Fuchs <i>et al.</i> ⁶⁵	Retrospectivo	Pazienti in UTI	12 399	AKIN	54.3			AKIN 1: HR ¼ 1.26, 95% CI 1.14-1.40, P<0.001 AKIN 2: HR ¼ 1.28, 95% CI 1.11-1.47, P¼ 0.001 AKIN 3: HR ¼ 1.61, 95% CI 1.30-1.99, P<0.001	2
Home <i>et al.</i> ⁶⁶	Prospettivo caso-controllo	Pazienti ricoverati	300	AKIN	50	14% versus 0.7%, P<0.001			
Chawla <i>et al.</i> ²⁴	Retrospectivo	Pazienti ricoverati	36 980	KDIGO	22.8	HR ¼ 2.07, 95% CI 1.99-2.16	AKIMI: HR ¼ 1.24, 95% CI 1.18-1.30	HR ¼ 1.85, 95% CI 1.76-1.94	
Ryden <i>et al.</i> ⁶⁷	Retrospectivo.	Post-cardiochirurgici	29 330	AKIN	13	HR ¼ 6.24 (1.94-20.1)		AKIN 1: 1.34, 95% CI 1.23-1.45 AKIN 2/3: 2.32, 95% CI 2.01-2.68	6
Wu <i>et al.</i> ⁶⁸	Case-control	Pazienti ricoverati	4869-4869	AKI con necessità RRT	50	HR ¼ 1.67, 95% CI 1.36-2.04, P<0.001		HR ¼ 1.67, P<0.001	3
Rimes-Stigare <i>et al.</i> ⁶⁹	Retrospectivo	Pazienti in UTI	97 782	KDIGO	5.4	6.0% versus 0.44%, IRR 7.6%		61.8% versus 39.1%	5

Continua nella pagina seguente

Tabella 1. Segue dalla pagina precedente.

Voce bibliografica	Disegno	Setting	N	Definizione AKI	Incidenza (%)	CKD	CVD	Mortalità	Follow-up, anni
Xu <i>et al.</i> ⁷⁰	Prospettico	Post-cardiochirurgici	3245	KDIGO	39.9	HR ¼ 20.32, 95% CI 1.27-2.37, P<0.001		HR ¼ 1.74, 95% CI 1.27-2.37, P<0.001	2
Hansen <i>et al.</i> ⁷¹	Osservazionale	Post-cardiochirurgici	CI 4.55-97.31, P<0.001 4742 CI 1.11-1.80	KDIGO	30.7		HR 1.41, 95% CI 1.05-1.80	HR ¼ 1.37, 95% CI 1.05-1.80	5
Heung <i>et al.</i> ⁸²	Retrospectivo	Pazienti ricoverati	104 764	KDIGO	16.3	31.8% (AKI) <i>versus</i> 15.5% (no AKI), P ¼ 0.001			1
Gameiro <i>et al.</i> ⁷²	Retrospectivo	Post-chirurgia addominale	390	KDIGO	18.5	47.2% <i>versus</i> 22.0%, HR 1.65, 95% CI 1.02-2.50		44% <i>versus</i> 19.8%; HR ¼ 1.4, 95% CI 1.10-2.00, P ¼ 0.043	4
Soliman <i>et al.</i> ⁷³	Retrospectivo	Pazienti in UTI	2420	RIFLE	34.4			Danno: HR ¼ 1.35, 95% CI 1.10-1.65, P ¼ 0.004 Insufficienza: HR ¼ 1.77, 95% CI 1.37-2.28, P<0.001	1
Parikh <i>et al.</i> ⁷⁴	Prospettico	Post-cardiochirurgici	968	AKIN	36		HR 1.99, 95% CI 1.46-2.71		4
Ferreiro <i>et al.</i> ⁷⁵	Retrospectivo	Post-cardiochirurgici	7075	KDIGO	36.1			Mortalità in 3.5 anni HR ¼ 1.330, 95% CI 1.123-1.750	15
Kofman <i>et al.</i> ⁷⁶	Retrospectivo	Pazienti con STEMI	225	KDIGO	100			AKD: HR ¼ 2.42, 95% CI 1.52-3.92, P<0.001	4
Arias-Cabrales <i>et al.</i> ⁷⁷	Retrospectivo	Pazienti ricoverati	360	ADQI	100	6.5%		CKD: OR ¼ 1.03, 95% CI 1.03-1.06, P<0.05	4
Pourafkari <i>et al.</i> ⁷⁸	Retrospectivo non cardiochirurgici	Post-chirurgici	7564	AKIN	8.5	OR ¼ 34.95, 95% CI 20.88-58.52, P<0.001	OR ¼ 6.37, 95% CI 5.27-7.70, P<0.001	OR ¼ 2.26, 95% CI 1.97-2.60, P<0.001	15
Lee <i>et al.</i> ⁷⁹	Osservazionale	Post-cardiochirurgici	45 108	AKI con necessità di KRT		2.8 HR ¼ 15.59, 95% CI 13.89-18.33	HR ¼ 1.97, 95% CI 1.75-2.23	HR ¼ 2.72, 95% CI 2.44-3.02, P<0.001	3
Mizota <i>et al.</i> ⁸⁰	Retrospectivo	Post-chirurgia addominale	3751	KDIGO	6.9	Transient AKI: OR ¼ 3.87, 95% CI 2.12-7.08, P<0.001 Persistent AKI: OR ¼ 23.70, 9.64-58.22, P<0.001		AKI transitoria: HR ¼ 2.01, 95% CI 1.34-2.93, P ¼ 0.001 AKI persistente: HR ¼ 6.20, 95% CI 3.00-11.43, P<0.001	1

Continua nella pagina seguente

Tabella 1. Segue dalla pagina precedente.

Voce bibliografica	Disegno	Setting	N	Definizione AKI	Incidenza (%)	CKD	CVD	Mortalità	Follow-up, anni
Bhatraju <i>et al.</i> ⁸¹	Prospettico	Pazienti ricoverati	1538	KDIGO	31	HR ¼ 1.52, 95% CI 1.01-2.29, P ¼ 0.04			5
Cameiro <i>et al.</i> ⁸²	Sepsi in UTI	KDIGO	100			HR ¼ 2.87, 95% CI 2.0-4.1, P <0.001		HR ¼ 1.51, 95% CI 1.0-2.2, P ¼ 0.040	5
Coca <i>et al.</i> ³¹	Prospettico	Pazienti diabetici, 34 post-chirurgici, 30 non cardiocirurgici	34 302	AKIN AKIN 2: HR ¼ 1.64, 95% CI 1.43-1.88 AKIN 3: HR ¼ 1.96, 95% CI 1.63-2.37	17.8			AKIN 1: HR ¼ 1.24, 95% CI 1.17-1.31	4
Ortoux <i>et al.</i> ²⁵	Prospettico	Pazienti in UTI, 232 con AKI supporto aminico ventilazione meccanica	232	KDIGO	100	Pazienti con AKD: - Entro i primi 6 mesi: HR 29.2 (95% CI 8.5-100.7), P <0.001 - Dopo 6 mesi: HR 2.2 (95% CI 0.6-7.9; P=0.21; n=172 pazienti) - follow-up a 1 anno: 17% (95% CI 12- 21) - follow-up a 5 anni: 30% (95% CI 24-36)			5
Nishimoto <i>et al.</i> ⁵⁴	Retrospektivo	Post-chirurgici non cardiocirurgici	5272	KDIGO	6	CKD: [HR] 1.73 [95% (CI) 1.06- 2.84] Riduzione della eGFR ≥30% [HR 2.41 (95% CI 1.51- 3.84)]			5

AKI, danno renale acuto (*acute kidney injury*); AKD, malattia renale acuta (*acute kidney disease*); UTI, unità di terapia intensiva; KRT, terapia sostitutiva della funzione renale (*kidney replacement therapy*); CKD, malattia renale cronica (*chronic kidney disease*); CVD, malattia cardiovascolare (*cardio-vascular disease*); STEMI, infarto miocardico acuto con ST soprasollevato (*ST elevation myocardial infarction*).

Criteria e strumenti di ricerca

Abbiamo condotto un'analisi della letteratura a Maggio 2023, usando nel motore di ricerca PubMed i termini "AKI" o "Acute Kidney injury" associati alle seguenti parole-chiave: i) "prognosis"; ii) "mortality, long-term outcomes"; iii) "necroinflammation, nephron loss"; iv) "CKD transition". Abbiamo raccolto gli articoli pubblicati tra il 2012 e il 2022. Gli articoli inclusi erano pubblicati in inglese, riguardavano pazienti adulti, che riportavano come AKI "outcomes" la mortalità, la progressione verso CKD, dipendenza dalla dialisi ed eventi cardiovascolari.

