

INTERAZIONE NEFROLOGO-CARDIOLOGO-DIABETOLOGO E NECESSITÀ DELLA DIAGNOSI PRECOCE DI IRC

L. Oldrizzi

Divisione di Nefrologia, Ospedale Fracastoro, San Bonifacio (VR)

Collaboration between nephrologists, cardiologists and diabetologists and the importance of early diagnosis of chronic kidney disease

The incidence and prevalence of kidney disorders is high in patients with cardiac disease or diabetes, and this requires close collaboration between nephrologists, cardiologists and diabetologists. Renal function disorders and signs of kidney disease have been demonstrated to be independent cardiovascular risk factors. At the same time, even very initial reductions of renal function have been shown to be an independent risk factor for cardiovascular death. Diagnosing progressive renal disease and chronic kidney disease at an early stage is thus very important. Thanks to interspecialist collaboration, early diagnosis will delay the progression of renal disease and reduce the associated cardiovascular risk. As regards chronic kidney disease and other diabetic complications, the need for early diagnosis is linked to their high costs for patients, society, and health-care organizations. Micro- and macroalbuminuria are well-known independent risk factors both for chronic kidney disease and cardiovascular disease. Thus, reducing albuminuria should be considered a crucial goal in the treatment and secondary prevention of progressive renal disease. (G Ital Nefrol 2008; 25 (Suppl. S42): S8-13)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Albuminuria,
Risk factors,
Chronic kidney
disease,
CRF,
Diabetic
nephropathy,
Cardiovascular
risk

PAROLE CHIAVE:

Albuminuria,
Fattori di rischio,
Insufficienza
renale cronica,
IRC,
Nefropatia
diabetica,
Rischio
cardiovascolare

✉ Indirizzo dell'Autore:

Dr. Lamberto Oldrizzi
Divisione di Nefrologia
Ospedale Fracastoro
ASL 20 di Verona
Via Circonvallazione, 1
37047 San Bonifacio (VR)
e-mail:
lamberto.oldrizzi@ulss20.verona.it

INTRODUZIONE

La necessità d'interazione multidisciplinare tra nefrologi, cardiologi e diabetologi nasce dalla dimostrazione dell'elevata incidenza di danni renali in pazienti cardiopatici e/o affetti da diabete mellito, prevalentemente di tipo II.

Si tratta quindi di affrontare il problema dei pazienti affetti primitivamente da patologia cardiaca che presentano nel corso del *follow-up* una disfunzione renale; l'insorgenza di insufficienza renale peggiora in modo rilevante la prognosi del paziente stesso.

Di conseguenza, sta nascendo una sorta di nuova sottospecializzazione: la cardionefrologia. In molte strutture ospedaliere esistono già attività ambulatoriali coordinate, dove i pazienti vengono seguiti clinicamente dal cardiologo e dal nefrologo, al fine di stabilire una strategia gestionale, terapeutica e preventiva che possa risultare efficace.

