

Il Trattamento della Ipertensione nel paziente affetto da Malattia Renale Cronica.

Giulio Romano, Nefrologo, Facoltà di Medicina di Udine

Le Proporzioni del Fenomeno:

**Circa 6 milioni di Italiani sono affetti da
Malattia Renale Cronica (MRC):
(Con o Senza Calo del GFR)**

**Una condizione SottoDiagnosticata
soprattutto negli Stadi Iniziali,
anche in pazienti che presentino
Fattori di Rischio noti come
Diabete, Obesità, Ipertensione e Patologie
Cardiovascolari**

**L' Assenza di Sintomi Soggettivi (fino a che la
perdita di funzione renale non diviene severa)
spesso ne Ritarda fortemente la Diagnosi**

L'ipertensione Arteriosa è presente in circa l'80-85% dei pazienti con Insufficienza Renale Cronica (IRC).

Vantaggi del Trattamento dell'Ipertensione in corso di IRC:

- a) Rallentare la progressione della Malattia Renale Cronica Albuminurica
- b) Ridurre il tasso di Complicanze Cardiovascolari in corso di IRC

Le Complicanze Cardiovascolari rappresentano dal 40 al 50 % delle Cause di Mortalità nel paziente affetto da IRC

(a fronte del 26 % dei pazienti di pari età e sesso con Funzione Renale Normale).

Obiettivi Pressori nel Paziente Nefropatico

- ▶ **Obiettivo Pressorio Meno Aggressivo:** 130 to 139/<90
- ▶ **Obiettivo Pressorio Più Aggressivo:** 120 to 125/<80

Vantaggi dell' Obiettivo Pressorio Più Aggressivo:

- a) Riduce il Rischio di Progressione della Malattia Renale verso lo Stadio Sostitutivo nei pazienti con malattia renale cronica albuminurica , ma non nei pazienti con CKD non albuminurica.
- b) però un trattamento più aggressivo della pressione arteriosa può Ridurre la Mortalità per Tutte le Cause nei pazienti con CKD (indipendentemente dal fatto che coesista o meno albuminuria patologica).

Le IPERTENSIONI Non sono tutte Uguali

Differenza fra

▶ «Ipertensione Arteriosa Essenziale»

e

▶ «Ipertensione Volume Dipendente»

(tipica del paziente affetto da Insufficienza Renale Cronica)



Nell' Iperteso Essenziale

a) il Volume Plasmatico (VP) non è diverso da un da quello di un paziente normoteso

b) i Diuretici (Tiazidici, Diuretici dell'Ansa) hanno un Effetto Antipertensivo Non perché Aumentino la Natriuresi (quindi non perché riducano VP),

c) I Diuretici ↓ PA perché sono dei VasoDilatatori.

La prova ?

Se in un iperteso essenziale misuri PA ed il VP basalmente e dopo 3 giorni di Terapia Diuretica :
la Pressione Arteriosa è Calata, ma il VP è Immodificato

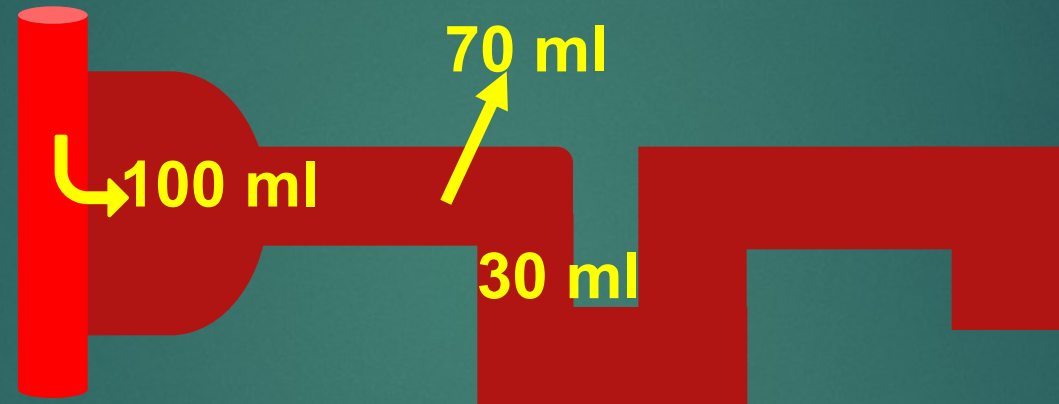
Perché nonostante l' iniziale  della Natriuresi il Volume Plasmatico rapidamente torna normale...

► *E' perché Scattano i 5 Paladini della Contro-Regolazione che si Oppongono al Calo del VP*

- ▶ - *Aumento dell' Ormone AntiDiuretico (ADH)*
- ▶ - *Sete*
- ▶ - *Calo di ANF*
- ▶ - *Attivazione del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (RAAS)*
- ▶ - *Bilancio Glomerulo-Tubulare (BGT)*

Cosa accade se in un paziente con VP normale si  la Natriuresi somministrando un Diuretico ? Il contributo del Bilancio **Glomerulo Tubulare**

CONDIZIONE BASALE prima del diuretico



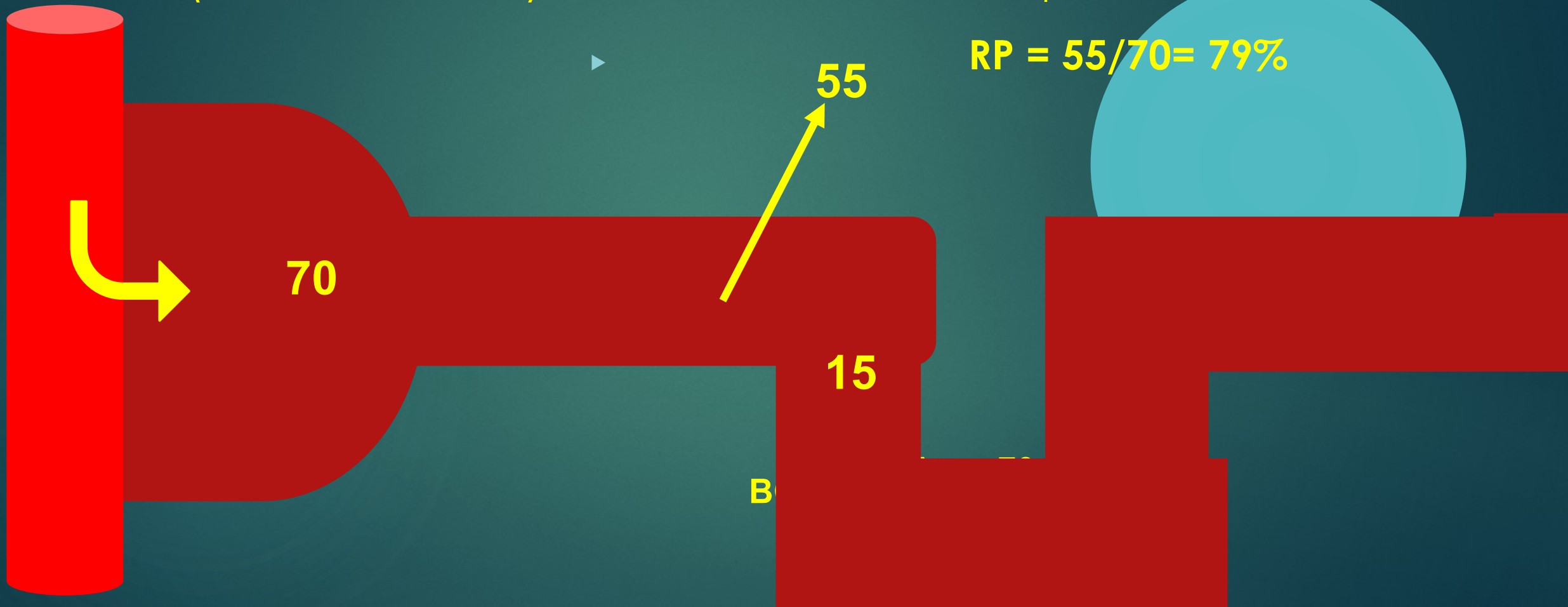
RA = 70 ml

RP = 70%

Se somministriamo un diuretico, inizialmente, l'aumento della natriuresi dovrebbe indurre un calo del VP:

ma subito scatta il Bilancio Glomerulo-Tubulare (BGT) ...