L'evoluzione da danno renale acuto a malattia renale cronica: la risposta è nella morte cellulare

Modalità di morte cellulare, focus sul rene e sulla necroptosi

Come già anticipato, i fattori patogenetici dell'AKI, spesso coesistenti, possono coinvolgere danno tissutale da tossici endogeni ed esogeni (e.g. mioglobina, ateroemboli di colesterolo, farmaci), meccanismi di ischemia/ipossia favoriti da sindrome da bassa portata o stato di congestione, e alterazioni infiammatorie scatenate dalla risposta ad agenti esterni o interni (microrganismi, cellule immunitarie o anticorpi, ma anche frammenti del complemento, interleuchine, chemochine).⁶² Già nelle prime ore dall'esordio dell'AKI si avviano molteplici stimoli riparativi, mediati da citochine infiammatorie prodotte da macrofagi residenti e miofibroblasti. Il danno a livello delle cellule del tubulo prossimale raggiunge il massimo a 48 h dall'insulto, seguito poi da meccanismi riparativi la cui regolazione e le cui vie non sono ancora del tutto chiare. Secondo alcune recenti evidenze, la proliferazione delle cellule tubulari residenti permette in alcuni casi la sostituzione delle cellule epiteliali tubulari danneggiate.^{63,64} Altri report sottolineano invece come le cellule sopravvissute vadano incontro a de-differenziazione, riacquistando capacità riparativa con cui ricostruiscono il tubulo danneggiato, perdendo l'espressione delle cadherine e acquisendo markers come la vimentina e Kim-1 (*Kidney-injury molecule-1*).⁶⁵

A partire dal danno acuto a livello delle cellule tubulari si innescherebbe il processo di transizione dall'AKI alla CKD che appare mediato dall'interazione tra cellule epiteliali tubulari, cellule endoteliali, periciti, cellule dell'infiammazione e miofibroblasti.⁶⁴ Tra i complessi meccanismi cellulari implicati nella transizione sono stati approfonditi l'arresto del ciclo cellulare con la morte cellulare (apoptosi, necroptosi e ferroptosi), il danno ischemico, l'attivazione del sistema Re-

nina Angiotensina Aldosterone (RAAs), il danno endoteliale, nonché le regolazioni epigenetiche.⁶⁶

Nel parenchima renale, in particolare a livello delle cellule epiteliali del tubulo prossimale, l'insulto ischemico o il danno cellulare determinato dalle sostanze nefrotossiche comportano uno stato ipossico con conseguente disfunzione mitocondriale e alterazione della fosforilazione ossidativa, implicando la riprogrammazione metabolica cellulare a favore della glicolisi rispetto alla beta-ossidazione degli acidi grassi.⁶⁷ Mentre in un primo momento questo meccanismo risulta essere protettivo per garantire la produzione di substrati energetici come l'ATP,⁶⁸ successivamente il cambiamento metabolico si traduce in una risposta maladattativa, causando l'accumulo di lipidi all'interno delle cellule, disfunzione mitocondriale e morte cellulare.⁶⁶ Infatti, l'accumulo di lipidi nelle cellule favorisce liberazione di radicali liberi e contribuisce ad un danno irreversibile e alla morte cellulare. Analogamente, la disfunzione mitocondriale comporta l'alterata biosintesi mitocondriale, la perdita della dinamicità metabolica e della fosforilazione ossidativa fino alla fissione e fusione mitocondriale con ulteriore produzione dei radicali liberi dell'ossigeno. Mentre i mitocondri disfunzionanti vengono fisiologicamente rimossi tramite mitofagia, al fine di proteggere la cellula da mitocondri danneggiati e dallo stress ossidativo, nelle cellule tubulari renali in corso di danno acuto, il processo di degradazione sembra essere inibito favorendo in ultima analisi meccanismi di morte cellulare.^{65,69} La morte cellulare risulta uno snodo chiave per il processo di transizione da AKI a CKD: infatti, mentre l'apoptosi è una tipologia di morte cellulare fisiologica e silente dal punto di vista immunitario, la necroptosi, che si verifica in corso di AKI attraverso una massiva attivazione infiammatoria con liberazione di molecole associate al danno cellulare e molecole infiammatorie con attivazione del sistema immunitario.⁶³ L'esposizione di queste sostanze attiva le cellule dendritiche residenti con stimolazione dei linfociti T citotossici CD8 e innesco di un circuito vizioso tra necrosi e infiammazione, denominato, "necroinfiammazione", che si complica con la trans-differenziazione di cellule come i periciti e i miofibroblasti, e produzione di collagene.⁶³ Da tale attivazione si ha la formazione di 'nicchie fibrogeniche', caratterizzate da un microambiente che favorisce la trans-differenziazione di cellule miofibroblastiche in fibroblasti e la deposizione di collagene.⁶⁴

Un altro meccanismo di morte cellulare che si instaura in corso di AKI è la ferroptosi. In questo processo la perossidazione lipidica crea un microambiente a livello della lamina basale dei tubuli che paralizza la risposta adattativa del sistema immunitario, bloccando lo stimolo alla proliferazione miofibroblastica.^{63,64} Alcuni studi di medicina sperimentale hanno evidenziato come la ferroptosi costituisca anche un meccanismo di propagazione della

morte cellulare.⁶³ Infatti, in corso di ischemia o sepsi, l'espansione dell'area necrotica avviene tramite la diffusione della capacità ossidoriduttiva intracellulare (concentrazione di NADPH) mediata dalle giunzioni intercellulari. Se la capacità ossidoriduttiva si riduce nella cellula biologicamente inattiva, si innesca un gradiente di NADPH che rende la cellula vicinore a rischio di ferroptosi.⁶³ Inoltre, già nella fase precoce dei processi riparativi dopo AKI, si instaurano delle alterazioni epigenetiche che inducono a modificazioni fenotipiche dinamiche delle cellule tubulari. Queste alterazioni epigenetiche possono essere mantenute in modo maladattativo nella memoria cellulare e attivare o inibire l'espressione di geni che promuovono la fibrosi tubulo-interstiziale durante la fase cronica. Dunque, si formano dei clusters di cellule con queste alterazioni fenotipiche pro-fibrogeniche che sono indice di fallimento dei processi riparativi perché guidate da una memoria maladattativa.^{64,68}

Perdita dei nefroni residui e progressione nella malattia renale cronica

La necrosi tubulare acuta risulta un processo reversibile in alcuni pazienti, ma non in altri. Inoltre, come accennato sopra, anche nei pazienti che recuperano la funzione renale si instaurano delle modifiche epigenetiche nelle cellule che possono comunque entrare in gioco nel momento in cui vi sia una ricorrenza del danno o altre condizioni favorevoli alla progressione.⁶⁸ Non sono disponibili evidenze definitive che spieghino quali fattori condizionino il decorso dell'AKI dalla risposta riparativa a quella maladattativa. Ciononostante, sulla base dei potenziali effetti sulla proliferazione dei miofibroblasti, si può ipotizzare che la necroptosi possa essere alla base della risposta pro-fibrotica maladattativa e del quadro clinico di fibrosi interstiziale e atrofia tubulare.^{63,67} Al contrario, l'inibizione della risposta cellulo-mediata da parte della ferroptosi, unitamente alla capacità di neutrofili e macrofagi di resistere alla perossidazione lipidica e rimuovere le cellule danneggiate, consentirebbe la rigenerazione delle cellule tubulari necrotiche.^{63,67}

In conclusione, la morte cellulare e la risposta maladattativa pro-infiammatoria e pro-fibrotica portano ad una perdita di cellule tubulari e di conseguenza di nefroni funzionanti, che clinicamente si manifesta con una progressiva riduzione del filtrato glomerulare.