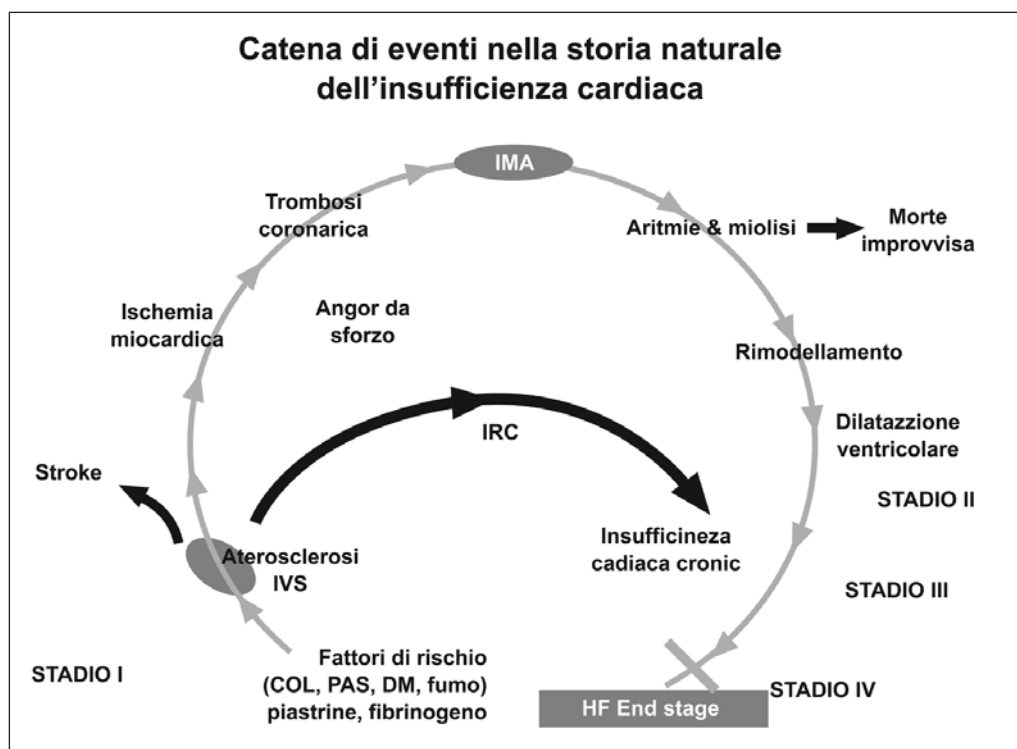
IL LEGAME CUORE-RENE: LE EVIDENZE DELLA LETTERATURA

Nei pazienti nei quali si sta instaurando una cardiopatia congestizia (Fig. 1), lo sviluppo di insufficienza renale cronica (IRC) si associa alla comparsa di disfunzioni quali un'alterata conduzione dello stimolo e una riduzione della funzione diastolica, che giustificano l'aumentato rischio di morte in questi pazienti (1).

L'insufficienza renale nei pazienti cardiopatici ha una prevalenza significativa; le stime attuali non forniscono tuttavia indicazioni esatte: l'associazione insufficienza cardiaca-insufficienza renale varia dal 30% in studi anglosassoni (2), al 4-5% nel registro IN-CHF (3), al 10% in registri locali (Fig. 2) (4).

Lo studio "KEEP" dimostra che la comparsa di alterazioni della funzione renale e/o di segni di nefropatia si associa in modo indipendente al rischio cardiovascolare (5), mentre lo studio CHARM ("Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity") conferma che la IRC è un fattore di rischio indipendente per morte per malattie cardiovascolari,

Fig. 1 - La sequenza di eventi nella patogenesi dell'insufficienza cardiaca congestizia, non complicata dalla presenza di nefropatia.



anche in pazienti con gradi iniziali di riduzione della funzione renale ("hazard ratio" di mortalità: 1.54 per GFR inferiore a 60 mL/min, 1.86 per GFR <45 mL/min) (6).

È quindi di fondamentale importanza prognostica una diagnosi precoce di malattia renale e di IRC: non solo per rallentare la progressione della IRC verso lo stadio 5, ma anche per ridurre il rischio cardiovascolare di questi pazienti. Lo studio di Go (7), condotto per quasi tre anni in oltre un milione di pazienti censiti nel "Kaiser Permanente Renal Registry" (San Francisco, California) ha fornito queste indicazioni:

- aumento del rischio di morte dal 17% (soggetti con GFR tra 45 e 59 mL/min) sino al 600% per i soggetti con IRC in stadio 5 (GFR <15 mL/min);
- aumento del rischio di eventi cardiovascolari dal 43% (stadio 3) fino al 343% (stadio 5);
- aumento del rischio di ospedalizzazione: dal 14% (stadio 3) al 315% per i soggetti con IRC in stadio 5.

Lo studio "VALIANT" ha associato la riduzione della funzione renale al rischio di morte per cause cardiovascolari, con mortalità che dal 14.1% per i soggetti con GFR >75 mL/min/1.73m², saliva al 45.5% nei soggetti con GFR <45 mL/min/1.73m² (8). Le cause erano identificabili in una serie di complicanze indotte dalla IRC: anemia, stress ossidativo, calcificazioni vascolari, flogosi.

Per quanto riguarda l'anemia, la sua prevalenza è elevata nei pazienti con cardiopatia e nefropatia cro-

nica. La presenza di anemia induce disfunzioni sia sistoliche che diastoliche, aumento del livello di peptide natriuretico, aumento del volume extracellulare, peggioramento della qualità di vita e, ovviamente, aumento dei costi socio-sanitari.

