

SINDROMI EDEMIGENE

MALATTIA RENALE CRONICA (MRA) IN MEDICINA GENERALE

Reggio Emilia 25/05/2016

Elena Bazzinotti

Medico in Formazione Medicina Generale

- Possiamo fare diagnosi nell'ambulatorio di MG?
 - Screening categorie a rischio
 - Percorso diagnostico MRC
 - Alterazioni Metaboliche MRC
- Possiamo rallentare la progressione della MRC?
- Qual è il ruolo del MMG?
 - Follow up
 - Invio allo specialista

Possiamo fare diagnosi nell'ambulatorio di MG?

Screening categorie a rischio

Percorso diagnostico MRC

Alterazioni Metaboliche MRC

DEFINIZIONE

(KDIGO 2013)

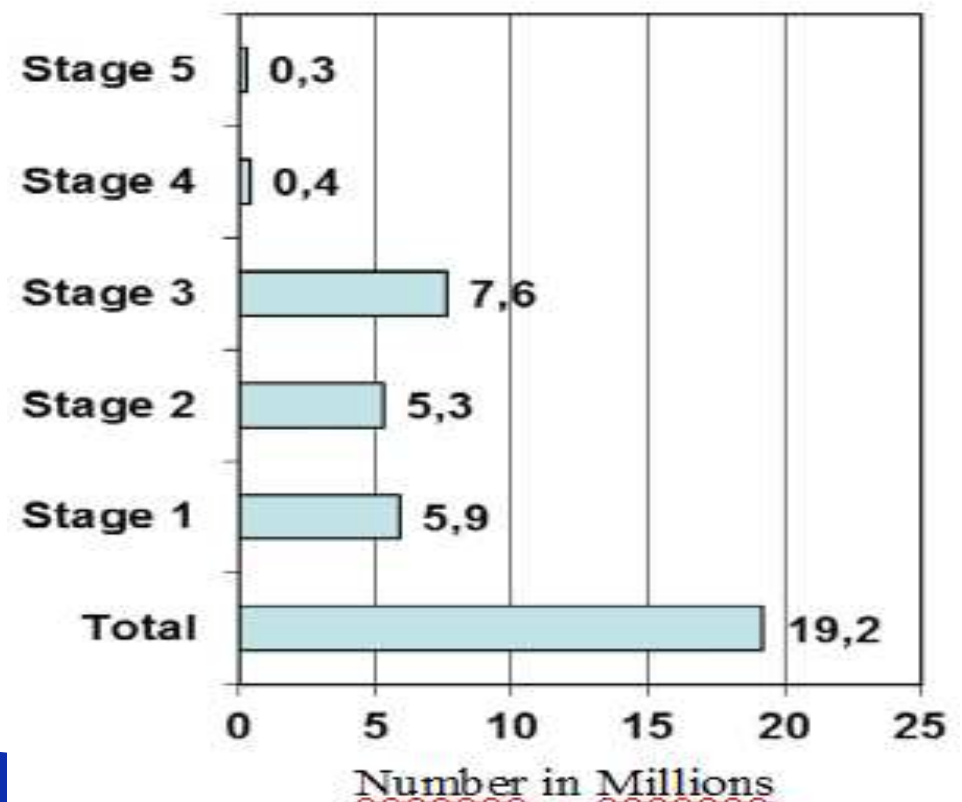
La malattia renale cronica viene definita dalla presenza di alterazioni della struttura o della funzionalità renale da **almeno 3 mesi**

PREVALENZA

Circa del **20% nella popolazione generale**, di cui il 7,6% in stadio 3

EZIOLOGIA

- **Diabete 50%**
- **Ipertensione 27%**
- **Glomerulopatie 13%**
- **Altro 10%**



DEFINIZIONE

(KDIGO 2013)

La MRC viene classificata in base a:

- $GFR_{(velocità\ di\ filtrazione\ glomerulare)}$ → 5 STADI DI GRAVITA'
- ALBUMINURIA → 3 GRADI

DEFINIZIONE

(KDIGO 2013)