Fattori di rischio per la progressione da danno acuto a malattia cronica, prevenzione e monitoraggio

Fattori anamnestici di rischio: casi particolari

I fattori di rischio per la progressione da AKI a CKD comprendono: l'età anagrafica, la funzione re-

nale basale, la durata dell'AKI e il suo stadio di gravità.^{18,70} Inoltre, un danno renale severo e ricorrente riduce la riserva funzionale e alimenta un quadro infiammatorio che esita in una risposta maladattativa, caratterizzata da cambiamenti strutturali che sono dettati da una complessa interazione tra le cellule tubulari danneggiate, le cellule endoteliali, il sistema RAAs e il sistema immunitario. La persistenza dell'infiammazione e dell'attivazione di RAAs sono ormai ritenuti meccanismi cruciali per la transizione dell'AKI a CKD.^{18,70}

Tra i meccanismi patogenetici che sembrano alla base della progressione della CKD dopo l'episodio di AKI, si annoverano: la perdita dei nefroni con l'ipertrofia dei nefroni residui che a sua volta induce un ulteriore danno tubulo interstiziale e perdita di nefroni; l'infiltrazione interstiziale e l'attivazione di cellule dell'immunità; perdita dei capillari tubulari con conseguente ipossia cronica; il danneggiamento delle cellule tubulari renali che possono adottare un profilo pro-fibrotico. A questi consegue lo stimolo immunitario maladattativo che promuove l'attivazione e la crescita dei fibroblasti con deposizione di matrice extracellulare e conseguente fibrosi.^{71,72}

Nell'identificazione delle condizioni cliniche proposte per delineare i modelli predisponenti lo sviluppo di CKD in pazienti con AKI, il primo modello in cui risulta centrale la presenza di fattori di rischio condivisi da AKI e CKD, include ad esempio i soggetti prematuri con basso peso corporeo alla nascita, considerati ad elevato rischio di progressione del danno renale a causa della limitata riserva nefronica di base.⁷³ Infatti, è stato calcolato come soggetti con basso peso alla nascita (1.5-2.5 Kg) abbiano un aumento del rischio di sviluppare CKD del 70% rispetto a bambini che nascono a peso normale.^{73,74} Allo stesso modo, un peso alla nascita <1.5 kg è un fattore di rischio significativo di AKI, a causa di un ridotto numero di nefroni nell'ultima settimana di gestazione, che predispone a iperfiltrazione dei nefroni residui con conseguente rapida progressione a CKD.^{73,74}

Il secondo modello invece, clinicamente più rappresentato, comprende quei soggetti con nefropatia e CKD ad elevato rischio di AKI proprio in virtù della loro compromissione renale basale.^{56,70} Il terzo modello riguarda invece le forme acute ricorrenti di AKI lievi-moderate, spesso misconosciute, che conducono in modo silente allo sviluppo di nefropatia cronica. Tale condizione rispecchia ad esempio la principale patogenesi proposta alla base della nefropatia mesoamericana, una forma di insufficienza renale progressiva che colpisce, prettamente in alcune selezionate aree geografiche, soggetti che lavorano in condizioni estreme in termini di temperatura e sforzi lavorativi.^{75,76} Pur trattandosi di una forma cronica di nefropatia, infatti, nello sviluppo di questa condizione sono

ormai riconosciuti come determinanti gli episodi di AKI ricorrente associata al calore estremo, disidratazione, esposizione a tossici ambientali e infezioni.⁷⁵ Questo modello di nefropatia occupazionale può anche essere traslato alla condizione degli atleti che praticano sport estremi: in entrambi i casi, infatti, la disidratazione causata dall'incremento della perspiratio insensibilis, in assenza di apporti idrici adeguati, favorisce lo sviluppo di AKI, che può non essere clinicamente rilevata.⁷⁵ Negli studi condotti nell'area mesoamericana, i ricercatori hanno arruolato soggetti giovani (per lo più lavoratori delle piantagioni di canne da zucchero) ed impostato un follow-up la cui data di inizio è definita dal primo episodio di AKI, fino alla fine della stagione lavorativa. Molti pazienti dopo un anno perdevano circa il 30% del filtrato glomerulare, anche partendo da una condizione di normofunzione renale. Tali risultati confermano il ruolo potenziale dell'AKI, anche clinicamente silente, di favorire lo sviluppo di AKD e CKD.⁷⁵

Tuttavia, al di là dei contesti specifici, in una visione globale del processo patogenetico risulta ormai chiaro come non vi sia un unico modello che sia in grado da solo di spiegare il meccanismo di progressione tra AKI e CKD, che viene piuttosto interpretato sulla base di una complessa interazione tra diversi fattori predisponenti.

Follow-up post-acute kidney injury: prospettive e aspettative

Individuazione di un possibile percorso per il paziente *post-acute kidney injury*

Una chiave da cui partire per tentare di ridurre il rischio di progressione da AKI a CKD include l'identificazione del paziente a rischio e il suo follow-up. Fattori utili per l'identificazione del paziente a rischio di progressione includono: la mancata remissione del danno renale acuto nei primi 10 giorni dall'esordio, il grado di severità dell'AKI, la necessità di intraprendere KRT, l'incompleto recupero della funzione renale al momento della dimissione, l'età avanzata, e la presenza di albuminuria.²⁵ Al fine di individuare i pazienti a rischio per ESKD, uno studio condotto su un registro di pazienti post-chirurgici ha riscontrato che nei pazienti con AKI post-chirurgica una riduzione del 30% del eGFR calcolato a 30, 60, 90 giorni dalla dimissione comportava un rischio aumentato di progressione verso la ESKD.⁷⁷ Tuttavia, questo risultato è stato recentemente ridimensionato da uno studio di coorte retrospettivo che ha arruolato pazienti candidati a chirurgia maggiore non cardiocirurgica.³⁰ Infatti, si è riscontrato che a 3 mesi dalla dimissione, nei pazienti con AKI post-chirurgica, non affetti da CKD sia al momento del ricovero che al follow-up dei tre mesi dalla dimissione, l'eGFR risul-

tava normale o addirittura aumentato. Mentre il rischio a distanza di anni di CKD e ESKD era maggiore per i pazienti con episodio di AKI.³⁰ Tale risultato potrebbe essere spiegato dallo stato nutrizionale carente e dalla perdita di massa muscolare che caratterizza la fase acuta di malattia, lo stato post-operatorio o le alterazioni metaboliche del paziente critico in UTI che rendono la valutazione della creatinina sierica e il calcolo del GFR predittori poco attendibili.^{25,30} A tal proposito, i risultati concordano con uno studio prospettico di coorte che, in considerazione della recente ridefinizione di AKD in termini di mancata ripresa della funzione renale dopo 7 giorni dall'esordio di AKI,²⁵ sottolinea come l'AKD possa avere non tanto un significato in sé ma essere segno precoce di mancata ripresa e quindi di sviluppo di CKD.^{25,60} Questo studio rivela come l'AKD si correli direttamente con lo sviluppo di CKD, in particolare nei primi sei mesi dallo sviluppo di AKI. Al contrario sembrerebbe che oltre quest'arco temporale, la relazione causale si perda e divengano più rilevanti altri fattori di rischio. In particolare, nei pazienti che non hanno sviluppato CKD a tre mesi, l'ipertensione arteriosa sembra strettamente correlata alla progressione a CKD. In conclusione, l'identificazione del paziente a rischio non può avvenire esclusivamente attraverso la presenza o meno di AKD secondo la definizione della letteratura, ma piuttosto valutando la ripresa funzionale immediata o tardiva e la presenza di fattori predisponenti.³⁰

In questo senso prevedere un programma di monitoraggio nefrologico post-AKI sarebbe auspicabile, non solo per la sensibilizzazione del paziente al problema, ma anche, più praticamente, per rilevare tempestivamente la presenza di fattori contribuenti la progressione del danno renale, quali la presenza di proteinuria, ipertensione arteriosa, disfunzione cardiaca e malattie cardiovascolari.^{25,57,78}

Vecchi e nuovi approcci terapeutici

Da alcune recenti evidenze è emerso il ruolo potenziale di alcuni farmaci nel rallentare e prevenire la progressione tra AKI e CKD. Tra questi ve ne sono alcuni specifici che hanno come target le cellule tubulari renali e in particolare i mitocondri, sulle quali agirebbero modulando la disfunzione mitocondriale e il conseguente alterato metabolismo energetico.⁶⁶ Il MitoQ or SS-13 (mitochondrial-target antioxidants) agirebbe riducendo la produzione di radicali liberi dell'ossigeno, la rapamicina o BBR incrementando la mitofagia, il reveratrol (attivatore di SIRT1) o l'attivatore della chinasi dell'AMP (AICAR) aumentando la biosintesi mitocondriale, il mdivi-1 inibendo la fissione mitocondriale, il 2-DG o shikonin (inibitore di PKM2) riducendo la glicolisi a favore di altre vie metaboliche e infine farmaci come fibrati (agonisti dei PPAR α), resveratrol or AICAR che incrementano la beta-ossidazione degli acidi grassi.⁶⁶

Vi sono anche farmaci, già a disposizione, come gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEi) o i bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB), la cui azione sarebbe centrale per ridurre i fenomeni profibrotici stimolati dall'iperattivazione del RAAS. Il loro effetto benefico renale è stato recentemente valutato da uno studio condotto su pazienti critici ai quali, dopo la dimissione dall'UTI, veniva prescritto l'ACEi o l'ARB; non sorprendentemente, i risultati confermavano che l'utilizzo di questi farmaci si correlava a una migliore prognosi renale a un anno dalla dimissione.⁷⁸ Come è noto infatti, questi farmaci riducono l'iperfiltrazione glomerulare sui nefroni residui, con un effetto protettivo a lungo termine, un impatto positivo sulla sopravvivenza e sulla riduzione del rischio cardiovascolare.⁷⁸