L'anemia del cardionefropatico è secondaria sia all'insufficienza renale, sia all'aumentata produzione di citochine indotta dall'insufficienza cardiaca; entrambe le cause portano ad una ridotta produzione di eritropoietina endogena e a resistenza del midollo osseo all'azione dell'ormone (9).

In altre parole, l'anemia e altre comorbidity sono associate in modo indipendente al rischio cardiovascolare. Per contro la presenza di cardiopatia è associata ad un maggior rischio di sviluppo di insufficienza renale e di peggioramento della funzione renale stessa.

Una metanalisi cumulativa di due studi longitudinali, "ARIC Study" e "Cardiovascular Health Study" (circa 14000 soggetti) ha dimostrato, al termine di un periodo di osservazione di 9.3 anni, un'evidente associazione tra malattia cardiovascolare e sviluppo di IRC (10). Lo studio conferma precedenti osservazioni, sia di tipo epidemiologico sia ottenute in trial terapeutici, sul potenziamento bidirezionale del rischio cardiovascolare e renale (11-14). In particolare, nei pazienti trattati con calcioantagonisti e/o diuretici la comparsa di insufficienza renale si associa ad aumento dell'outcome primario (rischio CV composto: 15% vs 6% nei

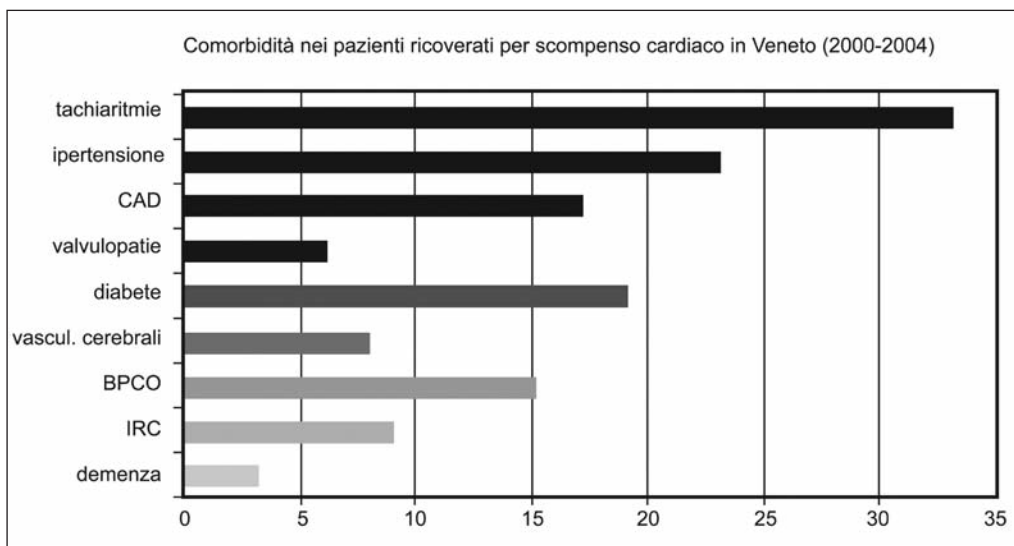


Fig. 2 - Stime di associazione con altre patologie, compresa insufficienza renale cronica, nei pazienti con scompenso cardiaco in Veneto (4).

soggetti con normofunzione renale) (11), mentre nei pazienti con insufficienza cardiaca o infarto acuto del miocardio e alterazioni della funzione renale si riscontrava, nei dodici mesi successivi al primo ricovero, un rischio di riospedalizzazione e di morte significativamente più elevato ("odds ratio", rispettivamente, di 1.70 e 3.10) (13).

DIAGNOSI PRECOCE SIGNIFICA INTERAZIONE EFFICACE

I soggetti con patologia cardiologica/cardiovascolare sono seguiti in prevalenza dal medico generico e dal cardiologo; il medico di base mostra al contempo una minore capacità di riconoscere le nefropatie croniche in fase precoce (15). Questo rende indispensabile un programma di educazione mirata all'identificazione e alla terapia precoce delle nefropatie (15, 16).

Si rende quindi indispensabile un'integrazione/collaborazione tra nefrologo, cardiologo e medico di base per prevenire, o quantomeno rallentare, il danno renale cronico, trattare nel modo più adeguato le complicanze clinico-metaboliche della IRC e ridurre il rischio cardiovascolare (10, 17).