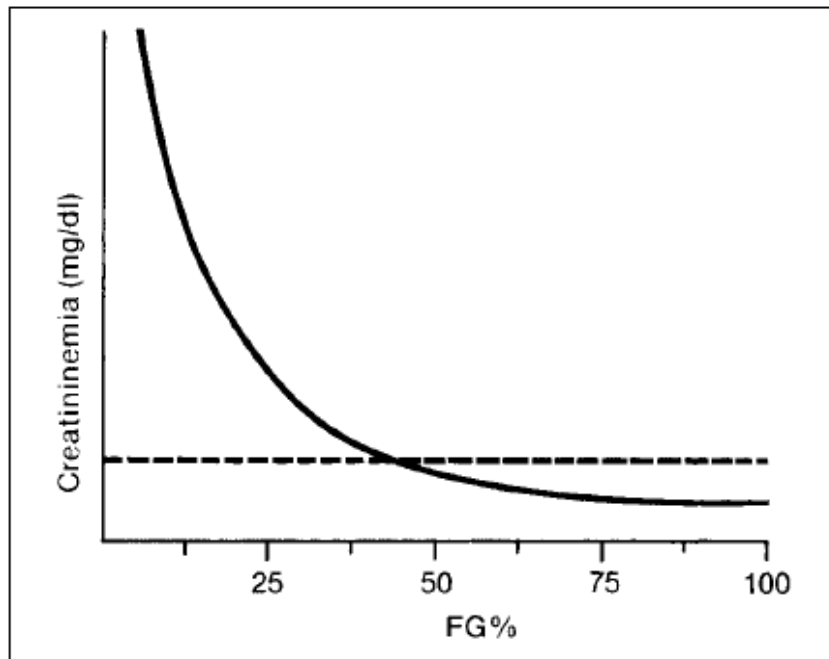
STADIO DANNO RENALE

Stadio del danno renale		VFG stimato ml/min/1,73m ²
G1	Normale	≥ 90
G2	Lieve compromissione	60 - 89
G3a	Da lieve a moderata compromissione	45 - 59
G3b	Da moderata a grave compromissione	30 - 44
G4	Grave compromissione	15 - 29
G5	Insufficienza renale terminale	<15

GRADO DI ALBUMINURIA

Grado di albuminuria		Albuminuria mg/24h	Albuminuria/ creatininuria	
			mg/mmol	mg/g
A1	Normale o lievemente aumentata	<30	<3	<30
A2	Moderatamente aumentata	30 - 300	3 - 30	30 - 300
A3	Gravemente aumentata	>300	>30	>300

STIMA GFR



Increase SCr	Decrease SCr
Ketotic states, hyperglycemia (Jaffé)*	Dietary protein restriction
Cephalosporins (Jaffé)*	Muscle wasting, malnutrition
Flucytosine (enzymatic method)*	Bilirubin (Jaffé)*
Cimetidine, trimethoprim (block secretion)	Renal disease
Vigorous exercise	Advanced age
Ingesting cooked meats	Female sex
	Advanced liver disease

*These factors affect the measurement process directly.

La **creatininemia** è un indicatore poco sensibile delle variazioni della GFR

➡ stima della GFR attraverso un equazione predittiva

STIMA GFR

EQUAZIONI PREDITTIVE

EQUAZIONE DI COCKCROFT E GAULT

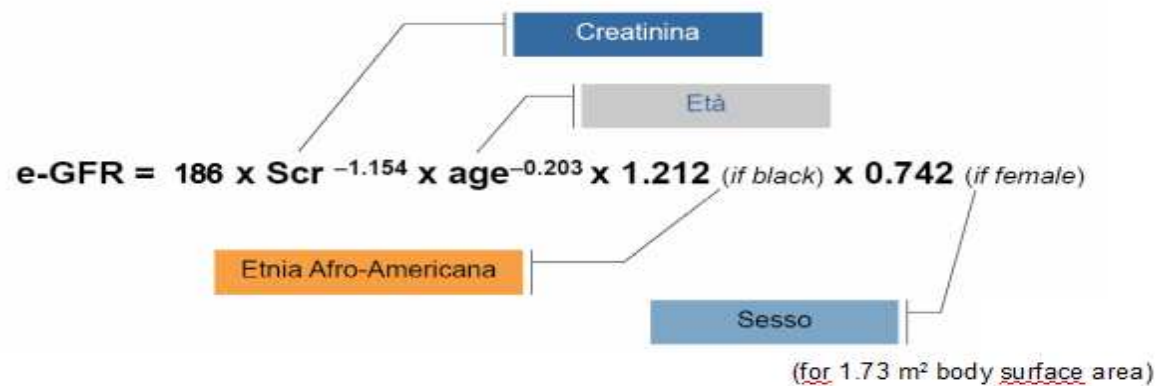
$$\text{GFR}_{\text{Cockcroft}} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{mass (kg)} [\times 0.85 \text{ if female}]}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dl)}}$$

Sovrastima GFR in pz con MRC avanzata!

