

Diagnosi precoce di Malattia Renale Cronica (MRC)



V. Mastrilli

v.mastrilli@sanita.it

Ministero della Salute, Direzione Generale della Prevenzione

Parole chiave: Nefropatia diabetica, Diabete, Complicanze

Key words: Diabetic nephropathy, Diabetes, Complications

Il Giornale di AMD, 2014;17:257-259

Riassunto

La Malattia Renale Cronica (MRC), classificata in 5 stadi di gravità crescente, è una malattia subdola, asintomatica nei primi stadi ma gravissima negli ultimi stadi, che terminano con la perdita completa della funzione renale e con la necessità di terapia sostitutiva (dialisi o trapianto). Si associa spesso ad altre malattie croniche: ipertensione, diabete, obesità e dislipidemia con un aumento del rischio cardiovascolare che condiziona progressione e gravità della malattia. In Italia la prevalenza di MRC è del 7,5% nei maschi e del 6,5% nelle femmine. La nefropatia diabetica è una frequente causa di danno renale (25% uomini e 19% donne) e si colloca ai primi posti come causa di insufficienza renale terminale (ESRD). In Italia l'incidenza di ESRD attribuibile al diabete sta rapidamente crescendo: 20.08% dei nuovi casi nel 2010. È possibile la prevenzione e la diagnosi precoce, con esami semplici, poco costosi e non invasivi. La prevenzione e un'adeguata presa in carico possono ritardare di circa 5 anni l'entrata in dialisi. L'evoluzione del danno renale, come le altre complicanze micro e macrovascolari, evolve in un lungo periodo di tempo e offre quindi numerose opportunità di diagnosi e d'intervento terapeutico. Il Ministero della Salute ha prodotto il Documento di indirizzo per la malattia renale cronica, scaricabile dal sito http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2244.

Summary

The Chronic Kidney Disease (CKD), classified in five stages of increasing severity, is an insidious disease, asymptomatic at the early stages, but terrible in final one for a complete loss of kidney function and the need for dialysis or transplantation. CKD is often associated with other chronic diseases: hypertension, diabetes, obesity and dyslipidemia with an increasing cardiovascular risk that affects progression and severity of the disease. The prevalence of CKD in Italy is 7.5% in males and 6.5% in females. Diabetic nephropathy is a frequent cause of kidney damage (25% among males and 19% in women) and ranks near the top as a cause of End Stage Renal Disease (ESRD). The incidence of ESRD attributable to diabetes is 20.08% of new cases in 2010 in Italy. We can prevent chronic kidney disease and also implement early detection, with simple tests, inexpensive and non-invasive. The prevention and proper care can delay of about 5 years the beginning of dialysis. The evolution of renal damage, as the other micro and macro-

vascular complications, evolves over a long period of time and therefore provides numerous opportunities for diagnosis and therapeutic intervention. The Ministry of Health has produced a policy document for chronic kidney disease, downloaded from the website http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2244.

Premessa

La Malattia Renale Cronica (MRC) è definita come "una condizione di alterata funzione renale che persiste per più di 3 mesi" e interessa prevalentemente la popolazione adulta. È classificata in 5 stadi di crescente gravità, valutati sulla base della Velocità di Filtrazione Glomerulare-VFG (Tabella 1) e della proteinuria (Tabella 2). Il quinto stadio si conclude con la perdita completa della funzione renale portando il paziente alla necessità di terapia sostitutiva (dialisi o trapianto)⁽¹⁾.

Tabella 1. Classificazione della MRC.

Stadio	Descrizione del danno renale	VFG (ml/min/1,7 m ²)
1	Funzione normale o aumentata	> 90
2	Lieve compromissione funzionale	89-60
3a	Compromissione funzionale moderata	59-45
3b		44-30
4	Compromissione funzionale grave	29-15
5	Insufficienza renale terminale	< 15 (o dialisi)

Tabella 2. Classificazione della albuminuria in base alla creatinuria.