In sostanza si tratta di attuare un approccio clinico integrato, e al contempo più focalizzato sulla sindrome cardiorenale: "Le possibilità di ridurre l'elevata incidenza di insufficienza renale e di malattie cardiovascolari potranno essere massime solo quando medico di medicina generale, nefrologo e cardiologo lavoreranno in partnership, per ridurre e trattare i fattori di rischio vascolare modificabili, compresi quelli secondari all'insufficienza renale" (18).

L'epidemiologia dei pazienti con IRC in trattamento dialitico ha posto negli ultimi anni il problema della

IRC secondaria a nefropatia diabetica. È noto da molti anni che in circa un terzo dei pazienti affetti da diabete di tipo II si sviluppa danno renale; il problema, in termini socio-sanitari, ha assunto nell'ultimo decennio rilevante importanza per l'aumentata incidenza del diabete.

I dati del "National Diabetes Education Program" concernono la drammatica realtà degli USA: circa 21 milioni di persone affette da diabete mellito (90-95% di diabete di tipo 2), oltre 6 milioni d'individui che non sanno di esserlo. Secondo le stime USA, ogni 24 ore si verificano 4100 nuovi casi di diabete, 810 decessi causati dal diabete, 230 amputazioni, 120 casi di insufficienza renale e 55 casi di cecità (19).

Una percentuale significativa di pazienti diabetici è predisposta allo sviluppo di nefropatia. In questi individui il rischio cardiovascolare è moltiplicato dalla compresenza della IRC.

Il "Casale Monferrato Study", condotto in Italia nel 2003, ha indicato che, ogni anno, il 4% dei diabetici di tipo 2 sviluppa nefropatia, mentre la comparsa di microalbuminuria raddoppia il rischio di nefropatia diabetica manifesta (20).

La prevalenza di insufficienza renale (GFR < 60 mL/min) è molto elevata nei pazienti diabetici tipo II: sia studi Australiani che Americani attestano che nel 30% dei soggetti è presente una IRC; di questi il 40% non ha micro/macroalbuminuria mentre il 30% ha macroalbuminuria (21, 22). Il riscontro di microalbuminuria è inoltre del tutto frequente nei pazienti diabetici: in uno studio Australiano condotto su oltre 11000 pazienti si è osservata microalbuminuria in oltre il 25% dei casi (23).

I costi personali, sociali e finanziari della IRC e delle altre complicanze nel paziente diabetico rendono



Fig. 3 - Il logo del progetto "Team Care".

ragione dell'assoluta necessità di attuare un programma di prevenzione e diagnosi precoce. Il sommario di questo programma dovrebbe includere uno *screening* per la diagnosi precoce, con utilizzo sempre più diffuso di esami mirati (microalbuminuria e eVFG); riduzione dei valori di pressione arteriosa ed uso di farmaci di provata efficacia nefroprotettiva nel diabetico, ottimizzazione del controllo glicemico ed utilizzo di farmaci che riducano l'insulino-resistenza (24). Appare inevitabile che un programma di efficace prevenzione della nefropatia richieda l'integrazione stretta tra l'attività del diabetologo del nefrologo e del medico di medicina generale (25).

PREVENZIONE DEL DANNO RENALE

La comparsa di micro/macroalbuminuria è un fattore di rischio indipendente per IRC e malattia cardiovascolare: di conseguenza, la riduzione dell'albuminuria è considerata un obiettivo del trattamento e della prevenzione (secondaria) del danno renale.

L'intervento di prevenzione primaria deve iniziare nella fase normoalbuminurica: stop al fumo, correzione della dislipidemia, controllo glicemico ottimale, con-

trollo della pressione arteriosa, riduzione dell'assunzione di proteine, utilizzo di ACE-inibitori.

Lo studio "BENEDICT" ("Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial") ha documentato che in pazienti con DM II l'utilizzo o di un ACE-inibitore riduce di 2.1 volte la comparsa di microalbuminuria (26).

Il ruolo degli ACE-inibitori (e la loro maggiore efficacia) nella prevenzione primaria della microalbuminuria è stata confermata in una recente metanalisi (27).