STIMA GFR

EQUAZIONI PREDITTIVE

EQUAZIONE MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study)



The diagram illustrates the MDRD equation for estimating GFR. The equation is:
$$e\text{-GFR} = 186 \times \text{Scr}^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \times 1.212 \text{ (if black)} \times 0.742 \text{ (if female)}$$
 Labels with lines pointing to the equation components: 'Creatinina' points to 'Scr'; 'Età' points to 'age'; 'Etnia Afro-Americana' points to '1.212 (if black)'; 'Sesso' points to '0.742 (if female)'. Below 'Sesso' is the text '(for 1.73 m² body surface area)'.

L'equazione MDRD:

- è attendibile per valori di **GFR** compresi tra **20 e 60 ml/min**
- Tende a sottostimare GFR per valori > 60 ml/min
- Tende a sovrastimare GFR per valori < 20 ml/min e in pz con BMI estremo

STIMA GFR

EQUAZIONI PREDITTIVE

CKD-EPI (Modification of the CKD Epidemiology Collaboration)

$$\text{GFR} = a \times (\text{serum creatinine}/b)^c \times (0.993)^{\text{age}}$$

a
• Black
□ Women = 166
□ Men = 163
• White/other
□ Women = 144
□ Men = 141

b
• Women = 0.7
• Men = 0.9

c
• Women
□ Serum creatinine ≤ 0.7 mg/dL = - 0.329
□ Serum creatinine > 0.7 mg/dL = -1.209
• Men
□ Serum creatinine ≤ 0.7 mg/dL = - 0.411
□ Serum creatinine > 0.7 mg/dL = -1.209

L'equazione CKD-EPI è superiore alla MDRD; in particolare
nel range di GFR > 60ml/min è da preferire alla MDRD

ALBUMINURIA

Grado di albuminuria		Albuminuria mg/24h	Albuminuria/ creatininuria	
			mg/mmol	mg/g
A1	Normale o lievemente aumentata	<30	<3	<30
A2	Moderatamente aumentata	30 - 300	3 - 30	30 - 300
A3	Gravemente aumentata	>300	>30	>300

- Severità proteinuria è elemento discriminante per la prognosi (correla con aumento rischio progressione nefropatia, mortalità CV e mortalità da tutte le cause)
- Per identificarla è preferibile utilizzare **rapporto albuminuria/creatininuria (ACR)** perchè è più sensibile rispetto al rapporto proteinuria/creatininuria (PCR) in particolare nei pz a **rischio CV e diabetici.**

PROGNOSI MRC

Prognosis of CKD and by eGRF and Albuminuria Categories: KDIGO 2012

				Persistent albuminuria categories		
				Urine ACR (mg/mmol)		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal male < 2.5 female < 3.5	Microalbuminuria male 2.5 – 25 female 3.5 – 35	Macroalbuminuria male > 25 female > 35
eGFR categories (mL/min/1.73m ²) Description and range	G1	Normal or high	>90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

■ low risk if no other markers of kidney disease, no CKD)
 ■ Moderately increased risk
 ■ high risk
 ■ very high risk

4 CATEGORIE DI RISCHIO

INDIVIDUARE PZ CON MRC IN AMBULATORIO DI MG

Segni e Sintomi sono tardivi e aspecifici

- astenia, malessere generale, edemi
- prurito, pallore
- nausea, vomito anoressia
- scompenso cardiaco
- polineuropatia, convulsioni

SINDROME UREMICA

→ **SCREENING CATEGORIE A RISCHIO**

SCREENING CATEGORIE A RISCHIO

Le Linee Guida Italiane per l'identificazione, prevenzione e gestione della MRC nell'adulto propongono di sottoporre ai test per MRC i soggetti abbiano **almeno uno** dei seguenti **fattori di rischio**:

- Diabete
- Ipertensione
- Malattia cardiovascolare (cardiopatía ischemica, insufficienza cardiaca cronica, vasculite periferica e vasculite cerebrale)
- Anomalie anatomiche reni e vie urinarie, calcoli renali, IPB
- Malattie multisistemiche con potenziale coinvolgimento renale (Es. LES)
- Familiarità
- Occasionale riscontro ematuria o proteinuria
- Farmaci nefrotossici (Litio, FANS a lungo termine, inibitori della calcineurina)

SCREENING CATEGORIE A RISCHIO

Come?