Stadio	Albuminuria
A1	≤ 30 mg/g creatinuria
A2	31-300 mg/g creatinuria
A3	≥ 300 mg/g creatinuria

I principali fattori di rischio indipendenti sono rappresentati dall'età avanzata, dall'ipertensione arteriosa, dall'obesità, dal diabete, dalla malattia cardiovascolare

e dal fumo, e da condizioni associate all'insulino-resistenza (ipertrigliceridemia, sindrome metabolica, adiposità addominale)⁽²⁾.

La MRC ha un forte impatto sulla salute sia come malattia in quanto tale sia come complicanza di altre malattie croniche non trasmissibili (MCNT): i pazienti con MRC hanno un rischio cardiovascolare (CV) 10-20 volte maggiore rispetto alla popolazione generale, così come il paziente con malattia CV ha un aumentato rischio di sviluppare la MRC⁽³⁾. In Italia la prevalenza di MRC è del 7,5% nei maschi e del 6,5% nelle femmine⁽⁴⁾.

La *nefropatia diabetica* è una frequente causa di danno renale e si colloca ai primi posti come causa di insufficienza renale terminale (ESRD)⁽⁵⁾. La prevalenza è del 25% fra gli uomini e del 19% fra le donne⁽⁶⁾. In Italia l'incidenza di ESRD attribuibile al diabete sta rapidamente crescendo. Nel 2010 in Italia il diabete è stato causa del 20,08% dei nuovi casi di ESRD ed era secondo solo all'ipertensione (21,6%) come causa nota⁽⁷⁾.

Come per molte MCNT sono possibili sia la prevenzione primaria, sia la diagnosi precoce.

La *prevenzione primaria* della MRC si colloca in generale nel contesto della prevenzione delle MCNT: malattie cardiovascolari, diabete, malattie polmonari croniche, tumori, che rappresentano il principale problema di sanità pubblica a livello mondiale, in quanto prima causa di morbosità, invalidità e mortalità. Le MCNT sono legate, alla presenza di alcuni *fattori di rischio intermedi* (iperglicemia, ipertensione, dislipidemia, etc.) che, pur non rappresentando ancora una patologia conclamata, sono da considerarsi condizioni patologiche. Tali condizioni, se diagnosticate e trattate in tempo, sono ancora, almeno in parte, reversibili tramite interventi diretti alla modifica degli stili di vita scorretti (scorretta alimentazione, sedentarietà, fumo, alcol)^(8,9).

La *diagnosi precoce* è possibile con esami semplici, poco costosi e non invasivi finalizzati alla valutazione della Velocità di Filtrazione Glomerulare (VFG) o *glomerular filtration rate* (GFR). La metodica più corretta è la misura della VFG mediante la *clearance* della creatinina. Tuttavia, per ovviare ai frequenti errori legati alla raccolta delle urine di 24 ore e per rendere più agevole la valutazione della funzione renale, da diversi anni è stata introdotta la stima del eVFG, ottenuta con formule che prescindono dal dato urinario (MDRD e CPK-EPI).

La formula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)⁽¹⁰⁾ è affidabile per un filtrato < 60 ml/min, mentre la formula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration)⁽¹¹⁾ è la più affidabile per filtrato > 60 ml/min e nell'anziano > 70 anni (Tabella 3). Inoltre, la formula CKD-EPI sembra essere più accurata rispetto a MDRD nel definire il rischio cardiovascolare in relazione alla MRC sia nella popolazione non diabetica sia in quella con diabete tipo 2⁽¹²⁾. La creatinina sierica deve essere, comunque, misurata almeno annualmente per la stima del filtrato glomerulare e per stadiare la MRC in tutti gli adulti con diabete indipendentemente dal grado di escrezione urinaria di albumina^(13,14).

La nefropatia diabetica si manifesta nel 20-40% dei pazienti diabetici⁽¹⁵⁾.

Tabella 3. Formule CKD-EPI e MDRD per la stima del eVFG.