RUOLO DELLA DIETA

Il contributo di fattori quali l'iperdislipidemia e l'introito proteico è stato chiaramente delineato: è presente una connessione fisiopatologica tra ipercolesterolemia, iperdislipidemia e danno glomerulare, dimostrato negli studi sperimentali. In ambito clinico è dimostrabile un'associazione tra i fattori citati e la progressione del danno renale (28).

L'introito proteico può influire sul ritmo di progressione del danno renale: l'adozione di una restrizione proteica alimentare da un lato non induce effetti negativi, dall'altro sembra indurre un incremento della sensibilità tissutale all'insulina.

Pur considerando il controllo della pressione arteriosa e della glicemia i target primari, anche la terapia dietetica e ipolipemizzante possono avere un ruolo complementare (29).

CARDIOPATIA, NEFROPATIA, DIABETE: IL TRIANGOLO SI CHIUDE

L'associazione tra diabete ed insufficienza cardiaca fu descritta nel 1971 nel *Framingham Study*: il 15-25% dei cardiopatici erano anche diabetici.

Dell'associazione tra insufficienza renale e cardiaca è stato già discusso; la presenza di cardiopatia nei pazienti con nefropatia diabetica incipiente (microalbuminuria) aumenta il rischio di morte di 10 volte. Le cause dell'elevata incidenza di cardiopatia nei diabetici (soprattutto se nefropatici) sono la presenza di coronaropatia, di cardiomiopatia "diabetica" e di ipertensione arteriosa (30).

CONCLUSIONI

Lo schema terapeutico e il *follow-up* clinico di questi pazienti è spesso fatto da medici con diverse attitudini, compiti e specializzazioni; la qualità della cura ne può risentire in modo importante. È invece indispensabile concordare una strategia operativa di completa collaborazione tra diabetologo e nefrologo: lo scopo è

attuare un corretto *follow-up* nefrologico sin dalla comparsa dai primi segni di nefropatia.

I risultati di una gestione autonoma non sembrano, infatti, ideali. In uno studio condotto in Italia si è valutata l'efficacia delle terapie adottate dal medico di medicina generale, dal diabetologo e dal nefrologo su alcuni parametri clinici e biochimici: pressione arteriosa, assetto lipidico, Hb glicata, emoglobinemica. I risultati ottenuti indicano che è essenziale una integrazione tra le varie figure mediche per ottenere i migliori risultati in termini d'efficacia: se questo non si realizza, il paziente è ad elevato rischio di sottotrattamento farmacologico (31).

L'importanza dell'integrazione e/o della collaborazione tra vari specialisti e diverse professionalità dell'assistenza sanitaria è stata fondamentale nel disegno del progetto "Team Care" ("Comprehensive Lifetime Management for Diabetes" (Fig. 3), programma di gestione integrata del paziente diabetico (www.ndep.nih.gov/diabetes/pubs/TeamCare.pdf), e del "Canadian Collaborative Group for the Prevention of Illness in Kidney Disease", ulteriore progetto di sviluppo di un programma di assistenza socio-sanitaria che si poggia sulla collaborazione tra diabetologo e nefrologo (<http://www.cihirsc.gc.ca/e/24561.html>).

RIASSUNTO

L'incidenza e la prevalenza di danni renali sono elevate nei pazienti cardiopatici e diabetici, ponendo con forza la necessità di una stretta interazione interspecialistica tra nefrologi, cardiologi e diabetologi. Le alterazioni della funzione renale e l'evidenza di segni di nefropatia rappresentano fattori indipendenti di rischio cardiovascolare, mentre anche gradi iniziali di riduzione della funzione renale sono un fattore indipendente di rischio di mortalità cardiovascolare. Di conseguenza, è cruciale diagnosticare precocemente le nefropatie e l'insufficienza renale: per rallentarne la progressione, ma anche per ridurre il rischio cardiovascolare associato alle nefropatie evolutive attraverso un'efficace interazione tra i diversi specialisti. Per il diabete, questa necessità è legata agli elevati costi personali, sociali e finanziari dell'insufficienza renale cronica (IRC) e delle altre complicanze diabetiche. È noto, per esempio, che la comparsa di micro- e macroalbuminuria è un fattore di rischio indipendente sia per la IRC, sia per le malattie cardiovascolari: di conseguenza, ridurre l'albuminuria deve essere per il nefrologo un importante obiettivo del trattamento e della prevenzione secondaria del danno renale.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