- Creatininemia e stima GFR (MDRD/CKD-EPI)
- Albuminuria/Creatininuria (ACR) o Proteinuria/Creatininuria (PCR)

Quando?

- Almeno 3 determinazioni GFR in un periodo non inferiore a 90 giorni
- In soggetti in cui è stata individuata riduzione GFR ripetere la determinazione entro 2 settimane (per escludere cause di deterioramento acuto)

SCREENING CATEGORIE A RISCHIO

Progressione?

- Si definisce progressione una riduzione della GFR $> 5\text{ml/min}$ in 1 anno o $>10\text{ml/min}$ in 5 anni
- Valutare sempre il declino della funzione in relazione all'età e alla aspettativa di vita del pz (necessità di terapia renale sostitutiva nel corso della vita del pz)

PERCORSO DIAGNOSTICO MRC

- ANAMNESI ed ESAME OBIETTIVO
(misurazione PA!)
- ESAMI DI LABORATORIO
- ESAMI STRUMENTALI

PERCORSO DIAGNOSTICO MRC

ANAMNESI

- Familiarità per malattie renali
- Precedenti esami di laboratorio funzione renale
- Fumo
- Esposizioni professionali (solventi/sostanze chimiche)
- Ospedalizzazioni
- Farmaci: antibiotici (aminoglicosidi e chinolonici), FANS, anticoagulanti/antiaggreganti piastrinici; anti-ipertensivi, ipoglicemizzanti orali/insulina, statine.
- Patologie urologiche (anomalie malformative, infezioni, ostruzioni, calcoli)
- Infezioni recenti e/o rash cutanei e/o artriti
- Sintomi urinari
- Malattie CV/ Diabete

PERCORSO DIAGNOSTICO MRC

- Creatinina
- Esame urine, sedimento urinario, proteinuria
- Urea
- Elettroliti: Na, K, Ca, P, Mg, Cl, HCO₃
- Emocromo
- Uricemia
- Glicemia
- Assetto lipidico: Col. Tot /LDL/HDL/TG
- PTH
- Proteine totali e albumina
- Elettroforesi proteine sieriche e urinarie
- AST/ALT – Fosfatasi alcalina
- ANA – Ab anti-DNA – ANCA – Ab anti GBM – Complemento
- Ab anti HBV – Ab anti HCV – Ab anti HIV
- Immunofissazione sierica e urinaria

ESAMI DI LABORATORIO

PERCORSO DIAGNOSTICO MRC

ESAMI STRUMENTALI

ECOGRAFIA RENALE

E' indicata:

- MRC progressiva/ MRC stadi 3-4-5
- Micro-macroematuria
- Sintomi da ostruzione tratto urinario
- Familiarità per rene policistico e età > 20 anni
- Candidati a biopsia renale

N.B. Nell'ipertensione arteriosa resistente utile eco-color-doppler arterie renali per valutazione stenosi arterie renali (gold standard rimane angiografia)

ALTERAZIONI METABOLICHE MRC

Complicazioni	Classe VGF (ml/min/1,73m ²)				
	≥90	60-90	45-59	30-44	<30
Anemia ¹	4,0%	4,7%	12,3%	22,7%	51,5%
Ipertensione ²	18,3%	41,0%	71,8%	78,3%	82,1%
Carenza 25 (OH)D ³	14,1%	9,1%	10,7%		27,2%
Acidosi ⁴	11,2%	8,4%	9,4%	18,1%	31,5%
Iperfosfate-mia ⁵	7,2%	7,4%	9,2%	9,3%	23,0%
Ipoalbumine-mia ⁶	1,0%	1,3%	2,8%	9,0%	7,5%
Iperparatiroidismo ⁷	5,5%	9,4%	23,0%	44,0%	72,5%