<p>Formula CKD-EPI $GFR = 141 \times \min(\text{Creat}/\kappa, 1) \alpha \times \max(\text{Creat}/\kappa, 1) - 1,209 \times 0,993$ Età × C C: maschio/bianco = 1; femmina = 1,018; nero = 1,159 κ: maschi = 0,9; femmine = 0,7 α: maschi: - 0,411; femmine: - 0,329</p>
<p>Formula MDRD $Cl. \text{ Creat.} = 1,86 \times \text{Creat}^{-1,154} \times \text{età}^{-0,203} \times K1 \times K2$ razza bianca: K1 = 1,00; razza nera: K1 = 1,21 maschio: K2 = 1,00; femmina: K2 = 0,742</p>

Tra i segni precoci di malattia renale cronica ci sono anomalie urinarie quali micro o macroalbuminuria, ma anche glicosuria o ematuria o infezioni ricorrenti del tratto urinario, con o senza riduzione del filtrato glomerulare e/o anomalie strutturali riscontrabili ecograficamente.

La *microalbuminuria*, ossia l'escrezione urinaria di albumina compresa tra 30 e 300 mg/24ore (20-200 µg/min) è il più semplice e sensibile parametro per rilevare il rischio di nefropatia nel diabete. Il suo valore predittivo di nefropatia, di ESRD, di morbilità e mortalità per cause cardiovascolari è riconosciuto sia nel DM di tipo 1 sia nel DM di tipo 2⁽¹⁶⁾. Va tuttavia ricordato che le strisce reattive per le urine (dipstick) sono in grado di evidenziare solo la proteinuria > 300 mg/die e quindi non la microalbuminuria.

La microalbuminuria non è solo un biomarcatore di danno renale, ma anche un importante predittore sia di insufficienza renale sia di danno cardiovascolare; inoltre, rappresenta lo stadio più precoce della nefropatia diabetica.

La valutazione dell'albuminuria può essere effettuata attraverso la misurazione su urine early-morning del rapporto albuminuria/creatininuria (albumin-to-creatinine ratio, ACR, mg/g o µg/mg).

L'analisi sul campione di urine early morning per il calcolo dell'ACR è, per la sua semplicità, la metodica di screening raccomandata dalla maggior parte delle linee guida⁽¹⁷⁾.

Trattamenti che riducono l'albuminuria possono prevenire la progressione del danno renale e cardiovascolare. Studi su modelli animali e nell'uomo dimostrano che gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina (sartani) riducono l'albuminuria e rallentano la perdita progressiva della funzione renale^(18,19).

Discussione

È necessario considerare la diagnosi precoce di MRC come un momento fondamentale per stratificare il rischio renale e CV di pazienti affetti da malattie croniche, quali diabetici, ipertesi o anche soggetti apparentemente privi di altre comorbidità.

Nelle prime fasi di malattia diabetica, l'impegno renale è praticamente inesistente. In seguito, come segno di sofferenza renale, compaiono la microalbuminuria e la proteinuria che continueranno a caratterizzare, assieme alla presenza di ipertensione arteriosa e dislipidemia, il decorso della malattia fino alle forme più gravi di insufficienza renale. Parallelamente allo svilupparsi del

danno renale, il paziente diabetico presenterà in maniera sempre più clinicamente evidente le altre complicanze micro e macrovascolari della malattia.

La consapevolezza della diagnosi sul territorio nazionale è scarsa. La prognosi dei pazienti peggiora progressivamente per valori di VFG al di sotto di 45ml/min (stadio 3B) rispetto ai pazienti allo stadio 1 e 2. Pertanto diventano fondamentali la formazione e l'informazione di medici e pazienti.

Il medico di medicina generale (MMG) ha in carico i soggetti a rischio, pertanto è suo compito individuare precocemente una condizione patologica, la cui prognosi è influenzata dalla precocità della diagnosi.

Fondamentale è anche il ruolo del diabetologo e/o di altri specialisti che, come già illustrato, hanno in carico pazienti con un alto rischio di sviluppare una complicanza che ancor di più condizionerà la loro prognosi *quoad vitam*.