Più recentemente, le glifozine, farmaci che inibiscono il canale co-trasportatore di sodio-glucosio 2 a livello del tubulo prossimale, sembrano avere un ruolo sull'autoregolazione renale e sul metabolismo cellulare esplicando un effetto nefroprotettivo e cardioprotettivo. A livello renale riducono l'iperfiltrazione, innescando il feedback tubulo-glomerulare. Infatti, per l'aumento del carico di sodio cloruro che giunge alla macula densa si ottiene la vasocostrizione della arteriola afferente. In seconda istanza, a livello del tubulo prossimale riducono il consumo di ossigeno da parte del metabolismo energetico consentendo una migliore ossigenazione della corticale e riducendo il rischio di ipossia e fibrosi.^{79,80} A conferma di tali meccanismi, ampi trials multicentrici hanno confermato come le glifozine non solo rallentino la progressione della CKD, ma riducano del 30% il rischio di avere episodi di AKI.⁸¹ A tal proposito, non è ancora del tutto chiaro il meccanismo attraverso il quale le glifozine preven- gano l'AKI, ma è stato ipotizzato che uno dei meccanismi possa essere la riduzione del consumo di ossigeno a livello tubulare prossimale e l'ottimizzazione della distribuzione intrarenale dell'O₂.⁸⁰ Inoltre, le glifozine determinano il miglioramento dell'emodinamica intrarenale, riduzione dei valori pressori sistemici, probabilmente grazie al ristabilirsi a livello cardiaco e renale della flessibilità metabolica, ovvero della risposta adattativa della cellula ai diversi substrati metabolici.

Bibliografia

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012;1-138.
2. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet* 2012;380:756-66.
3. Lewington AJ, Cerdá J, Mehta Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int* 2013;84:457-67.
4. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:241-57.
5. Fujii T, Uchino S, Takinami M, et al. Validation of the kidney disease improving global outcomes criteria for AKI and comparison of three criteria in hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:848-85.
6. Martin RK. Acute kidney injury: advances in definition, pathophysiology, and diagnosis. *AACN Adv Crit Care* 2010; 21:350-6 (Lewington AJ, Cerdá J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int* 2013;84:457-67.
7. Nates JL, Nunnally M, Kleinpell R, et al. ICU admission, discharge, and triage guidelines: a framework to enhance clinical operations, development of institutional policies, and further research. *Crit Care Med* 2016;44: 1553-602.
8. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2012;81:442-8.
9. See EJ, Toussaint ND, Bailey M, et al. Risk factors for major adverse kidney events in the first year after acute kidney injury. *Clin Kidney J* 2019;14:556-63.
10. Hamroun A, Frimat L, Laville M, et al. Chronic Kidney Disease-Renal Epidemiology and Information Network (CKD-REIN) study group. New insights into acute-on-chronic kidney disease in nephrology patients: the CKD-REIN study. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37: 1700-9.
11. Siew ED, Abdel-Kader K, Perkins AM, et al. Timing of Recovery From Moderate to Severe AKI and the Risk for Future Loss of Kidney Function. *Am J Kidney Dis* 2020;75:204-13.
12. Silver SA, Harel Z, McArthur E, et al. 30-Day Readmissions After an Acute Kidney Injury Hospitalization. *Am J Med* 2017;130:163-72.
13. Odutayo A, Wong CX, Farkouh M, et al. AKI and Long-Term Risk for Cardiovascular Events and Mortality. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:377-87.
14. Chawla LS, Amdur RL, Shaw AD, et al. Association between AKI and long-term renal and cardiovascular outcomes in United States veterans. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:448-56.
15. Omotoso BA, Abdel-Rahman EM, Xin W, et al. Acute kidney injury (AKI) outcome, a predictor of long-term major adverse cardiovascular events (MACE). *Clin Nephrol* 2016;85:1-11.
16. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Changes in the incidence and outcome for early acute kidney injury in a cohort of Australian intensive care units. *Crit Care* 2007;11:R68.
17. Liu KD, Goldstein SL, Vijayan A, et al. AKI!Now Initiative: Recommendations for Awareness, Recognition, and Management of AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020; 15:1838.
18. Gameiro J, Marques F, Lopes JA. Long-term consequences of acute kidney injury: a narrative review. *Clin Kidney J* 2020;14:789-804.
19. Liu KD, Yang J, Tan TC, et al. Risk Factors for Recurrent Acute Kidney Injury in a Large Population-Based Cohort. *Am J Kidney Dis* 2019;73:163-73.
20. Thakar CV, Christianson A, Himmelfarb J, et al. Acute kidney injury episodes and chronic kidney disease risk

- in diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2567-72.
21. Horkan CM, Purtle SW, Mendu ML, et al. The association of acute kidney injury in the critically ill and postdischarge outcomes: a cohort study*. *Crit Care Med* 2015;43:354-64.
 22. Walther CP, Winkelmayer WC, Deswal A, et al. Readmissions after Acute Kidney Injury during Left Ventricular Assist Device Implantation Hospitalization. *Am J Nephrol* 2020;51:172-81.
 23. Silver SA, Harel Z, McArthur E, et al. Causes of Death after a Hospitalization with AKI. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:1001-10.
 24. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, et al. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* 2014;371:58-66.
 25. Orieux A, Prezelin-Reydit M, Prevel R, et al. Clinical trajectories and impact of acute kidney disease after acute kidney injury in the intensive care unit: a 5-year single-centre cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2023;38:167-76.
 26. Vijayan A, Abdel-Rahman EM, Liu KD, et al. Recovery after Critical Illness and Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16:1601-9.
 27. Su CC, Chen JY, Chen SY, et al. Outcomes associated with acute kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2023;55:101760.
 28. James MT, Bhatt M, Pannu N, et al. Long-term outcomes of acute kidney injury and strategies for improved care. *Nat Rev Nephrol* 2020;16:193-205.
 29. Venkatachalam MA, Griffin KA, Lan R, et al. Acute kidney injury: a springboard for progression in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010;298:1078-94.
 30. Nishimoto M, Murashima M, Kokubu M, et al. Kidney function at 3 months after acute kidney injury is an unreliable indicator of subsequent kidney dysfunction: the NARA-AKI Cohort Study. *Nephrol Dial Transplant* 2023;38:664-70.
 31. Wald R. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA* 2009;302:1179.
 32. Goldberg A, Kogan E, Hammerman H, et al. The impact of transient and persistent acute kidney injury on long-term outcomes after acute myocardial infarction. *Kidney Int* 2009;76:900-6.
 33. Wu VC, Huang TM, Lai CF, et al. Acute-on-chronic kidney injury at hospital discharge is associated with long-term dialysis and mortality. *Kidney Int* 2011;80:1222-30.
 34. Schiff H, Lang SM, Fischer R. Long-term outcomes of survivors of ICU acute kidney injury requiring renal replacement therapy: a 10-year prospective cohort study. *Clin Kidney J* 2012;5:297-302.
 35. Pannu N, James M, Hemmelgarn B, et al. Association between AKI, recovery of renal function, and long-term outcomes after hospital discharge. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:194-202.
 36. Fuchs L, Lee J, Novack V, et al. Severity of acute kidney injury and two-year outcomes in critically ill patients. *Chest* 2013;144:866-75.
 37. Horne KL, Packington R, Monaghan J, et al. The effects of acute kidney injury on long-term renal function and proteinuria in a general hospitalised population. *Nephron Clin Pract* 2014;128:192-200.
 38. Ryde'n L, Sartipy U, Evans M, et al. Acute kidney injury after coronary artery bypass grafting and long-term risk of end-stage renal disease. *Circulation* 2014;130:2005-11.
 39. Wu VC, Wu CH, Huang TM, et al. Long-term risk of coronary events after AKI. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:595-605.
 40. Rimes-Stigare C, Frumento P, Bottai M, et al. Evolution of chronic renal impairment and long-term mortality after de novo acute kidney injury in the critically ill; a Swedish multi-center cohort study. *Crit Care* 2015; 19:221.
 41. Xu JR, Zhu JM, Jiang J, et al. Risk factors for long-term mortality and progressive chronic kidney disease associated with acute kidney injury after cardiac surgery. *Medicine* 2015;94:e2025.
 42. Hansen MK, Gammelager H, Jacobsen CJ, et al. Acute kidney injury and long-term risk of cardiovascular events after cardiac surgery: a population-based cohort study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;29:617-25.
 43. Gameiro J, Neves JB, Rodrigues N, et al. Acute kidney injury, long-term renal function and mortality in patients undergoing major abdominal surgery: a cohort analysis *Clin Kidney J* 2016;9:192-200.
 44. Soliman IW, Frencken JF, Peelen LM, et al. The predictive value of early acute kidney injury for long-term survival and quality of life of critically ill patients. *Crit Care* 2016;20:242.
 45. Parikh CR, Puthumana J, Shlipak MG, et al. Relationship of kidney injury biomarkers with long-term cardiovascular outcomes after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:3699-707.
 46. Ferreira A, Lombardi R. Acute kidney injury after cardiac surgery is associated with mid-term but not long-term mortality: a cohort-based study. *PLoS One* 2017; 12:e0181158.
 47. Kofman N, Margolis G, Gal-Oz A, et al. Long-term renal outcomes and mortality following renal injury among myocardial infarction patients treated by primary percutaneous intervention. *Coron Artery Dis* 2019;30:87-92.
 48. Arias-Cabrales C, Rodríguez E, Bermejo S, et al. Short- and long-term outcomes after non-severe acute kidney injury. *Clin Exp Nephrol* 2018;22:61-7.
 49. Pourafkari L, Arora P, Porhomayon J, et al. Acute kidney injury after non-cardiovascular surgery: risk factors and impact on development of chronic kidney disease and long-term mortality. *Curr Med Res Opin* 2018;34:1829-37.
 50. Lee S, Park S, Kang MW, et al. Post discharge long-term cardiovascular outcomes of intensive care unit survivors who developed dialysis-requiring acute kidney injury after cardiac surgery. *J Crit Care* 2019;50:92-8.
 51. Mizota T, Dong L, Takeda C, et al. Transient acute kidney injury after major abdominal surgery increases chronic kidney disease risk and 1-year mortality. *J Crit Care* 2019;50:17-22.
 52. Bhatraju PK, Zelnick LR, Chinchilli VM, et al. Association between early recovery of kidney function after acute kidney injury and long-term clinical outcomes. *JAMA Netw Open* 2020;3:e202682.
 53. Gameiro J, Duarte I, Marques F, et al. Transient and