Se cala VP, Cala il GFR, ma aumenta la quota di filtrato riassorbito dal Tubulo Proximale (55/70 è > 70/100), si contrae la diuresi e si ripristina il VP basale



Ma allora perché i Diuretici riescono a far smaltire una ritenzione idrosalina ?

- ▶ Perché man mano che il rene, sotto l' azione del diuretico aumenta la diuresi, (e ciò depleterebbe il VP e ne bloccherebbe l' azione), il VP viene continuamente reintegrato dai liquidi che «rientrano» dalle sedi di accumulo (Interstizio) e si posizionano nel compartimento vascolare, per cui VP non cala.
- ▶ Infatti se le dosi di diuretico sono eccessive, la diuresi inizialmente aumenta più di quanto il reintegro del VP in periferia possa avvenire, il VP cala e le forze di controregolazione vengono attivate.
- ▶ E, qui, la solita **Constatazione Falsa e Triste:**
 - « il paziente Non Risponde più al Diuretico »
- ▶ Non è vero ! E' il diuretico che è stato Usato Male

Una Storia Diversa...

Nei pazienti con IRC, se Ipertesi, si instaura una ipertensione con caratteristiche peculiari:

l' «**Ipertensione Volume-Dipendente**»

- ▶ L' Ipertensione Volume Dipendente (IVD) è una ipertensione di “nicchia” in cui il VP è Aumentato
- ▶ La gran parte dei pazienti affetti da IVD sono quelli affetti da IRC,
- ▶ la restante parte dei pazienti affetti da IVD sono i pazienti affetti da disturbi endocrini che inducono un aumento del riassorbimento sodico nel Tubulo Contorto Distale (e ciò bypassa Il BGT)

(es.: IperAldosteronismo Primitivo, IperCortisolismo).

Perché VP è aumentato (e determina IVD) nei pazienti affetti da IRC ?

► Concetto di Bilancio Sodico:

- sia in coloro che hanno GFR normale


-sia in coloro che sono affetti da IRC stabile

se si assumono quotidianamente, con la dieta, 10 gr di NaCl, si urinano 10 gr di NaCl/die $\pm 10\%$, vale a dire che indipendentemente dal GFR il Bilancio sodico è salvaguardato

Si definisce Frazione Escreta del Sodio (FE-Na) il rapporto % fra il sodio urinato e quello filtrato

Se GFR è normale, basterà urinare circa lo 0.6-1% di Na filtrato per ottenere questo pareggio di bilancio.

L' Attimo Fuggente...

- ▶ Quando cala il numero di nefroni funzionanti, inizialmente si ha una ritenzione idrosalina (con perdita temporanea del bilancio sodico) e conseguente aumento del Volume Plasmatico, **ma, in realtà**
- ▶ ad ogni dato calo del GFR, l'  del VP è autolimitante, perché ad ogni dato gradino di aumento di VP, la quota % di riassorbimento tubulare prossimale del sodio cala, aumenta la cosiddetta Frazione Escreta del Sodio Filtrato (FE-Na) e questo riporta il paziente in Bilancio Sodico (si è esaurito l' Attimo Fuggente).

In pratica:

- ▶ Mal mano che il GFR si riduce, aumenta la FeNa: i nefroni sono man mano di meno, ma poiché ognuno di loro riduce progressivamente (parallelamente al calo del GFR) la % di sodio filtrato che viene riassorbito lungo il tubulo, la natriuresi totale ha valori simili a quelli della quota di sodio introdotta con gli alimenti: il bilancio sodico viene conservato.
- ▶ Chi induce l' aumento di FE-Na nei nefroni residui :
l' aumento di VP
- ▶ Il prezzo che l' organismo paga per mantenere il bilancio sodico è una progressiva espansione del VP (autolimitante non vuol dire che regredisce alla normalità) e, quindi, l' instaurarsi di una Ipertensione Volume Dipendente (IVD)

Riepilogando: Il paziente in IRC stabile mantiene il Bilancio Sodico ($\text{Na-U} = \text{Na-I}$)

- ▶ Es.: Se questo paziente ingerisce abitualmente, con la dieta, 10 gr di NaCl/die : Ne elimina altrettanti con le urine.

Immaginiamo che questo paziente abbia

- a) un GFR totale normale con 1000 Nefroni
- b) i 1000 nefroni filtrano 1000 gr/die di NaCl

Se 1000 Nefroni eliminano l'1 % di 1000 gr di NaCl Filtrato/die , NaCl Escreto sarà proprio =10gr/die (che corrispondono ad una Fe-Na dell' 1%)

Se i Nefroni si dimezzano, si dimezza il Carico Filtrato di Sodio= 500 gr/die

Basterà che 500 Nefroni eliminino non più l'1% ma il 2% di 500 gr filtrati , perché il Sodio Escreto sia sempre pari a 10 grammi, ma FeNa sarà passata da 1 a 2%

$$2\% \text{ di } 500 \text{ gr} = 1\% \text{ di } 1000 \text{ gr} = 10 \text{ gr/die}$$

Diuretici Tiazidici e Diuretici dell' Ansa, nel paziente affetto da IVD, abbassano PA con 2 Meccanismi

▶ 1) Effetto Vasodilatante (come nell' Iperteso Essenziale)

+

▶ 2) Calo dell' espansione del VP

- Perché non c'è opposizione al calo del VP ?

- Perché non scattano i 5 Paladini della ControRegolazione ?

Perché si passa da un VP aumentato ad un VP «normale» (ciò non attiva la Contro-Regolazione).



Nel paziente con Ipertensione Volume Dipendente
Diuretici e Dieta IpoSodica si equivalgono:

Un equivalente della terapia diuretica, nel paziente nefropatico, è la dieta a contenuto sodico ridotto (6 gr di Sodio Cloruro/die, pari a 100 mEq/die di NaCl).