¹ emoglobina <12g/dl

² pressione sistolica ≥140mmHg, diastolica ≥90 mmHg o riferito trattamento antiipertensivo in corso

³ <15ng/ml[37nmol/l]

⁴ sodio bicarbonate <21 mEq/l

⁵ fosfatemia ≥4,5mg/dl

⁶ albuminemia <3,5 g/dl

⁷ PTH ≥70pg/ml

ALTERAZIONI METABOLICHE MRC

- Anemia Hb < 11-12g/dL
- Dislipidemia

	Stadi 2-3	Stadi 4-5	Emodialisi
Colesterolo totale	Normale	Normale	Normale
HDL	Normale o ↓	↓	↓
LDL	Normale o ↑	Normale o ↓	Normale o ↓
Trigliceridi	Normale o ↑	↑	↑

→ **ATEROSCLEROSI**

ALTERAZIONI METABOLICHE MRC

- Ipertensione arteriosa $> 140/90$ mmHg
- Alterazioni del Metabolismo Calcio/Fosforo

P PTH $\uparrow$
Ca Vit D $\downarrow$



Alterazioni turnover osseo (osteodistrofia uremica)
Calcificazioni extrascheletriche vascolari

- Acidosi Metabolica $\text{HCO}_3^- < 22$ mEq/L
- Iperpotassiemia $\text{K}^+ > 5,5$ mEq/L
- Alterazioni stato nutrizionale
- Perdita della omeostasi fluidi corporei

Possiamo rallentare la progressione della MRC?

RALLENTAMENTO PROGRESSIONE

- Riduzione della **proteinuria**
- Controllo dell'**ipertensione**
- Controllo della **glicemia**
- Controllo dell'**ipercolesterolemia**
- Controllo dell'**anemia**
- Controllo metabolismo **Ca e P**
- Dieta / Esercizio Fisico / Controllo del Peso
- **Farmaci nefrotossici** (FANS, F. antineoplastici, antiangiogenetici, antivirali..)

RIDUZIONE PROTEINURIA

LG italiane 2015

Uso di ACE-I o ARB produce i migliori risultati in termini di riduzione della progressione del danno renale, riduzione della mortalità CV in pz con nefropatia diabetica e in pz con MRC e proteinuria.

DIABETICI, ACR > 30mg/g (indipendentemente da ipertensione o MRC)	ACE-I o ARB
NON DIABETICI, IPERTESI, ACR > 265 mg/g (indipendentemenete da MRC)	ACE-I o ARB
NON DIABETICI, ACR > 620 mg/g (indipendentemente da ipertensione, MRC, malattie CV)	ACE-I o ARB
NON DIABETICI, MRC, IPERTESI, ACR < 265 mg/g	TP ANTIP. A SCELTA

- Iniziare trattamento con ACE-I e sostituirli con ARB se non sono tollerati
- In corso di trattamento a scopo antiproteinurico aumentare la dose gradualmente fino a massimo dosaggio terapeutico tollerato.

CONTROLLO IPERTENSIONE

Quale Target pressorio?

LG italiane 2015

MRC	≤ 130/80 mm/Hg
MRC con proteinuria > 1gr/24h	≤ 125/75 mm/Hg

ESC / KDIGO 2013

ALBUMINURURIA (mg/die)	TARGET (mm/Hg)	FARMACO di SCELTA
< 30	≤ 140/90	nessuno
30-300	≤ 130/80	ACE-I o ARB
> 300	≤ 130/80	ACE-I o ARB

MONITORAGGIO TP ACE-I/ARB

LG italiane 2015

- Monitorare K ematico e GFR prima di iniziare tp, dopo 1-2 settimane dall'inizio tp, e dopo ogni incremento di dose.
- Se variazione GFR $\geq 25\%$ o creatinina $\geq 30\%$:
 - indagare altre cause di aumento (es. ipovolemia/FANS)
 - se non sono state individuate altre cause di aumento, ridurre il dosaggio fino alla dose precedentemente tollerata, e aggiungere se necessario un altro farmaco antipertensivo

MONITORAGGIO TP ACE-I/ARB

- In generale prestare particolare attenzione per pz con $GFR < 60$ ml/min.
- NO per $GFR < 30$ ml/min
- Gestione specialistica per GFR tra 30 e 45 ml/min
- Sospendere ACE-I/ARB in condizioni di “instabilità” GFR (Es. iperpiressia, vomito, diarrea)