- persistent AKI and outcomes in patients undergoing major abdominal surgery. *Nephron* 2020;144:236-44.
54. Siew ED, Parr SK, Abdel-Kader K, et al., Predictors of Recurrent AKI. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:1190-200.
 55. Fu Y, Tang C, Cai J, et al. Rodent models of AKI-CKD transition. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018;315:1098-106.
 56. Rifkin DE, Coca SG, Kalantar-Zadeh K. Does AKI truly lead to CKD? *J Am Soc Nephrol* 2012;23:979-84.
 57. Silver SA, Adhikari NK, Jeyakumar N, et al. Association of an Acute Kidney Injury Follow-up Clinic With Patient Outcomes and Care Processes: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2023;81:554-63.
 58. Macedo E, Mehta RL. Targeting recovery from acute kidney injury: incidence and prevalence of recovery. *Nephron Clin Pract* 2014;127:4-9.
 59. Duff S, Murray PT. Defining Early Recovery of Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:1358-60.
 60. Lameire NH, Levin A, Kellum JA, et al. Conference Participants. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int* 2021;100:516-26.
 61. Kellum JA, Sileanu FE, Bihorac A, et al. Recovery after Acute Kidney Injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:784-91.
 62. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, et al. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7:52.
 63. Maremonti F, Meyer C, Linkermann A. Mechanisms and Models of Kidney Tubular Necrosis and Nephron Loss. *J Am Soc Nephrol* 2022;33:472-86.
 64. Tanemoto F, Nangaku M, Mimura I. Epigenetic memory contributing to the pathogenesis of AKI-to-CKD transition. *Front Mol Biosci* 2022;9:1003227.
 65. Little MH, Humphreys BD. Regrow or Repair: An Update on Potential Regenerative Therapies for the Kidney. *J Am Soc Nephrol* 2022;33:15-32.
 66. Zhu Z, Hu J, Chen Z, et al. Transition of acute kidney injury to chronic kidney disease: role of metabolic reprogramming. *Metabolism* 2022;131:155194.
 67. Kurzhausen JT, Dellepiane S, Cantaluppi V, et al. AKI: an increasingly recognized risk factor for CKD development and progression. *J Nephrol* 2020;33:1171-87.
 68. Li Z, Li N. Epigenetic modification drives acute kidney injury-to-chronic kidney disease progression. *Nephron* 2021;145:737-47.
 69. Jiang M, Bai M, Lei J, et al. Mitochondrial dysfunction and the AKI-to-CKD transition. *Am J Physiol Renal Physiol* 2020;319:F1105-F1116.
 70. Venkatachalam MA, Weinberg JM, Kriz W, et al. Failed tubule recovery, AKI-CKD transition, and kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1765-76.
 71. Yang L. How Acute Kidney Injury Contributes to Renal Fibrosis. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1165:117-42.
 72. Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int* 2012;82:516-24.
 73. White SL, Perkovic V, Cass A, et al. Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies. *Am J Kidney Dis* 2009;54:248-61.
 74. Viswanathan S, Manyam B, Azhibekov T, et al. Risk factors associated with acute kidney injury in extremely low birth weight (ELBW) infants. *Pediatr Nephrol* 2012;27:303-11.
 75. Kupferman J, Ramírez-Rubio O, Amador JJ, et al. Acute Kidney Injury in Sugarcane Workers at Risk for Mesoamerican Nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2018;72:475-82.
 76. Glaser J, Lemery J, Rajagopalan B, et al. Climate Change and the Emergent Epidemic of CKD from Heat Stress in Rural Communities: The Case for Heat Stress Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1472-83.
 77. Grams ME, Sang Y, Coresh J, Ballew SH. Candidate Surrogate End Points for ESRD after AKI. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:2851-9.
 78. Gayat E, Hollinger A, Cariou A, et al. FROG-ICU investigators. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors or receptor blockers on post-ICU discharge outcome in patients with acute kidney injury. *Intensive Care Med* 2018;44:598-605.
 79. Hasegawa S, Nangaku M. SGLT2 inhibition in chronic kidney disease: a preventive strategy against acute kidney injury at the same time? *Kidney Int* 2022;101:20-2.
 80. Palmer BF, Clegg DJ. Kidney-Protective Effects of SGLT2 Inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023;18:279-89.
 81. Heerspink HJL, Cherney D, Postmus D, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. A pre-specified analysis of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial on the incidence of abrupt declines in kidney function. *Kidney Int* 2022;101:174-84.

Le frontiere del trattamento dell'iperpotassiemia

Andrea Montagnani, Michele Caselli, Silvia Cappelli

UOC Medicina Interna, Dipartimento di Medicina Interna, delle Specialistiche e Riabilitazione, Ospedale Misericordia, Grosseto, Italia

Abstract

L'iperpotassiemia (iperK) è di maggiore riscontro nei pazienti con scompenso cardiaco, insufficienza renale cronica e diabete mellito, soprattutto se in terapia con gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAASi), i beta-bloccanti e gli antialdosteronici. L'iperK in questi pazienti spesso determina una maggiore ospedalizzazione e mortalità, oltre alla sospensione o riduzione del trattamento con i RAASi peggiorando ancor più la loro sopravvivenza. Fino ad oggi, per ridurre la potassiemia sono stati utilizzati resine a base di polistirene, purtroppo con effetti collaterali significativi e con scarsa compliance al paziente. Recentemente, due nuovi chelanti, il Patiromer e Ciclosilicato di sodio e zirconio hanno dimostrato un'ottima efficacia nel ridurre i livelli sierici di K^+ e un buon profilo di sicurezza. Questo ha indotto la comunità scientifica a rivedere le linee guida inserendo il loro impiego nella gestione della potassiemia, in particolare nei pazienti affetti da scompenso cardiaco e/o insufficienza renale cronica.

Corrispondente: Andrea Montagnani, UOC Medicina Interna Dipartimento di Medicina Interna, delle Specialistiche e Riabilitazione, Ospedale Misericordia, Grosseto, Italia.
E-mail: andrea.montagnani@uslusted.toscana.it

Parole chiave: iperpotassiemia, scompenso cardiaco, insufficienza renale cronica, chelanti del potassio.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano di non avere potenziali conflitti di interesse.

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2023
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2023; 11(3):e7

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

Lo scopo del presente lavoro è quello di fare una sintesi di quanto c'è di nuovo sulla gestione dell'iperpotassiemia nei pazienti che presentano comorbilità di tipo internistico alla luce dei nuovi chelanti del potassio.