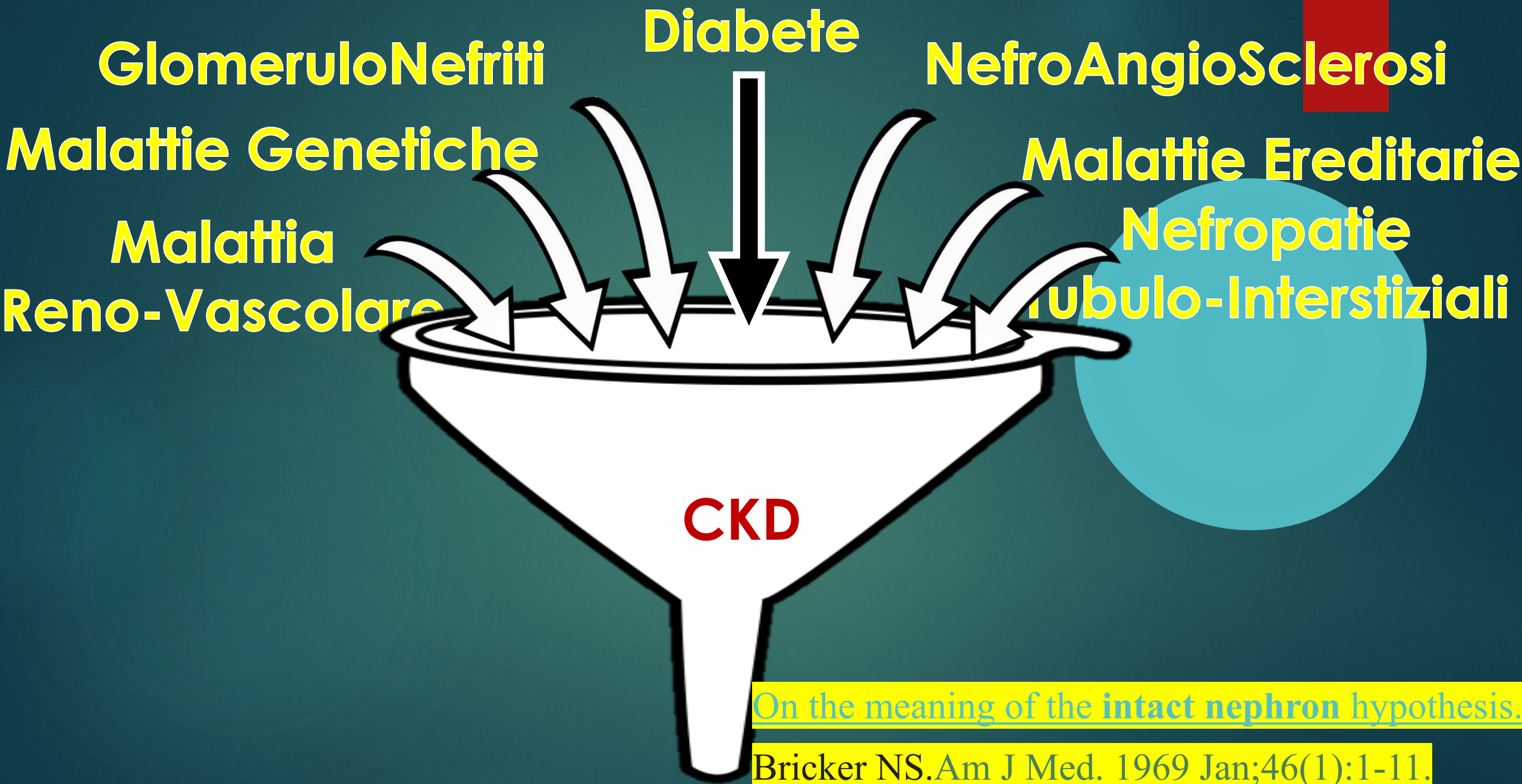
NB : una dieta a basso contenuto sodico non migliora il controllo pressorio nel l' Iperteso essenziale (ma riduce, stabilmente , la Fe-Na)

Corollario:

Una volta instaurata la terapia dialitica, la regressione dell'espansione del VP, consentirà, conseguentemente, un miglior controllo pressorio.

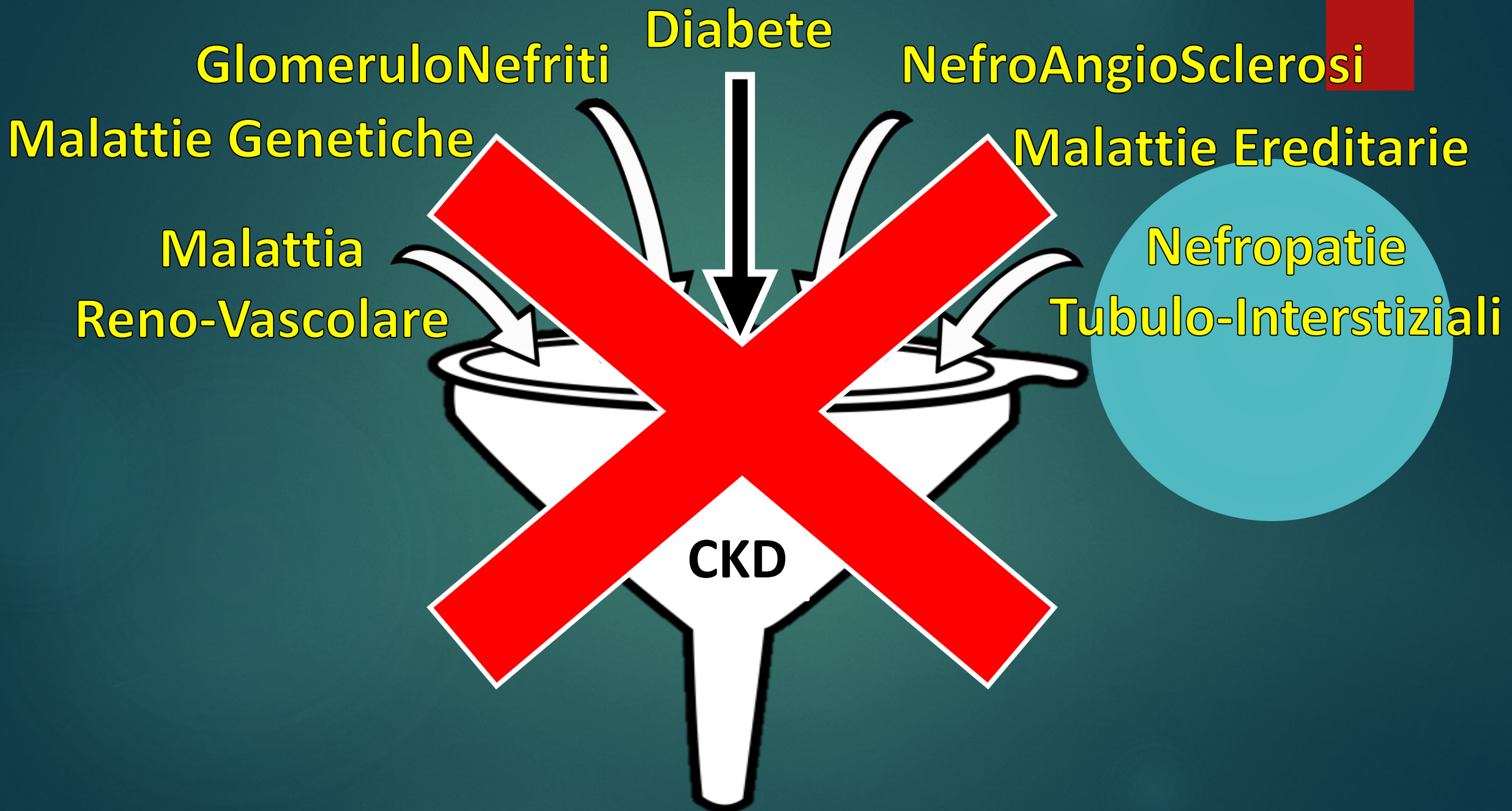
Quali farmaci utilizzare per il trattamento della Ipertensione nel paziente Nefropatico ?

- ▶ La Terapia scelta deve essere condizionata dal Tipo di Malattia Renale di cui soffre il paziente



On the meaning of the intact nephron hypothesis.

Bricker NS. Am J Med. 1969 Jan;46(1):1-11.



GlomeruloNefriti

Diabete

NefroAngioSclerosi

Malattie Genetiche

Malattie Ereditarie

Malattia

Nefropatie

Reno-Vascolare

Tubulo-Interstiziali

CKD

Due Grandi Filoni

▶ 1) Pazienti Non affetti da Malattia RenoVascolare

▶ 2) Pazienti affetti da Malattia RenoVacolare

Pazienti Non affetti da Malattia RenoVascolare

- ▶ Glomerulonefriti (compresa Nefropatia Diabetica Proteinurica)
- ▶ Malattia Renale Policistica,
- ▶ Nefropatie Tubulo-Interstiziali Non associate a perdita di Sali

Farmaci di Prima scelta sono Ace-Inibitori o Sartani (da non associare) e Gliflozine, perché:

non solo abbassano la PA,

ma riducono anche l' eventuale Albuminuria Patologica* ed il rischio CV

* i.e. Albuminuria > 30 mg/die).