ALTRI FARMACI ANTIPERTENSIVI

- **Beta bloccante** : migliorare outcomes cardiaci
- **Diuretico dell'ansa** : controllo dei fluidi (adeguare dosaggio)
- **Ca-antagonista**: raggiungimento target pressorio
- **Inibitore Aldosterone**: effetto antifibrotico

CONTROLLO della GLICEMIA

Quale target? **Emoglobina glicata < 7%**

- Buon controllo glicemico riduce il rischio di progressione della MRC e la proteinuria
- **Monitoraggio GFR e ACR almeno 1 volta/anno nei pz diabetici**
- Non utilizzare **metformina** per GFR < 30 ml/min.
Attenzione!!! nell'utilizzo di metformina per GFR compresa tra 30 e 45 ml/min. **Sospendere metformina** 48H prima di esame con mdc fino a 24H dopo.

CONTROLLO DELL'IPERCOLESTEROLEMIA

- Pz con MRC sono da considerare **pz a rischio CV alto o molto alto**



controllo attivo fattori di rischio

- **Quale Target?**

LDL < 100 mg/dL per pz a rischio CV alto

LDL < 70 mg/dL per pz a rischio CV molto alto

- **Quale farmaco?** Atorvastatina (non necessario modifiche per ridotta GFR); in alternativa Pravastatina. Possibile associazione con **Ezetimibe**.

ANEMIA

- **E' consigliata la valutazione di emocromo, assetto marziale, vit. B12 e Folati nei pz con MRC dallo stadio 3 (LG Italiane 2015)**
- Ripetizione dei controlli in base ai risultati riscontrati nelle valutazioni precedenti
- Si parla di anemia quando Hb < 11g/dL
- Fasi avanzate malattia (GFR < 30 ml/min)!!
➔ se presente prima cerca altre cause
- **Terapia:**
 - **Ferro:** 150/200 mg/die di sale ferroso (tipo FERROGRAD) per almeno 6 mesi (inizio tp se ferritina < 100/200 ng/mL)
 - **Eritropoietina:** prescrizione specialistica. Target = Hb tra 10 e 12 g/dL. Attenzione!!!! per pz con storia di stroke o tumori maligni in atto.

STILE DI VITA E DIETA

- Smettere di Fumare
- Mantenere BMI in range di normalità
- Esercizio fisico regolare
- Limitare apporto di alcolici
- DIETA: **Terapia nutrizionale** = controllo dell'apporto di proteine, fosforo, e sale

APPORTO RACCOMANDATO	STADI
PROTEINE 0,8g/Kg/die FOSFORO < 1000 mg/die SALE 6g/die = normalizzazione apporto proteine/fosforo/sodio	2-3
PROTEINE 0,6g/Kg/die FOSFORO 500-700 mg/die SALE 2-6g/die = dieta ipoproteica, ipofosforemica con apporto di sale controllato	3-5



NUTRIZIONISTA

STILE DI VITA E DIETA

TABELLA 1 - Contenuto in Sodio per Categorie di Alimenti

	Basso	Moderato	Alto
Carne, pesce, uova		Carni fresche; Frattaglie; Pesce fresco; Molluschi (calamaro, vongola, seppia)	Carni trasformate (es. prosciutto crudo, cotto, speck, bresaola, capocollo, cotechino, mortadella, carne in gelatina, wurstel, zampone); Molluschi (cozza, polpo, ostrica); Polpa di granchio; Tonno in salamoia; Salmone affumicato o in salamoia; Caviale; Crostacei (gamberi); Stoccafisso
Latte e derivati	Latte di bufala, di vacca, di pecora, UHT intero, parzialmente scremato, scremato; Panna, crema di latte; Yogurt intero, parzialmente scremato, scremato; Yogurt greco Mascarpone; Ricotta; Robiola	Mozzarella; Fiordilatte	Latte in polvere; tutti i formaggi stagionati
Cereali	Pasta di semola, all'uovo fresca e secca; Riso; Farine dei vari cereali; Crusca di frumento; Wafers		Biscotti; Cracker; Grissini; Fette biscottate; Croissant Pizza; Pane; Riso soffiato; Tortellini e paste ripiene fresche e secche; Mais dolce in scatola
Frutta e verdura	Tutti i tipi di frutta e verdura freschi		Olive in salamoia; Minestrone liofilizzati; minestre in scatola
Legumi	Legumi freschi e secchi		Legumi in barattolo e in scatola
Condimenti e salse	Burro; Lardo; Oli di semi e di oliva; Sego di bue; Strutto		Dadi da brodo; Estratto di carne bovina; Margarina; Salsa tomato ketchup; Salsa di soia; Maionese; Fecola di patate
Prodotti vari			Bevande per lo sport; Patatine in sacchetto; Pop-corn salato; etc.