Introduzione

L'iperpotassiemia (iperK), definita da valori di K^+ maggiori o uguali a 5.0 mEq/L (mEq/L) è un riscontro non raro nella pratica clinica e per valori particolarmente elevati (>5.5 mEq/L) le conseguenze sono potenzialmente molto severe. Riguardo la definizione di iperK non esiste un consenso internazionale unanime, bensì differenze tra le varie linee guida delle società scientifiche più importanti. La Società Europea di Cardiologia definisce iperK lieve il riscontrano di livelli sierici di K^+ superiori a 5.0 mEq/L ed è quella che maggiormente viene utilizzata, mentre i nefrologi americani utilizzano la soglia di 5.5 mEq/L. Altrettanto discordante è la definizione di iperK severa passando dal 6.0 mEq/L dei cardiologi europei fino al 7.0 dei nefrologi americani (Figura 1).¹⁻⁴ A seconda della definizione utilizzata la prevalenza dell'iperK varia dal 2-3% nella popolazione generale e dall'1 al 10% nei pazienti ospedalizzati.⁵ La prevalenza di iperK aumenta con l'età, con la riduzione della funzione renale, con il diabete o lo scompenso cardiaco (SC), in particolare si associa con l'uso degli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAASi).^{1,6-7} In queste popolazioni di pazienti il rischio di iperK è particolarmente elevato con una prevalenza che sale fino al 40-50%.⁸

Studi italiani e del nord Europa hanno osservato che soggetti affetti da SC e insufficienza renale cronica (IRC) vanno incontro ad episodi ricorrenti di iperK con un intervallo di tempo sempre più breve tra gli episodi successivi.⁹⁻¹¹ Questo dato assume particolare importanza in quanto il rapporto tra iperK e mortalità è stretto ed è descritto da una curva ad U con valori particolarmente elevati di mortalità per valori di K^+ marcatamente ridotti o aumentati. In particolare, la mortalità risulterebbe significativamente aumentata ad ogni variazione di 0.1 mEq/l di potassiemia per range <4.0 mEq/l e >5.0 mEq/l. Questo rapporto risulterebbe ancor più marcato nei pazienti con diabete, IRC o SC fino a diventare mas-

simo nei pazienti che presentano tutte queste patologie associate (Figura 2).¹² Inoltre, l'iperK determina un aumento delle ospedalizzazioni dei pazienti con SC e/o IRC ed un incremento degli eventi cardiovascolari nei pazienti con IRC.¹³

Questi eventi associati all'iperK possono incidere anche significativamente sui costi sanitari, come riportato da uno studio italiano, che ha dimostrato come mantenendo la potassiemia nel range di normalità nei pazienti con IRC si possa avere un ritardato inizio del trattamento dialitico di ben due anni ed allo stesso momento un prolungamento dell'aspettativa di vita di quasi due anni, con un significativo risparmio economico.¹⁴

A livello internazionale le linee guida dei cardiologi e nefrologi affrontano l'argomento della definizione e management dell'iperK concentrandosi particolarmente sui pazienti con SC e IRC in trattamento con RAASi perché maggiormente esposti ad episodi ricorrenti di iperK.¹⁵⁻¹⁸

La gestione dell'iperK deve differenziare tra una condizione acuta e urgente con un breve periodo di intervento rispetto alla situazione cronica con conseguenze a lungo termine, oppure distinguere una condizione ambulatoriale dal setting ospedaliero.

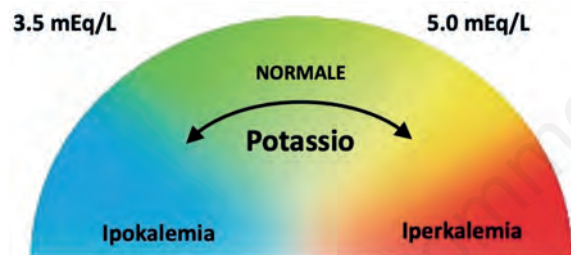


Figura 1. Range di variazione della potassiemia.

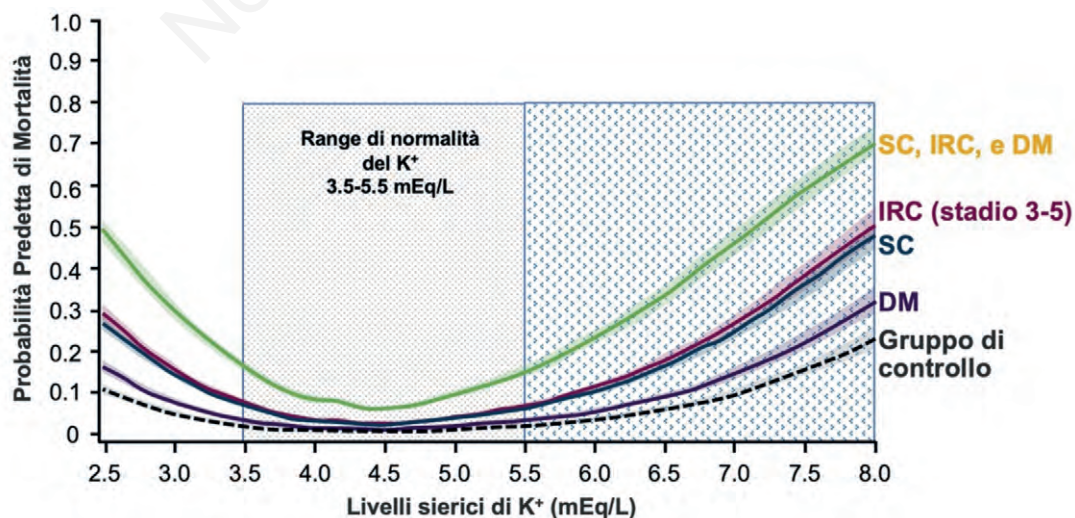


Figura 2. Relazione tra potassiemia e probabilità predetta della mortalità (Modificata da Collins et al.)¹²

Classificazione e gestione dell'iperkaliemia

Come già sottolineato la concentrazione esatta del K^+ nella definizione dei vari gradi di iperK, da lieve a moderata fino a severa, può non coincidere a seconda delle linee guida prese in considerazione.¹⁸⁻²¹

La soglia di 5.5 mEq/L è, comunque, quella universalmente accettata oltre la quale è necessario prendere provvedimenti per limitarne l'aumento ulteriore. Nel definire l'urgenza e l'entità di intervento nel correggere l'alterazione del K^+ è fondamentale conoscere l'impatto dell'iperK e la rapidità con cui si è instaurata piuttosto che ragionare su una rigida soglia definita per linea guida.

In linea generale, per il trattamento dell'iperK acuta sono raccomandati: i) la somministrazione per via endovenosa di calcio gluconato, insulina e glucosio; ii) il salbutamolo nebulizzato; iii) la correzione dell'acidosi con bicarbonato di sodio per la redistribuzione del K^+ nello spazio intracellulare. In alcuni casi è necessario utilizzare diuretici nei pazienti ipervolemici oppure la dialisi nei pazienti con IRC grave. L'obiettivo del trattamento acuto dell'iperK è quello di prevenire o almeno minimizzare gli effetti elettrofisiologici cardiaci, riducendo così il rischio di aritmie.

L'iperK cronica è definita da episodi ricorrenti di concentrazioni sieriche elevate di K^+ che richiedono una terapia correttiva. Le raccomandazioni sulla gestione della iperK cronica suggeriscono restrizioni dietetiche, l'utilizzo di diuretici dell'ansa o tiazidici, di modificare il dosaggio dei RAASi o di impiegare farmaci che riducono l'assorbimento intestinale di potassio.

Le restrizioni dietetiche devono essere mantenute nel tempo con un'aderenza che diviene realmente difficile con il prolungarsi del trattamento. Le terapie

orali, come sodio polistirene sulfonato (SPS) e il calcio polistirene sulfonato (CPS), sono associate ad effetti gastrointestinali anche gravi che ne limitano e talvolta controindicano il loro impiego per il trattamento cronico.

I diuretici, in particolare quelli dell'ansa, promuovono l'escrezione urinaria di K^+ , però il loro utilizzo cronico mostra qualche limitazione. Infatti, a parte la deplezione di volume e la riduzione della pressione arteriosa che può risultare di beneficio nei pazienti con SC, i diuretici dell'ansa possono aumentare il rischio di gotta oppure possono ridurre il flusso renale portando ad una riduzione della funzione renale e quindi ad una ridotta escrezione urinaria di K^+ .

L'interruzione dei farmaci che determinano un innalzamento dei valori di K^+ , come betabloccanti, ACE-inibitori, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II e inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilina (sacubitril/valsartan) si ripercuote negativamente sull'outcome cardiovascolare e renale.¹ Nei pazienti con SC, IRC o diabete mellito la sospensione della terapia con i RAASi può determinare un peggioramento per quanto riguarda la mortalità e ospedalizzazione,²² per questo le più recenti linee guida suggeriscono di modulare la riduzione o sospensione in base ai livelli di K^+ ma allo stesso momento di cercare di ridurre la potassiemia con farmaci capaci di assorbire il K^+ a livello intestinale (Figura 3).

Le linee guida dell'European Society of Cardiology (ESC) 2021 sullo scompenso cardiaco infatti,¹ suggeriscono di mantenere comunque la terapia con i RAASi a dosaggi ottimali fino a quando il K^+ sierico non supera i 6.5 mmol/l, e allo stesso momento favorire una riduzione della potassiemia aggiungendo uno dei nuovi che-

lanti del K^+ : ciclosilicato di sodio e zirconio (SZC) o patiromer.