Pazienti affetti da MALATTIA RENOVASCOLARE

1) Ipertensione NefroVascolare (INV)

Ipertensione sistemica secondaria a **lesioni che riducono il calibro del lume di una o di entrambe le Arterie Renali Principali** senza calo del GFR e con **severa attivazione del RAAS**

2) Nefropatia Ischemica

Stenosi di Una o Entrambe le arterie renali + Calo della Funzione Renale secondario a **lesioni aterosclerotiche diffuse** delle arterie renali di medio calibro (**Arterie Arcuate ed Interlobari**) con **Attivazione del RAAS**

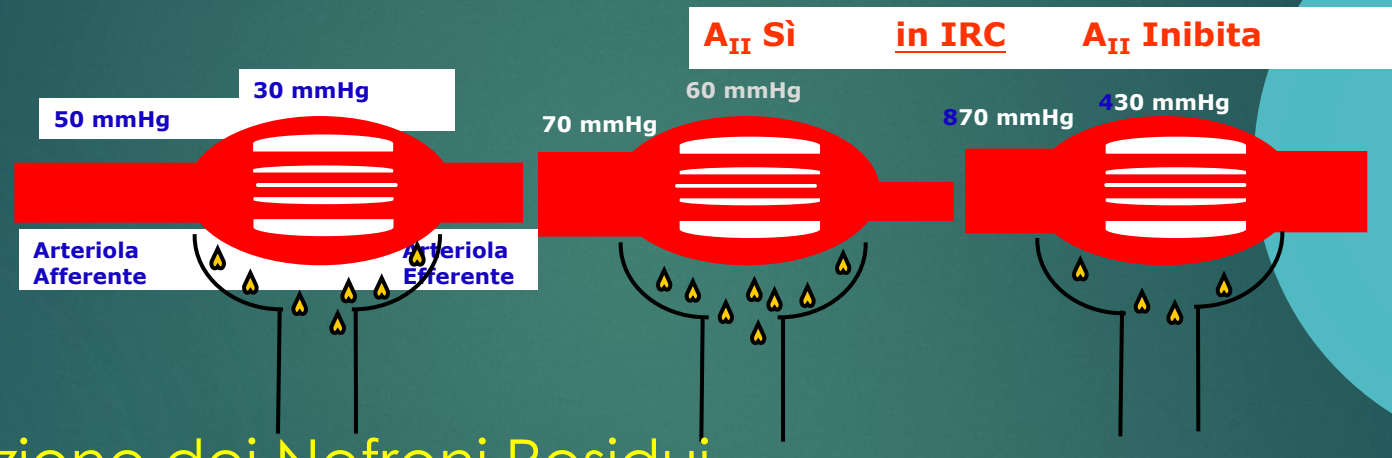
+ o - Ipertensione.

3) Nefropatia AteroSclerotica: **Calo della Funzione Renale** secondario a **lesioni aterosclerotiche diffuse** delle arterie renali di medio calibro (**Arterie Arcuate ed Interlobari**) con **Attivazione del RAAS** che **può o meno** accompagnarsi ad **Ipertensione**

Due Grandi Filoni: 2 tipi di Danno Glomerulare

- ▶ Caratteristiche dei Nefroni di Pazienti Non affetti da Malattia RenoVascolare
 - I **Nefroni** Residui diventano **Iper-Filtranti** (aumenta il Filtrato per Singolo Nefrone)
 - I **Nefroni** residui sono **Proteinurici** (Proteinuria > 120 mg/die e/o Albuminuria > 30 mg/die)
- ▶ Caratteristiche dei Nefroni di Pazienti affetti da Malattia RenoVascolare
 - i **Nefroni** residui sono **Ipo-Filtranti** (cala il Filtrato per Singolo Nefrone)
 - I Nefroni residui Non sono **Proteinurici** (Proteinuria < 120 mg/die e/o Albuminuria < di 30 mg/die)

Meccanismo di Azione di Ace-I, Sartani e Gliflozine (Farmaci di Scelta nella IRC secondaria ad evoluzione di Malattia Non RenoVascolare)



- ▶ Cala l' Iperfiltrazione dei Nefroni Residui
 - ▶ Cala la proteinuria perchè:
 - a) Non solo si riduce la vasocostrizione efferente e cala la pressione effettiva di filtrazione
 - b) ma cala anche l' Angiotensina II
- (All aumenta la permeabilità della membrana di filtrazione glomerulare → Prot-u)

Monitoraggio degli Effetti Collaterali di Ace-I e Sartani

- ▶ A 3, 10 e 30 giorni dosare:
- ▶ A) Creatininemia (il GFR non deve calare oltre il 30% rispetto al basale (eventualmente ridurre la dose o sospendere il farmaco)
- ▶ B) Potassiemia (non deve superare i 5.0 mEq/L):
eventualmente Ridurre l' Apporto Alimentare
- ▶ Se non basta introdurre Chelanti del Potassio utilizzabili cronicamente: Patiromer o Sodio Zirconio Ciclosilicato

Chi può prescrivere Patiromer e Sodio Zirconio Ciclosilicato ?

In Italia,



- ▶ **Patiromer (Veltassa)**
- ▶ **Sodio Zirconio Ciclosilicato (Lokelma)**

**Sono soggetti a Prescrizione Medica Limitativa (RRL),
riservata a specialisti da centri ospedalieri o autorizzati dalle
regioni.**

Specialisti Autorizzati.

- ▶ **Internisti, Nefrologi e Cardiologi, come indicato nelle
determinazioni AIFA.**

Perché in corso di IRC i RAAS Inibitori Non danno Sempre IperPotassiemia ?

- ▶ Normalmente l' aumento del Ks non si verifica perchè  Aldosterone
- ▶ L' Aldosterone  perchè stimolato direttamente dalla potassiemia, a meno che...

Il paziente non sia Affetto da **Iperaldosteronismo IpoReninamico*** che si caratterizza per un Reset del RAAS verso il Basso, per cui anche il calare di uno degli agenti stimolanti (' Angiotensina II) riduce l' incremento dell' aldosterone.



Pazienti più frequentemente affetti da IperAldosteronismo IpoReninamico :
Diabetici, pazienti in trattamento Digitalico o con Ciclosporina

Monitoraggio degli Effetti Collaterali delle Gliflozine (utilizzabili non solo nel Diabete di tipo 2 proteinurico, ma anche nelle Nefropatie Proteinuriche di altra origine)

- ▶ Gli effetti collaterali e i rimedi sono sovrapponibili a quelli di Ace-I e Sartani.
- ▶ Monitoraggio Bioumorale analogo a quello di Ace-Inibitori e Sartani
- ▶ Non vanno utilizzate nel diabete di tipo 1
- ▶ Non vanno utilizzate se il GFR è <20 mL/min (rischio di chetoacidosi diabetica)
- ▶ Non vanno utilizzate in Gravidanza

Cosa Spiegare al Paziente a proposito degli inibitori del RAAS ?

- Benefici sull'apparato Cardiovascolare con  Sopravvivenza

- **Se cala PA si può avere Possibile  Funzione Renale:**
anche se PA raggiunge i Valori Desiderati un prezzo che vale la pena di pagare perché:
calando la PA, e grazie agli effetti sul Nefrone, cala l' iperfiltrazione di ogni singolo nefrone e  la Proteinuria
ed il Nefroni Residui Non più IperFiltranti e Proteinurici "vivono" più a lungo:
pertanto gli inibitori del RAAS rallentano la progressione della IRC

- **Non esagerare con l' apporto del potassio**

Per valutare gli Effetti della Terapia con Ace-i, Sartani
e Gliflozine sull' Albuminuria e sulla Proteinuria/die

Attendere 1 Mese, ma

Non è necessaria una Raccolta Urinaria delle 24 ore

Dosare su Campione urinario estemporaneo

l' Albuminuria o Proteinuria (in mg/Litro)

e

la Creatininuria (in grammi/litro)

Il rapporto di queste 2 entità

darà il valore della Albuminuria o della Proteinuria delle 24 ore

Esempio di Calcolo

- ▶ Paziente che sul campione estemporaneo ha una proteinuria di 2800 mg/L ed una creatininuria di 1,295 g/L : bisogna impostare il seguente calcolo:
- ▶ $2800:1,295= 2162$ mg/die
- ▶ Perché il calcolo si imposta in questo modo?
Perché si deve Rapportare la Proteinuria o l'Albuminuria in mg/L ai g/litro di Creatininuria

Altri farmaci utilizzabili nei Pazienti Non affetti da Nefropatia Aterosclerotica

- ▶ Diuretici (ma aumentano uricemia ed azotemia)
- ▶ beta bloccanti
- ▶ calcio antagonisti

E se la paziente Ipertesa fosse Gravida ?