STILE DI VITA E DIETA

Tabella 2 - Raccomandazioni per la restrizione domestica del sodio

-
- utilizzare pane a basso contenuto di sale o, meglio, senza sale
 - eliminare la saliera dalla tavola
 - cuocere pasta, riso e cereali senza sale (aggiungerne piccole quantità dopo la cottura)
 - utilizzare spezie (es. limone, aceto, peperoncino) al posto del sale o dei condimenti contenenti sale (es. dadi da brodo, ketchup, maionese, senape, salsa barbecue)
 - preferire sempre alimenti freschi o alimenti surgelati semplici
 - scegliere formaggi freschi (es. mozzarella) piuttosto che stagionati (compresi formaggini e spalmabili)
 - ridurre il più possibile i cibi congelati, essiccati, affumicati, liofilizzati, in salamoia, minestre in scatola, salumi (es. prosciutto, pancetta, acciughe, salmone, etc.)
 - sgocciolare e lavare i cibi in scatola (es. tonno) per rimuovere il sale
 - abolire snack salati (es. patatine) e prodotti di rosticceria (es. pizzette, rustici, etc.)
-

STILE DI VITA E DIETA

Tabella 1. Contenuto di fosforo espresso in mg per 100 g di alimento, mg per grammo di proteine e per porzione nei principali alimenti suddivisi in base al gruppo alimentare di appartenenza. Sono state prese come riferimento le porzioni standard per la popolazione italiana indicate dalla Società Italiana di Nutrizione Umana. * Calcolo riferito a due formaggi.

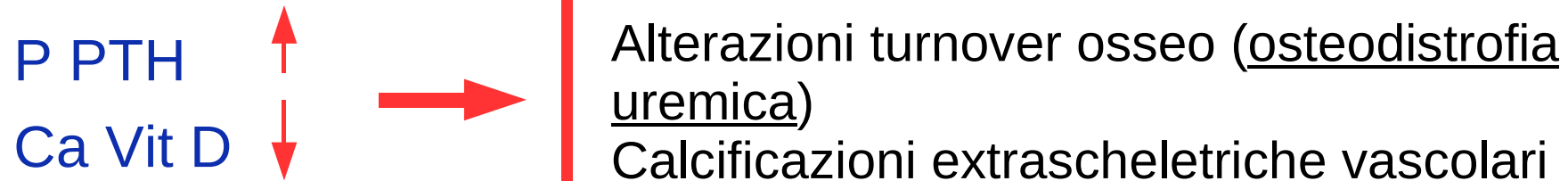
Alimento	Fosforo			Alimento	Fosforo		
	mg/100g alimento	mg/g proteine	mg porzione		mg/100g alimento	mg/g proteine	mg porzione
Cereali e tuberi				Verdura			
Farro	420	27,8	336	Funghi porcini (freschi)	142	36,4	355
Farina di mais	164	21,0	131	Asparagi	77	21,4	193
Pane integrale	180	24,0	90	Carciofi	67	24,8	168
Pasta semola	165	15,3	132	Zucchine	65	50,0	163
Biscotti 1° colazione	157	23,8	79	Spinaci	62	18,2	155
Fette bisc.	124	11,0	62	Finoocchi	39	32,5	98
Riso brillato	120	17,1	96	Lattuga	31	17,2	78
Pane tipo 0	77	9,5	62	Bietta	29	22,3	73
Brioche	70	9,7	35	Pomodori	26	21,7	65
Patate	54	25,7	108	Legumi			
Latte e derivati				Piselli freschi	101	14,4	101
Grana	702	19,8	351	Fave fresche	98	18,1	98
Pecorino				Ceci secchi			
romano	675	23,9	337,5		299	13,7	90
Formaggio	650	58,0	325*	Soia secca	391	16,0	177
Stracchino	374	20,2	374	Fagioli secchi	437	18,5	131
Ricotta mucca	237	19,4	237	Lenticchie secche	347	13,9	104
Scamorza	229	10,1	229	Carne			
Latte int.	94	23,5	118	Tacchino	257	12,3	257
Latte p. screm.	94	26,9	118	Maiale	223	10,5	223
Yogurt p.s. frutta	94	33,6	118	Pollo intero			
Frutta fresca					194	10,2	194
Kiwi	70	58,3	105	Coniglio	180	8,1	180
Banana	28	23,3	42	Vitellone	172	9,0	172
Arancia	22	31,4	33	Carne conservata			
Pesca	20	25,0	30	Salame	225	6,1	113
Albicocca	16	40,0	24	Mortadella	180	12,2	90
Pingua fresca	14	28,0	21	Prosciutto crudo	177	6,6	89
Melone	13	16,3	19,5	Prosciutto cotto	160	7,6	80
Mela/pera	12	60,0	18	Pesce			
Ananas	8	16,0	12	Gambero	349	25,7	524
Uva	4	8,0	6	Tonno olio	235	10,3	353
Cocomero	2	5,0	3	Spigola	202	12,2	303
Frutta secca e conservata				Sogliola	195	11,5	293
Mandorle	508	31,8	254	Nasello	194	11,4	291
Nocciole	322	24,8	161	Calamari	189	15,0	284
Noci	238	15,1	119	Cernia	128	7,5	192
Castagne	90	19,1	45	Uova			
Olive nere	18	11,3	9	Tuorlo	586	37,1	99,6
Birra (2,8g alcool)	28	140	56	Uovo	210	16,9	105
				Albumi	15	1,4	3,1