Patiromer e ciclosilicato di sodio e zirconio

La precedente generazione dei chelanti del K^+ sono resine caratterizzate dalla molecola del SPS o CPS. Entrambe agiscono a livello del tratto gastrointestinale scambiando la molecola di potassio con il sodio o il calcio aumentando così l'escrezione del K^+ con le feci e riducendolo quindi a livello sierico.²³⁻²⁴ Purtroppo, il loro impiego è associato ad effetti collaterali del tratto gastro-intestinale, in particolare costipazione, nausea, vomito ma anche eventi ancor più severi come ulcere fino alla perforazione e ischemia o trombosi.²⁵⁻²⁷

Il patiromer e il SZC, come i chelanti della precedente generazione, non sono assorbiti a livello intestinale e sequestrano gli ioni K^+ determinandone l'eliminazione fecale. Differente dai precedenti, comunque, mostrano un ridotto assorbimento di acqua e quindi un minor edema del tratto gastrointestinale determinando di conseguenza minori effetti collaterali a tale livello (Figura 4).^{23,28-29}

Patiromer

Patiromer è un polimero a scambio cationico di calcio a basso peso molecolare con elevata capacità di legare il K^+ .^{28,30} Inoltre, non viene assorbito a livello sistemico e quindi non presenta biodisponibilità sistemica, è totalmente ionizzato a pH fisiologico del colon, e riduce i livelli sierici di K^+ mediante un aumento dell'escrezione fecale.

L'efficacia e la sicurezza di patiromer nel tratta-



	 Linee Guida su IRC (KDIGO 2020 Diabetes in CKD; 2021 BP in CKD)	 Linee Guida SC (2021 ESC; 2022 AHA/ACC/HFSA)
Ottimizzare la terapia con RAASi per ridurre il rischio di mortalità	ACEi o ARB dovrebbero essere somministrati utilizzando la dose più elevata tollerata	ACEi/ARNi e un MRA dovrebbe essere titolato fino alla dose raccomandata (o al dosaggio massimale tollerato)
Monitoraggio dell'iperK	Potassiemia, funzione renale, dosaggio dei diuretici dovrebbero essere monitorati attentamente all'inizio e nel proseguo della terapia con RAASi al fine di minimizzare il rischio di iperK e insufficienza renale.	
Trattate l'iperK per mantenere il dosaggio ottimale dei RAASi	IperK associate a terapia con ACEi o ARB può spesso essere controllata con misure che riducono la potassiemia piuttosto che riducendo o sospendendo la terapia con ACEi o ARB	L'uso dei chelanti del K^+ ha dimostrato di abbassare la potassiemia rendendo possibile il trattamento con i RAASi
Sospensione dei RAASi come ultima scelta	La riduzione della dose o la sospensione dei ACEi o ARB è l'ultima scelta	La sospensione dei RAASi dovrebbe avvenire solo quando l'iperK non può essere gestita con i chelanti del K^+ . La riduzione della dose o la sospensione dei ACEi o ARB è l'ultima scelta

Figura 3. Linee guida sul management dell'iperpotassiemia nei pazienti con insufficienza renale cronica o scompenso cardiaco.

mento dell'iperK sono state valutate nei trial clinici PEARL-HF, OPALHK, AMETHYST-DN e recentemente nei pazienti con SC nello studio DIAMOND.³¹⁻³⁴

In tutti è stata dimostrata una riduzione significativa della potassiemia in pazienti di tipo internistico che presentavano singolarmente o in associazione patologie come l'IRC, diabete mellito di tipo 2, ipertensione e/o SC. Gli outcome di questi studi hanno quindi dimostrato l'efficacia del patiomer nel ridurre i livelli sierici di K⁺, prevenendo gli episodi recidivanti di iperK e riducendo i tassi di sospensione del trattamento con i RAASi.³⁵ In particolare, lo studio DIAMOND, caratterizzato da un campione di pazienti sufficientemente ampio, ha dimostrato l'efficacia di patiomer indipendentemente dall'età, sesso, dal grado di SC o IRC.³⁴

Il profilo di sicurezza di patiomer è stato più che soddisfacente nei trials registrativi. Gli eventi avversi di più frequente riscontro hanno compreso effetti gastrointestinali (stitichezza e diarrea) e disturbi elettrolitici (ipomagnesiemia) che in valutazioni di fase IV sono risultati anche di minore prevalenza rispetto a quanto riportato negli studi registrativi.³⁶ Da tenere presente che in corso di assunzione di patiomer si possono avere interazioni a livello del tratto gastrointestinale con riduzione dell'assorbimento di farmaci co-somministrati. Pertanto, è consigliabile distanziare la somministrazione di patiomer dagli altri farmaci di almeno 3 ore.³⁵

Ciclosilicato di sodio e zirconio

Il SZC è uno scambiatore cationico inorganico che cattura in maniera termodinamicamente favorevole gli ioni K⁺ in forma di polvere inodore e insapore per so-

sensione orale da sciogliere in acqua.³⁷ Agisce sull'intero tratto gastrointestinale dove si lega al K⁺ favorendone l'escrezione mediante lo scambio con cationi idrogeno e sodio.³⁷ A differenza di altri chelanti del K⁺, SZC non è una resina ma un cristallo e questa caratteristica garantisce l'elevata selettività per il K⁺ oltre che un elevato profilo di sicurezza. SZC è dotato di un reticolo cristallino tridimensionale composto da zirconio, silicio e ossigeno assemblati in una struttura microporosa che cattura preferenzialmente ioni K⁺ in cambio di cationi.

Le caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche consentono all'SZC di agire entro 1 h dalla sua somministrazione rimuovendo così rapidamente e in maniera permanente il K⁺ in eccesso nel tratto gastrointestinale. La molecola di SZC non viene assorbita a livello sistemico ed è eliminata con le feci.

L'efficacia e il profilo di sicurezza del SZC sono stati valutati con un programma di ricerca di fase 3 denominato HARMONIZE. Nello studio HARMONIZE-4 (ZS-004) l'84% dei pazienti ha conseguito la normalizzazione dei livelli di K⁺ entro 24 h e il 98% entro 48 h dalla somministrazione di SZC. L'effetto si manteneva per i 29 giorni di trattamento e durata dello studio ed era riscontrabile in tutte le sottopopolazioni di pazienti considerate (SC, diabete mellito, IRC) così come per i diversi livelli di potassiemia da quella lieve fino alla severa.³⁸ Nell'estensione dello studio (ZS-004E) fino ad 1 anno l'effetto si manteneva stabile.³⁹ Nello studio HARMONIZE-5 (ZS-005) il trattamento con SZC per 52 settimane ha consentito all'89% della popolazione di conservare la terapia con RAASi.⁴⁰ Inoltre, sia lo studio ZS-004E che lo ZS-005 hanno dimo-

	Patiomer calcio sorbitolo	Sodio zirconio ciclosilicato
Meccanismo d'azione	Resina contenente Ca che viene scambiato col K	Composto inorganico non polimerico che agisce come scambiatore Na-K
Formulazione	Polvere per sospensione orale	Polvere per sospensione orale
Dosaggi	Dose iniziale: 8.4 g/die Dose massima: 25.2 g/die	Dose iniziale: 10 g 3 volte/die per max 3 giorni Dose di mantenimento: max 10 g/die
Temperatura di conservazione	2-8°C	Temperatura ambiente
Inizio d'azione	4-7 h	1 h
Proprietà farmacocinetiche	Non assorbito nel tratto GI Eliminato con le feci	Non assorbito nel tratto GI Eliminato con le feci
Effetti collaterali	Disturbi GI: stipsi (6.2%) diarrea (3%), dolore addominale (2.9%) Disturbi elettrolitici: ipomagnesiemia (5.3%)	Disturbi elettrolitici: ipopotassiemia (2.3%) Edema (5.7%): ritenzione di liquidi, edema generalizzato o localizzato, ipervolemia
Effetti collaterali gravi	Nessuno	Nessuno

Figura 4. Caratteristiche del patiomer e del ciclosilicato di sodio e zirconio.

strato che il trattamento a lungo termine con SZC è ben tollerato e dotato di un eccellente profilo di sicurezza.

Infine, con lo studio DIALIZE, lo SZC è stato studiato nella popolazione con IRC terminale. Studio randomizzato in doppio cieco su un piccolo campione di pazienti in dialisi ha dimostrato che la percentuale di responder, definita come quei soggetti che hanno mantenuto un livello di K^+ sierico pre-dialisi tra 4.0 e 5.0 mEq/l, è stata del 41.2% nel gruppo SZC mentre solo dell'1.0% nel gruppo placebo.⁴¹

Dal momento che SZC può interferire con l'assorbimento di altri farmaci la cui solubilità è pH-dipendente, la somministrazione di SZC dovrebbe essere separata da tali farmaci da un tempo di almeno 2 ore.