(Indipendentemente da se coesista o meno IRC)

No Ace-Inibitori, no Sartani, no Gliflozine,

No Diuretici (tranne se scompenso cardiaco imminente)

Sì ad Alfa-Metildopa, Amlodipina, Labetalolo

Terapia Antipertensiva nel paziente affetto da Malattia Reno-Vascolare

Iperensione NefroVascolare (INV) - Nefropatia Ischemica (NI) - Nefropatia Aterosclerotica (NA)

- 1) Iperensione NefroVascolare : Stenosi di Una o Entrambe le Arterie Renali
- 2) Nefropatia Ischemica: Stenosi di Una o Entrambe le Arterie Renali + IRR
- 3) Nefropatia Aterosclerotica (NA):

Variante della Malattia RenoVascolare, che si caratterizza per IRC, la cui Eziologia è da ricondursi ad un aumento, a genesi Aterosclerotica, della Resistenza offerta al Flusso del Sangue nei Vasi Renali di Medio Calibro (Arterie Arciformi ed Arterie Interlobari) in assenza di altre cause note di IRC.

Gl' Indici di Resistenza Intraparenchimali Renali (IRR)* misurati all' EcoDoppler Renale, quantizzano il fenomeno

* IRR sono Aumentati se $> 0 = 0.7$

Incidenza della Ipertensione NefroVascolare 1-2 % degli **ipertesi**
Ma sono Rari i Pazienti affetti da Nefropatia Aterosclerotica ?

► Fino al 40% (con trend in aumento) dei pazienti affetti da Diabete di tipo 2, se c'è IRC, non sono affetti da una Nefropatia Proteinurica (la GNF di Kimmelstiel Wilson), ma da una Nefropatia Aterosclerotica

A sua volta

► Essendo NA un quadro secondario ad AteroSclerosi,

Può essere causa di IRC anche in pazienti Non Diabetici:

in un nostro studio su 1563 pazienti con IRC:

131 pazienti con NA, 36 erano Diabetici e 95 Non Diabetici

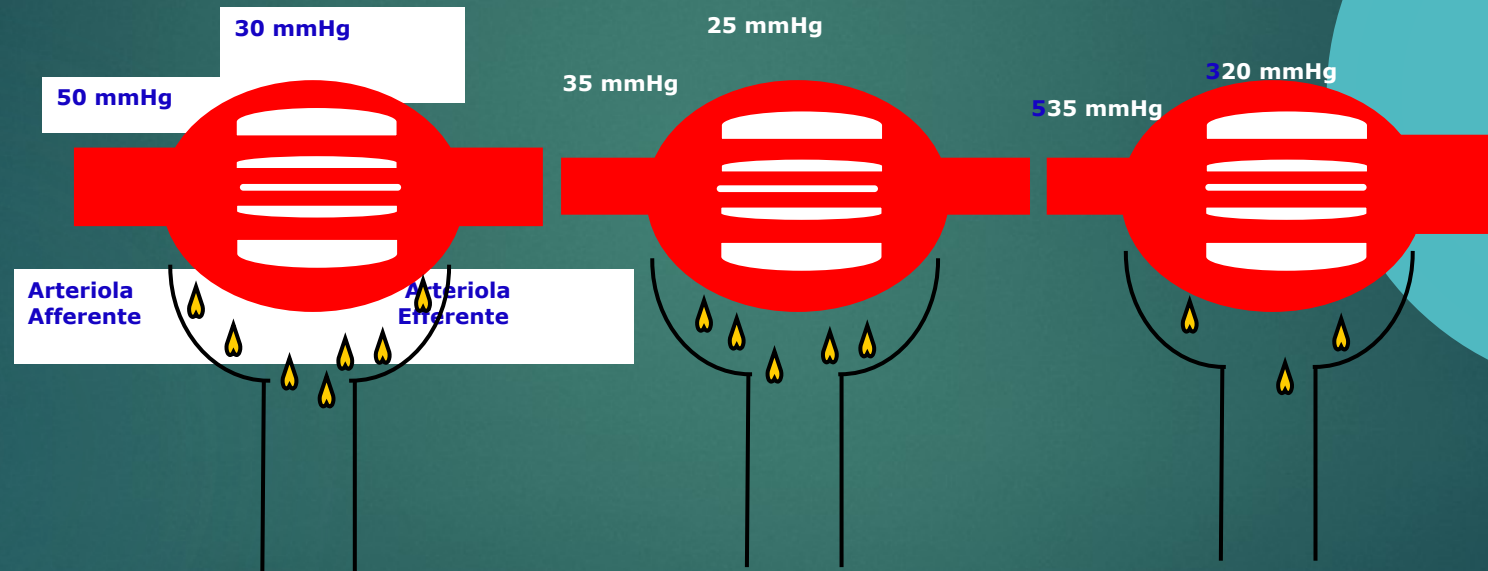
Caratteristiche dei Nefroni in corso di NA

- ▶ A) In quanto IpoPerfusi, non sono IperFiltranti, ma IpoFiltranti
- ▶ B) Il calo del GFR per Singolo Nefrone (SNGFR) viene limitato dall'attivazione del RAAS: questo non «restituisce» ai Nefroni un SNGFR normale (altrimenti non ci sarebbe IRC), ma lo rende Meno Compromesso
- ▶ C) Non coesiste un' Albuminuria Patologica

Effetto degli Ace-Inibitori e dei Sartani in corso di Insufficienza Renale Cronica Secondaria a Nefropatia Aterosclerotica o Ischemica

A_{II} Sì Nefrop AteroS o Isch

A_{II} Inibita



Utilizzo degli' inibitori del RAAS (RAAS-I) in corso di NI o NA

- ▶ Se utilizziamo RAAS-I non rendiamo NormoFiltranti dei Nefroni Iperfiltranti,
- ▶ ma riduciamo ulteriormente il SNGFR di Nefroni già divenuti IpoFiltranti (per ↑ delle Resistenze nei Vasi Arteriosi di Medio Calibro), che limitavano* il danno da ipoperfusione grazie all'attivazione del **RAAS**
- ▶ **Si rammenti, inoltre**, che in corso di NA non c'è Albuminuria patologica (per cui, ridurre la genesi di All, Non sortisce Vantaggi sulla Proteinuria).
- ▶ * Limitavano, non correggevano del tutto: altrimenti non ci sarebbe IRC

Ergo: Che Fare ?

- ▶ **Utilizzare Ace-I e Sartani ? Sì. Ma a basse dosi (per sfruttarne l' effetto CardioProtettivo)***
- ▶ **Se il paziente è diabetico, non utilizzare le Gliflozine**
- ▶ **Fare ricorso, per raggiungere gli obiettivi pressori, agli altri farmaci antipertensivi citati come seconda linea nel corso dell' IRC Non secondaria a Nefropatia Ischemica o Aterosclerotica**

* Romano G, Ferraccioli G, Colussi G. Has the time come to change the treatment criteria for patients with chronic kidney disease? The "hypofiltering nephron" hypothesis. Front. Nephrol., 19 December 2025

Farmaci da Privilegiare per il trattamento della Ipertensione in corso di Malattia Reno-Vascolare

- ▶ Vasodilatatori periferici come Calcio-Antagoniti e Alfa Bloccanti
- ▶ E i Beta-Bloccanti ?

i Beta-Bloccanti nella Malattia Reno-Vascolare:

- ▶ Normalmente, l'Adrenalina e la Noradrenalina si legano sia ai recettori **alfa** (che causano vasocostrizione) sia ai recettori **beta-2** (che causano vasodilatazione).
- ▶ **Blocco dei recettori Beta farmacologicamente indotto** : Quando somministri un beta-bloccante non selettivo (come il Propranololo), chiudi la "porta" della vasodilatazione Beta Indotta.
- ▶ **Predominanza Alfa**: Con i recettori beta occupati dal farmaco, le catecolamine endogene del corpo hanno "campo libero" per legarsi ai recettori alfa-1.
- ▶ Questo sbilanciamento porta a una Vasocostrizione Periferica e, di riflesso, ad un Calo del Flusso Ematico in vari distretti, inclusi i Reni (e se i Glomeruli sono già IpoPerfusi...).