In conclusione l'approccio diagnostico-terapeutico al paziente con diabete mellito di tipo 2 rappresenta probabilmente il modello clinico di riferimento per mettere in atto un percorso multidisciplinare. L'evoluzione del danno renale, come le altre complicanze micro e macrovascolari, evolve in un lungo periodo di tempo e offre quindi numerose opportunità di diagnosi e d'intervento terapeutico.

È compito del diabetologo così come del MMG e di tutti gli altri stakeholder coinvolti nel percorso, provvedere alla prevenzione primaria e alla diagnosi precoce di una malattia, che, se sottovalutata, può divenire causa di morte o di peggioramento della qualità di vita dei pazienti diabetici.

Le Istituzioni hanno dato il giusto peso alla MRC e alla sua prevenzione. Il Ministero della Salute, grazie all'istituzione di un apposito Tavolo di lavoro, ha provveduto alla stesura del *Documento di indirizzo per la MRC*, approvato in Conferenza Stato-Regioni il 5/08/2014⁽²⁰⁾. Il documento disegna una strategia nazionale mirata a contrastare tale patologia grazie alla prevenzione primaria, alla diagnosi precoce e alla definizione di percorsi diagnostico-terapeutici, sottolineando anche l'importanza di un registro di patologia. Il documento è liberamente scaricabile dal sito: http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2244.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39: s1-s266, 2002.
2. Maric C et al. Obesity, metabolic syndrome and diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol* 170: 28-35, 2011.
3. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 42: 1050-1065, 2003.
4. De Nicola L, Donfrancesco C, Minutolo R, et al. Epidemiologia della MRC in Italia: stato dell'arte e contributo dello studio CHARES. *G Ital Nefrol* 28: (4): 401-7, 2011.
5. Remuzzi G et al. Clinical practice. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 346: 1145-1151, 2002.
6. Rapporti ISTISAN 07/25: Prevalenza e incidenza delle complicanze del diabete: studio DAI. <http://dSPACE.iss.it/dSPACE/handle/2198/-26944>
7. SIN-RIDT Report 2011. Report Referring to the Calendar-Year 2009, <http://www.sin-ridt.org/sin-ridt.org.htm>
8. Ministero della Salute. DPCM 4 maggio 2007 – Programma “Guadagnare Salute - rendere facili le scelte salutari” (<http://www.salute.gov.it/stiliVita/stiliVita.jsp>).
9. World Health Organization (WHO). Global Action Plan for the prevention and control of non communicable diseases 2013-2020. <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-action-plan/en/>.
10. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, Hamm LL, Lewis JB, Mauer M, Navis GJ, Steffes MW, Eggers PW, Coresh J, Levey AS. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². *Am J Kidney Dis* 56(3): 486, 2010.
11. Pugliese G et al. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation provides a better definition of cardiovascular burden associated with CKD than the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study formula in subjects with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 218: 194-199, 2011.
12. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G; Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators: Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 351: 1941-1951, 2004.
13. American Diabetes Association. Standards of Medical care in Diabetes – 2013. *Diabetes Care* 36 (suppl 1): S11-S66, 2013.
14. Caramori L et al. Enhancing the predictive value of urinary albumin for diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 17: 339-352, 2006.
15. SNLG Regioni, 23, La nefropatia diabetica: linee guida diagnostiche e terapeutiche, Regione Toscana. <http://www.regione.toscana.it/-/la-nefropatia-diabetica-linee-guida-diagnostiche-e-terapeutiche>.
16. Magee GM, et al. Is hyperfiltration associated with the future risk of developing diabetic nephropathy? A meta-analysis. *Diabetologia* 52: 691-697, 2009.
17. Eknoyan G, et al. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis* 42: 617-622, 2003.
18. Remuzzi G, Ruggenti P and Perico N. Chronic renal diseases: renoprotective benefits of renin-angiotensin system inhibition. *Ann Intern Med* 136, 604-615, 2002.
19. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 134: 370-379, 2001.
20. Documento di indirizzo per la malattia renale cronica http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2244.