Conclusioni

L'iperK è di maggiore riscontro in popolazione di pazienti con SC, IRC, diabete mellito, in particolare se in trattamento con farmaci che determinano una ritenzione di K^+ come i RAASi, i beta-bloccanti e gli antialdosteronici (MRA). L'iperK determina un peggioramento della mortalità ed un aumento dell'ospedalizzazione dei soggetti con SC e/o IRC. Inoltre, sempre l'iperK è causa di sospensione o riduzione del dosaggio dei RAASi e MRA con ricadute significativamente negative sull'outcome di questi trattamenti, ovvero sulla mortalità per scompenso cardiaco. La gestione dell'iperK, fino ad oggi con CPS e SPS, ha ottenuto scarsi risultati soprattutto nell'iperK cronica a causa degli effetti collaterali gastrointestinali che ne hanno limitato l'assunzione prolungata. La comparsa di due nuovi chelanti del K^+ , come il patiromer e SZC, con caratteristiche di efficacia e sicurezza certamente migliori dei precedenti, ha consentito di teorizzare e dimostrare come la gestione dell'iperK nei pazienti con SC e/o IRC possa consentire di ottenere la titolazione dei RAASi e/o MRA al dosaggio ottimale, e addirittura mantenerla nel tempo, con effetti favorevoli sulla iperK, sulla ospedalizzazione e non ultimo sulla mortalità dei pazienti con SC e/o IRC.

Studi di fase 3 e fase 4 hanno dimostrato un buon profilo di sicurezza di entrambi i nuovi chelanti del K^+ che quindi offrono una nuova opportunità di gestire una condizione potenzialmente grave come la iperK e di ottimizzare le terapie efficaci nello SC e IRC migliorando gli effetti sulla mortalità e qualità di vita dei pazienti affetti da tali patologie croniche.

Bibliografia

- Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, et al. Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin-angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2018;4:180-8.
- Alfonzo A, Harrison A, Baines R, et al. UK Kidney Association (2020) Renal association clinical practice guidelines: treatment of acute hyperkalaemia in adults. 2020. Available from: <https://ukkidney.org/health-professionals/guidelines/treatment-acute-hyperkalaemia-adults>
- American Heart Association Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Part 10.1: Life-threatening electrolyte abnormalities. *Circulation* 2005;112:IV-121-IV-125.
- Howlett JG, Chan M, Ezekowitz JA, et al. Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Guidelines Panels. The Canadian Cardiovascular Society heart failure companion: bridging guidelines to your practice. *Can J Cardiol* 2016;32:296-310.
- 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.
- Rafique Z, Weir MR, Onuigbo M, et al. Expert panel recommendations for the identification and management of hyperkalemia and role of patiromer in patients with chronic kidney disease and heart failure. *J Manag Care Spec Pharm* 2017;23:S10-S19.
- Bandak G, Sang Y, Gasparini A, et al. Hyperkalemia after initiating renin-angiotensin system blockade: the Stockholm Creatinine Measurements (SCREAM) project. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e005428.
- Kovesdy CP. Management of hyperkalaemia in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:653-62.
- Thomsen RW, Nicolaisen SK, Hasvold P, et al. Elevated potassium levels in patients with congestive heart failure: occurrence, risk factors, and clinical outcomes: a Danish population-based cohort study. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008912.
- Thomsen RW, Nicolaisen SK, Hasvold P, et al. Elevated potassium levels in patients with chronic kidney disease: occurrence, risk factors and clinical outcomes-a Danish population-based cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:1610-20.
- Rosati E, D'Ambrosio V, Baccaro R, et al. Rates of hyperkalemia and management patterns in a tertiary outpatient renal clinic. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:i349-i351.
- 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;46:213-21.
- Furuland H, McEwan P, Evans M, et al. Serum potassium as a predictor of adverse clinical outcomes in patients with chronic kidney disease: new risk equations using the UK clinical practice research datalink. *BMC Nephrol* 2018;19:211.
- Provenzano M, De Francesco M, Iannazzo S, et al. Cost-analysis of persistent hyperkalaemia in non-dialysis chronic kidney disease patients under nephrology care in Italy. *Int J Clin Pract* 2020;74:e13475.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2020;98:S1-S115.

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. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599-726.
18. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79:e263-e421.
19. Howlett JG, Chan M, Ezekowitz JA, et al; Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Guidelines Panels. The Canadian Cardiovascular Society heart failure companion: bridging guidelines to your practice. *Can J Cardiol* 2016;32:296-310.
20. National Kidney Foundation. Best practices in managing hyperkalemia in chronic kidney disease. National Kidney Foundation website. 2019. Available from: <https://www.kidney.org/sites/default/files/02-10-7259%20Hyperkalemia%20Tool.pdf>
21. UK Renal Association. Clinical practice guidelines: treatment of acute hyperkalaemia in adults. Available from: <https://renal.org/wp-content/uploads/2017/06/hyperkalaemia-guideline-1.pdf>. 2019
22. Epstein M, Reaven NL. *Am J Manag Care* 2015;21:S212-S220.
23. Natale P, Palmer SC, Ruospo M, et al. Potassium binders for chronic hyperkalaemia in people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;6:CD013165.
24. Nasir K, Ahmad A. Treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease: a comparison of calcium polystyrene sulphonate and sodium polystyrene sulphonate. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2014;26:455-8.
25. Yu MY, Yeo JH, Park JS, et al. Long-term efficacy of oral calcium polystyrene sulfonate for hyperkalemia in CKD patients. *PLoS One* 2017;12:e0173542.
26. Laureati P, Xu Y, Trevisan M, et al. Initiation of sodium polystyrene sulphonate and the risk of gastrointestinal adverse events in advanced chronic kidney disease: a nationwide study. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35: 1518-26.
27. Noel JA, Bota SE, Petreich W, et al. Risk of hospitalization for serious adverse gastrointestinal events associated with sodium polystyrene sulfonate use in patients of advanced age. *JAMA Intern Med* 2019;179:1025-33.
28. Li L, Harrison SD, Cope MJ, et al. Mechanism of action and pharmacology of patiomer, a nonabsorbed cross-linked polymer that lowers serum potassium concentration in patients with hyperkalemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2016;21:456-65.
29. Stavros F, Yang A, Leon A, et al. Characterization of structure and function of ZS-9, a K⁺ selective ion trap. *PLoS One* 2014;9:e114686.
30. Montaperto AG, Gandhi MA, Gashlin LZ, Symoniak MR. Patiomer: a clinical review. *Curr Med Res Opin* 2016;32:155-64.
31. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, et al. PEARL-HF Investigators. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *Eur Heart J* 2011;32: 820-8.
32. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, et al. OPAL-HK Investigators. Patiomer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med* 2015;372:211-21.
33. Bakris GL, Pitt B, Weir MR, et al. AMETHYST-DN Investigators. Effect of patiomer on serum potassium level in patients with hyperkalemia and diabetic kidney disease: the AMETHYST-DN randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:151-61.
34. Butler J, Anker SD, Lund LH, et al. Patiomer for the management of hyperkalemia in heart failure with reduced ejection fraction: the DIAMOND trial. *Eur Heart J*. 2022;43:4362-4373.
35. Pitt B, Garza D. The tolerability and safety profile of patiomer: a novel polymer-based potassium binder for the treatment of hyperkalemia. *Expert Opin Drug Saf* 2018;17:525-35.
36. Rossignol P, David L, Chan C, et al. Safety and Tolerability of the Potassium Binder Patiomer From a Global Pharmacovigilance Database Collected Over 4 Years Compared with Data from the Clinical Trial Program. *Drugs - Real World Outcomes* 2021;8:315-23.
37. Stavros F, Yang A, Leon A, et al. Characterization of structure and function of ZS-9, a K⁺ selective ion trap. *PLoS One* 2014;9:e114686.
38. Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin P, et al. Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 312:2223-33.
39. Roger SD, Spinowitz BS, Lerma EV, et al. Efficacy and Safety of Sodium Zirconium Cyclosilicate for Treatment of Hyperkalemia: An 11-Month Open-Label Extension of HARMONIZE. *Am J Nephrol* 2019;50:473-80.
40. Spinowitz BS, Fishbane S, Pergola PE, et al. ZS-005 Study Investigators. Sodium Zirconium Cyclosilicate among Individuals with Hyperkalemia: A 12-Month Phase 3 Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14:798-809.
41. Fishbane S, Ford M, Fukagawa M, et al. A Phase 3b, randomized, double-blind, placebo-controlled study of sodium zirconium cyclosilicate for reducing the incidence of predialysis hyperkalemia. *J Am Soc Nephrol* 2019;30: 1723-33.