E se il paziente si gioverebbe dell'assunzione di Beta Bloccanti : che Fare ?

► Ricorrere ai Beta Bloccanti Cardio-Selettivi (bloccano solo i recettori Beta 1 cardiaci, come Atenololo, Metoprololo, Bisoprololo):

ma attenzione, se usati ad Alte Dosi, Perdono la Selettività

► Ricorrere agli Alfa e beta Bloccanti (**Carvedilolo**, **Labetalolo**): Bloccano contemporaneamente i recettori β e i recettori α_1 . Questo annulla completamente l'effetto di vasocostrizione renale

► Ricorrere al Nebivololo che, non solo è molto selettivo per i β_1 del cuore, ma stimola anche la produzione di **Ossido Nitrico** (che ha di per sé un effetto VasoDilatante)

Sono tutti Ipertesi i pazienti in IRC ?
Dieta a Basso Contenuto di Sodio per Tutti ?

Tipologia 1




Qualora la malattia di base che è evoluta in IRC sia una Nefropatia Tubulo-Interstiziale” (con “Perdita di Sali”)
Non si sviluppa Ipertensione,
il Paziente si presenta «Asciutto» e, fino a che conserverà una diuresi residua accettabile (GFR>5ml/min), necessiterà viceversa di un Supplemento Sodico tale da consentire di mantenere un' espansione del VP che gli Preservi il più possibile il Filtrato Glomerulare Residuo.

Tutti i pazienti IRC-Normotesi sono affetti da una Nefropatia con Perdita di Sali ? NO !


Tipologia 2:

Il paziente Potrebbe essere Normoteso anche perché lo Scompenso Cardiaco

Prevale sull' Espansione di Volume

(Paziente Ipoteso, Edematoso, con  Volemia Assoluta e  VEC, ma  Volemia efficace

Tipologia 3:

L' Introduzione Dietetica di NaCl è così bassa da Non consentire Espansione di VP per Natriuresi Obbligata:
(Paziente «asciutto» con  Volemia Assoluta)

La Diagnosi Differenziale fra le 3 Tipologie :

Valutazione FE-Na Attesa e FE-Na Misurata

FE-Na attesa = Fe-Na che ci si aspetta in base al GFR del Paziente

Come si calcola la FE-Na Attesa: $62,8 / \text{GFR in mL/min} \%$

Es.: se $\text{GFR} = 100$, $\text{Fe-Na} = 62,8 / 100 \% = 0.628\%$

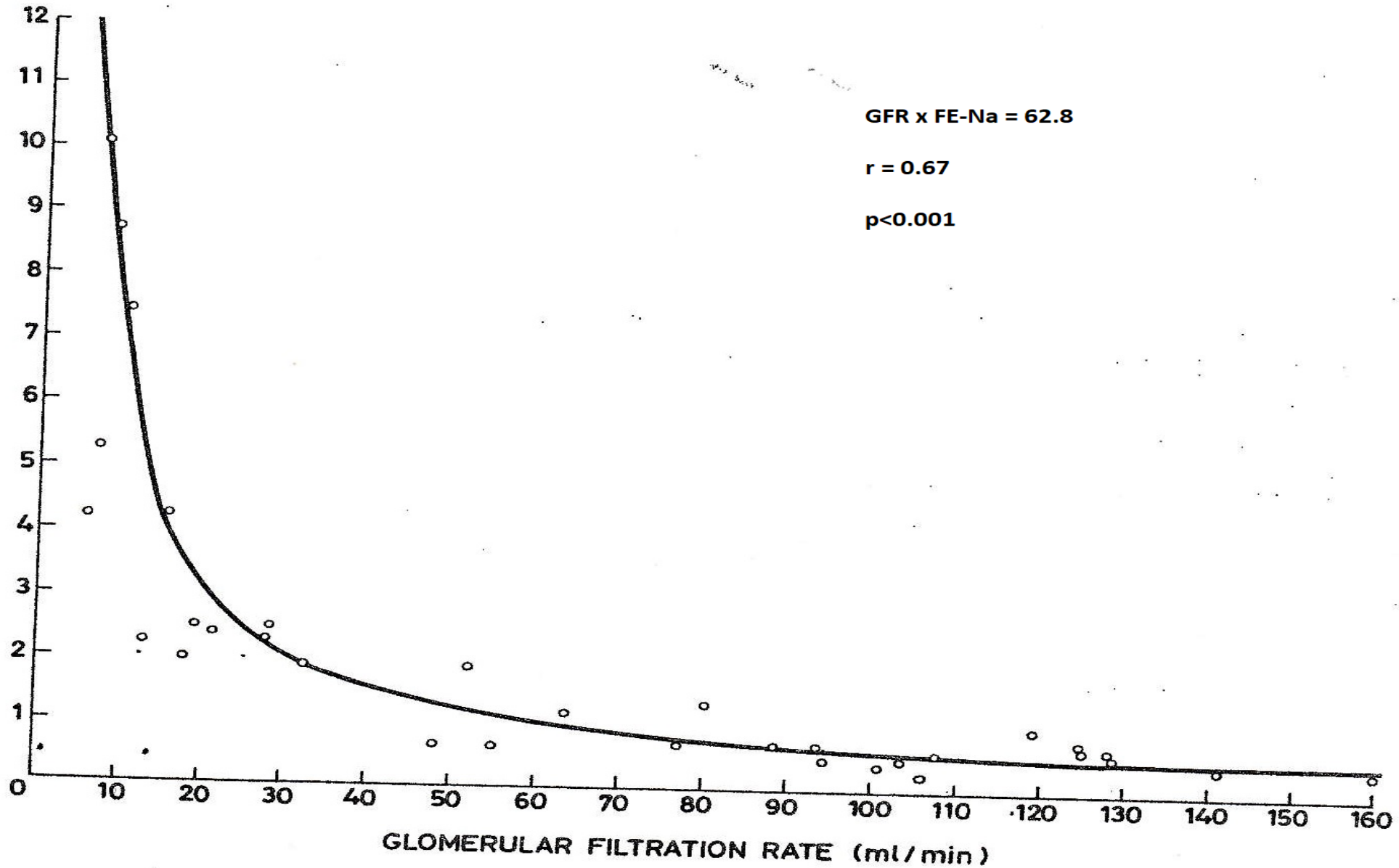
FE-Na Misurata = FE-Na al letto del paziente*

Come si misura la Fe-Na:

$$FE - Na = \frac{\text{sodiuria}(\text{mEq/L}) \cdot \text{creatininemia}(\text{mg}\%) \times 100}{\text{sodiemia}(\text{mEq/L}) \cdot \text{creatininuria}(\text{mg}\%)}$$

* I valori per calcolarla sono ottenuti su campione plasmatico e urinario estemporanei

FILTERED
SODIUM
EXCRETED
%



1) Nel paziente con Nefropatia con Perdita di Sali:

FE-Na «Misurata» > FE-Na «Attesa»

Il paziente si presenta Non Iperteso, ma «Asciutto»:

No Dieta IpoSodica (eventuale supplementazione di Na), Né Diuretici

2) Nel paziente con Scompenso Cardiaco :

FE-Na «Misurata» < FE-Na «Attesa»

Il paziente si presenta Non iperteso, ma Edematoso e con  BNP:

Sì a Dieta IpoSodica e Diuretici

3) Paziente con Introduzione Sodica di 2-3 gr/die

FE-Na «Misurata» < FE-Na «Attesa»

Il paziente si presenta Non iperteso, ma «Asciutto» e con BNP normale

Dieta con 6 gr/die di Sodio Cloruro

Conclusioni/1

- ▶ Una Diagnosi Eziologica accurata (circa la causa di IRC) Non è un Lusso Concettuale, ma una premessa indispensabile anche per instaurare un' Adeguate e Personalizzata Terapia Antipertensiva nel Paziente Nefropatico.