- Gil P, Justo S, Caramelo C. Cardio-renal failure: an emerging clinical entity. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1780-3. Epub 2005 Jul 12.
- Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006; 113: 671-8.
- Fabbri G, Gorini M, Maggioni AP, Cacciatore G, Di Lenarda A. Comorbidità nei pazienti del registro IN-CHF. *G Ital Cardiol (Rome)* 2006; 7: 689-94.
- Informazione Epidemiologia Salute. 2006; 2: 4-6
- McCullough PA, Jurkovic CT, Pergola PE, et al. Independent components of chronic kidney disease as cardiovascular risk state: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Arch Intern Med* 2007; 167: 1122-9.
- Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006; 113: 671-8.
- Go AS, Chertow GM, Fm D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351 (13): 1296-305.
- Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 1285-95.
- Silverberg DS, Wexler D, Blum B, IIN A. Anemia in chronic kidney disease and congestive heart failure. *Blood Purif* 2003; 21: 124-30.
- Elsayed EF, Tighiouart H, Griffith J, et al. Cardiovascular disease and subsequent kidney disease. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1130-6.
- de Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, et al. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2459-64.
- Sarnak MJ. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (Suppl. 5): S11-7.
- McClellan WM, Langston RD, Presley R. Medicare patients with cardiovascular disease have a high prevalence of chronic kidney disease and a high rate of progression to end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1912-9.
- Brosius FC 3rd, Hostetter TH, Kelepouris E, Mitsnefes MM, Moe SM, Moore MA, Pennathur S, Smith GL, Wilson PW; American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council; Council on High Blood Pressure Research; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Epidemiology and Prevention; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: a

- science advisory from the American Heart Association Kidney And Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; developed in collaboration with the National Kidney Foundation. *Circulation*, 2006; 114: 1083-7. Epub 2006 Aug 7.
15. Boulware LE, Troll MU, Jaar GB, Myers DI, Powe NR. Identification and referral of patients with progressive CKD: a national study. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 192-204.
 16. Akbari A, Swedko PJ, Clark HD, et al. Detection of chronic kidney disease with laboratory reporting of estimated glomerular filtration rate and an educational program. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1788-92.
 17. Hobson A, Kalra PA, Kalra PR. Cardiology and nephrology: time for a more integrated approach to patient care? *Eur Heart J* 2005; 26: 1576-8. Epub 2005 Jun 23.
 18. Freedman BI, Dubose TD jr. Chronic kidney disease: cause and consequence of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1113-5.
 19. NIDDK, National Diabetes Statistics Fact Sheet, 2005. Disponibile on-line su: www.diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/statistics
 20. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, et al. Progression di overt nephropathy in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 2150-5.
 21. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhagan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003; 289: 3273-7.
 22. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 195-200.
 23. Tapp RJ, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. Albuminuria is evident in the early stages of diabetes onset: results from the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle study (AusDiab). *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 792-8.
 24. Fioretto P, Bruseghin M, Berto I, Gallina P, Manzato E, Mussap M. Renal protection in diabetes: role of glycemic control. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (4 Suppl. 2): S86-9.
 25. Scherthauer G. Kidney disease in diabetology. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 703-7.
 26. Remuzzi G, Mancia M, Ruggenenti P. Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes: the BENEDICT study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (4 Suppl. 2): S90-7.
 27. Strippoli GF, Craig M, Schena FP, Craig JC. Antihypertensive agents for primary prevention of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3082-91. Epub 2005 Aug 31.
 28. Gross JL, de Azevedo MJ, Silverio SP, Canani LH, Caramri ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005; 28: 164-76.
 29. Gin H, Rigalleau V, Aparicio M. Lipids, protein intake and diabetic nephropathy. *Diabetes Metab* 2000; 26 (Suppl. 4): 45-53.
 30. Gilbert RE, Connelly K, Kelly DJ, Poolock CA, Krum H. Heart failure and nephropathy: catastrophic and interrelated complications of diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 193-208. Epub 2005 Dec 7.
 31. Minutolo R, Sasso FC, Chiadini P, et al. Management of cardiovascular risk factors in advanced type 2 diabetic nephropathy: a comparative analysis in nephrology, diabetology and primary care settings. *J Hypertens* 2006; 24: 1655-61.