Conclusioni/2

- ▶ Si precisa, però, che le differenze terapeutiche proposte nell' incontro di oggi , in relazione alla distinzione fra nefropatie croniche con nefroni «iperfiltranti» rispetto a quelle con nefroni «ipofiltranti», sono ancora oggetto di studio e non sono ancora state recepite dalle linee guida formulate dalle società scientifiche coinvolte nella elaborazione di dette linee guida

Complementi di Arredo: il Calcolo del GFR con le Formule

- ▶ Quando si utilizzano le formule non si può non tener conto della struttura fisica del paziente.
- ▶ Infatti i livelli di Creatininemia non sono solo secondari alla funzione renale,
- ▶ ma anche alla quantità di Creatinina prodotta dalle Masse Muscolari del paziente (per cui bisogna tener conto della muscolatura del soggetto)

Uso corretto della formula di Cockcroft-Gault:

$140 - \text{Et\`a in anni} \times \text{Peso in kg} / 72 \times \text{Creatininemia in mg\%}$
(moltiplicare $\times 0.85$ nei Soggetti di Sesso Femminile)

- ▶ Nella Cockcroft-Gault, la massa muscolare del paziente viene considerata, indirettamente, attraverso l'indicazione del peso del paziente: Ma se il paziente è in Sovrappeso, va inserito il peso ideale (Peso ideale = altezza in m² $\times 24^*$), perché il tessuto adiposo non produce creatinina e, inserire il peso reale porterebbe ad una sovrastima del filtrato glomerulare.
- ▶ Quando il paziente è SottoPeso inserire il Peso Reale, perché quando cala il peso, calano anche le masse muscolari, per cui, in questo caso, il peso reale riflette correttamente l'entità delle masse muscolari

*24= Body Mass Index considerato nella norma

Nelle formule CKD-EPI e BIS 1 il peso è «considerato» nella Superficie Corporea

Infatti, applicando queste formule, il risultato è dato per un paziente la cui superficie corporea sia di 1,73 metri quadri

- ▶ Se il paziente, come in molti casi, non ha una superficie corporea di 1.73 metri quadri, regolarsi come segue:
 - calcolare la superficie corporea col metodo Dubois* e poi dividere x1.73
 - Il valore di questo rapporto va moltiplicato per il risultato ottenuto con la formula utilizzata.

* Anche in questo caso, se il paziente è in sovrappeso, calcolare la superficie corporea inserendo il peso ideale corrispondente, se il paziente è in sottopeso inserire il peso reale

Esempio di calcolo utilizzando CKD-EPI o BIS 1

► Es: Paziente di sesso maschile, di razza bianca, di 75 anni,
Creatininemia = 1.3 mg% :

$$eGFR / \underline{1.73 \text{ m}^2} = 53,37 \text{ mL/min.}$$

Se il paziente è alto 158 cm e pesa 60 kg , la sua superficie corporea è pari a 1,61 metri quadri

$$1.61 / 1.73 = 0,93$$

$53,37 \times 0.93 = 49,63$: questo è il vero eGFR del paziente

Se lo stesso paziente pesasse 80 kg, la superficie corporea da considerare sarebbe sempre 1,61 metri quadri (perché il peso ideale sarebbe di 60 kg)

La formula per calcolare l'eGFR cambia con l' Età:

- Fino a 17 anni

https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculatorPed

- Adulti (formula CKD-EPI da 18 a 69 anni*)

<https://www.mdcalc.com/calc/3939/ckd-epi-equations-glomerular-filtration-rate-gfr>

*Scegliendo la versione del 2009 (che include anche la razza)

- Adulti (formula BIS 1 da 70 anni e oltre) :

<https://www.egfr.app/calculator/bis-elderly/>

Calcolo di Proteinuria* o di Albuminuria** delle 24 ore:
se non si può disporre di una raccolta urinaria
delle 24 ore:

Dosare su di un campione estemporaneo, la
Proteinuria (o Albuminuria) in mg/Litro
e la Creatininuria in grammi/litro

Il rapporto di queste due entità darà il valore
della Proteinuria (o Albuminuria) delle 24 ore

*Albuminuria patologica se > 30 mg/die

**Albuminuria Moderatamente aumentata se > 30 mg/die

***Albuminuria severamente aumentata se > 300 mg/die

ACR= Albumin Creatinin Ratio PCR= Protein Creatinin Ratio

Esempio di Calcolo

- ▶ Paziente che sul campione estemporaneo ha una proteinuria di 280 mg% ed una creatininuria di 1295 mg/L : bisogna impostare il seguente calcolo:
- ▶ $2800 : 1,295 = 2162$ mg/die
- ▶ Perché il calcolo si imposta in questo modo?
Perché si deve rapportare la proteinuria (o l'albuminuria)/L ai grammo/litro di Creatininuria

Caso Clinico 1:

Paziente di Sesso Femminile, età 50 anni, Naive dal punto di vista Nefrologico:

- ▶ APR : diabetica di tipo 1,
- ▶ APP Creatininemia = 1.1 mg% con e-GFR = 58.7 mL/min
- ▶ Albuminuria di 300 mg/die (albuminuria severamente aumentata)
- ▶ Valori pressori (dedotti da diario pressorio domiciliare) che si attestano mediamente su 150/90 mmHg
- ▶ Inquadramento: Malattia Renale Cronica in Diabetica

TERAPIA

▶ Terapia in Atto:

- Terapia Insulinica
- Terapia con Statina (Pravastatina) : 20 mg/die

▶ Terapia proposta in aggiunta:

- Ramipril 5 mg/die
- Dieta Iposodica (6 gr/die di Sodio Cloruro)
- Sostituita Pravastatina con Atorvastatina* (20 mg/die)

*Atorvastatina: Come effetto di molecola e non di classe di farmaco,
↓
Proteinuria

Follow-up di Controllo

- ▶ Creatininemia a 3 giorni da inizio terapia: 1,30 mg% (+18%)
- ▶ Creatininemia a 10 giorni da inizio terapia: 1,28mg% (+16%)
- ▶ Potassiemia a 3 giorni da inizio terapia: 5.2 mEq/L
- ▶ Potassiemia a 10 giorni da inizio terapia: 5.3 mEq/L

Si rileva iperpotassiemia, ma:

- ▶ Emogas Venoso:

Bicarbonatemia di 24 mEq/L : Non segni di Acidosi metabolica

- ▶ Anamnesticamente : Apporto potassico dietetico nei limiti della norma

Si pone sospetto di IpoAldosterronismo IpoReninemico in Diabetico

Si avvia terapia con Veltassa al dosaggio di 1 bustina/die da 8.4 gr

▶ Dopo 1 Settimana di Terapia:

- Potassiemia 4.9 mEq/L

▶ Ad 1 Mese da avvio terapia con Ramipril

- Creatininemia 1.27 mg% (+15.45%)

- Potassiemia 4.8 mEq/L

- Albuminuria 90 mg/die (Moderatamente aumentata)

- PA mediamente a domicilio di 125/80 mmHg



Storia Clinica del Paziente

2018

Diagnosi di
Diabete
tipo LADA

GFR
79,24mL/min

Nefropatia
Diabetica Non
Proteinurica

Fundus Oculi
Negativo

2021

Avvio per PA
Ramipril
5mg/die

GFR da
71,8mL/min a
59,5mL/min

2023

Avvio
Dapagliflozin
10mg/die

Il GFR cala a
54,9 mL/min

Gennaio 2024

**Nefrectomia
Radicale
Monolaterale di
Rene Destro a
seguito di diagnosi
di Carcinoma a
Cellule Chiare**

Ecodoppler Renale:
Indici di Resistenza
Aumentati

Valutazione Pre-Operatoria

**Trattamento
Chirurgico Neoplasia
Renale Monolaterale**



Nefrectomia Radicale Rene Interessato

Oppure



Asportazione Massa Neoplastica

La Nefrectomia Radicale del Rene Interessato risulta essere più scura dal punto di vista oncologico, ma determina un maggiore calo del filtrato glomerulare del paziente.

Qualora nonostante il calo del filtrato il GFR superi il valore di 45mL/min (soglia di sicurezza AUA), l'intervento radicale può essere proposto, senza gravi conseguenze nefrologiche.



Previsione del GFR Post-Nefrectomia

A seguito di una Nefrectomia Radicale Monolaterale ci si attende, nei successivi Tre Mesi, un aumento del GFR del 24% attribuibile all'IPERTROFIA COMPENSATORIA del rene che rimane in situ (RK)
(Palacios et al, 2020).

È pertanto possibile effettuare una stima pre-operatoria di quale sarà il GFR a Tre Mesi dall'intervento *(Rathi et al, 2022)*

$$GFR_{atteso} = GFR_{RK} * 1,24$$

Previsione del GFR Post-Nefrectomia

Valore di GFR Atteso Post-Nefrectomia

Il GFR atteso a 3 Mesi dall'intervento
risulta essere di

55,4 mL/min

Questo valore sarebbe risultato superiore
alla soglia di Sicurezza di 45 mL/min



Follow-up Post Nefrectomia: la Delusione!

Funzione Renale del Paziente a Tre Mesi dall'Intervento

**GFR totale immediatamente
Post-Nefrectomia**

44,64 mL/min

**GFR totale a 3 Mesi dalla
Nefrectomia**

43,64 mL/min

NON vi è stata dunque alcuna Ipertrofia Compensatoria nel rene residuo, al contrario di quanto atteso



La Possibile Interpretazione

Da indagini effettuate nel corso della storia clinica del paziente, si dispone di diverse informazioni rilevanti

Diagnosi di Nefropatia Diabetica NON Proteinurica

Fundus Oculi Negativo

Indici di Resistenza Aumentati all'Eco-doppler Renale



NEFROPATIA ATEROSCLEROTICA

L'Effetto dell'Inibizione del RAAS

Normalmente, l'Aumento della Perfusione del Rene Residuo post-nefrectomia inibisce il RAAS (*Kikuchi et al, 2023*).



Ciò spiega perché in questa condizione gli Inibitori del RAAS normalmente NON interferiscono con l'ipertrofia compensatoria (*Shimada et al, 2022*)

Nel paziente con Nefropatia Aterosclerotica,
però, il RAAS è basalmente Attivato

L'Effetto dell'Inibizione del RAAS

Il nostro paziente è affetto da
Nefropatia Aterosclerotica



Il RAAS è basalmente attivato



Dunque in questo caso
l'assunzione di Farmaci Inibitori del RAAS è la probabile
causa di Mancato Sviluppo dell'Ipertrofia Compensatoria

La Prova che Cercavamo...

Effetti della sospensione degli inibitori del RAAS

Il GFR a Tre Mesi dalla Sospensione di ACE-Inibitori e Gliflozine
è di

50,2 mL/min

Questo valore è ben superiore (+15%) ai 43,64 mL/min
rilevati a 3 mesi dalla Nefrectomia
(quando non si erano interrotti gli inibitori del RAAS),
e supera anche i 45mL/min (soglia di sicurezza AUA)

La Differenza tra GFR Atteso ed Effettivo

GFR Raggiunto

50,2 mL/min

GFR Atteso

55,4 mL/min

Presumibilmente, l'Ipertrofia Compensatoria nel paziente con Nefropatia Aterosclerotica è Meno Efficace a causa delle Resistenze Aumentate al Flusso Ematico a livello dei vasi renali di medio calibro

Conclusioni

Probabilmente* nei pazienti portatori di Aumentate Resistenze nei Vasi Renali di Medio Calibro, qualora vadano incontro a Nefrectomia Radicale, gli Inibitori del RAAS NON andrebbero utilizzati perché Interferiscono Negativamente con l'Ipertrofia Compensatoria Post-Nefrectomia**

*E' in corso uno studio ad hoc

**Romano et al: Is it always safe to administer RAS inhibitors to patients who underwent unilateral radical nephrectomy? Case Reports in Nephrology , 2026

Caso clinico 3: Paziente affetto da IRC Non Iperteso

► Maschio, 19 anni, eGFR = 53 mL/min, Proteinuria di circa 1 gr/die, non Edemi declivi

APR: Monorene Congenito

(displasia cistica del rene Sx asportato a 4 anni)

APP:

- Autoimmunità Negativa
- Non proposta Biopsia Renale per condizione di Mono-Rene
- Nessuna Terapia in atto: non tollerato il tentativo pregresso di introdurre ACE-Inibitori a scopo antiproteinurico.
- PA nella Norma.

Quesiti ?

- ▶ 1) come mai la GlomeruloSclerosi Focale Segmentale del Monorene non si era evoluta in 19 anni (Proteinuria stabilmente entro circa 1 gr/die) pur in assenza di terapia mirata ?
- ▶ 2) come mai Non iperteso ?
- ▶ 3) perché Intolleranza ad Ace-inibitori (incremento creatininemia > del 30% rispetto al basale?)

Che fare ?

► 1° passo: Confronto fra :

Frazione Escreta del Sodio Misurata ed Attesa

Risultato:

FE Na Attesa = $62.8/53 = 1,18\%$

FE Misurata = $3,38\%$

Considerando che il paziente era normoteso e «asciutto»

Oltre alla Glomerulosclerosi Focale segmentale doveva essere affetto da una «Nefropatia con Perdita di Sali»

Che fare ? Passo 2

Contattare i Pediatri per raccogliere ulteriori elementi anamnestici :

- ▶ emerge che il paziente, a 2 mesi era stato operato per stenosi del giunto pieloureterale del Remnant Kidney e, quindi
- ▶ Nel periodo di Ostruzione della via urinaria aveva sviluppato un danno tubulare che giustificava l' essersi instaurata (oltre al danno glomerulare) anche una «Nefropatia con Perdita di Sali».

Che fare ? Passo 3

- ▶ Localizzazione della sezione del tubulo che si era danneggiata: danno al Tubulo Proximale o al Tubulo distale ?
- ▶ Risultati:
 - Beta-2 Microglobulina Urinaria Aumentata
 - Emogas nella norma (no difetto di acidificazione urinaria)
 - Intatta capacità di concentrazione urinaria
 - ERGO:

Difetto Tubulare Prox come causa di Nefropatia con Perdita di Sali

Chi ci Ricorda ? La Natura Anticipa la Farmacologia

- ▶ L' aumento dell' «Offerta» Distale di Sodio, in questo paziente
Mima l'Uso Cronico di Gliflozine

e Spiega:

- 1) Perché, pur in assenza di terapia mirata, la proteinuria è rimasta, nel tempo, entro il limite di 1 gr/die*
- 1) Perché l' aggiunta in terapia di Ramipril non era stato tollerato (eccessiva inibizione del RAAS)*

** Salt-Losing Syndrome as a Mimicker of the Nephroprotective Effect of Gliflozins in Proteinuric Nephropathies*

Romano G, Nicholas F, Colussi G. Oxf Med Case Reports. 2025

Addendum: come si calcola il valore della Beta 2 Microglobulina Urinaria (vn < 0= 300 mcg/die)

► Su Campione Urinario Estemporaneo misurare :

- Beta 2 microglobulina in mcg/L

. Creatininuria in gr/L

Calcolare il rapporto: Beta 2 microglobulina (in mcg/L)

/

Creatininuria (in gr/L)



Esempio: paziente con:

Beta 2 microglobulina pari a 200 mcg/L

Creatininuria 0.5 gr/L

Risultato: Beta 2 microglobulina = 400 mcg/die