STILE DI VITA E DIETA

Tabella 2. Additivi a base di fosforo più comunemente utilizzati. Nella prima colonna è riportato il nome per esteso, nella seconda la sigla riconosciuta a livello europeo e nella terza colonna gli alimenti dove vengono aggiunti in genere come conservanti, emulsionanti.

Nome	Sigla	Alimenti e preparazioni che possono contenerli
Acido ortofosforico	E 338	Coen-cola, pepsi e simili; Analcolici aromatizzati alla frutta Gelatine
Sodio diidrogeno ortofosfato	E 339a	Frutti canditi, bevande analcoliche gassate
Disodio idrogeno ortofosfato	E 339b	Preparati a base di frutta
Trisodio ortofosfato	E 339c	Latte parzialmente disidratato contenente almeno il 28% di materia
Potassio Ortofosfato	E 340a	Latte parzialmente disidratato contenente più del 28% di materia
Dipotassio idrogeno ortofosfato	E 340b	Latte disidratato e latte scremato
Tripotassio ortofosfato	E 340c	Latte disidratato e latte scremato
Calcio tetraidrogeno diortofosfato	E 341a	bevande analcoliche gassate, soprattutto quelle a base di cola, gelatine
Calcio idrogeno ortofosfato	E 341b	bevande analcoliche gassate, soprattutto quelle a base di cola, gelatine
Tricalcio diortofosfato	E 341c	bevande analcoliche gassate, soprattutto quelle a base di cola, gelatine
Magnesio fosfato	E 343	Formaggio non stagionato esclusa la mozzarella
Polifosfati	E 450	Pane, malto, orzo tostato, caffè*, cioccolato, formaggi fusi, gelati e dessert, farina di patate, prosciutto cotto, carne in scatola, insaccati cotti, prodotti impanati
Difosfato di calcio	E 540	Prodotti da forno
Sodio alluminio fosfato	E 541	Latte disidratato, preparati a base di uova, farine
Polifosfati di Calcio	E 544	Salve, zuppe e brodi, tè solubili e infusioni di tè solubili, gomma da masticare, bevande alcoliche esclusi vino e birra, zucchero a velo, filetti di pesce non lavorato congelato e surgelato, grassi da spalmare escluso il burro, bevande a base di caffè per distributori automatici, aromi
Polifosfati di Ammonio	E 545	Cacao e prodotti di cioccolato

Controllo metabolismo Ca e Fosforo



Fasi iniziali malattia renale: meccanismo adattativo =
ridotta escrezione di P

- ➡ aumento dei livelli di FGF-23
- ➡ blocco della produzione di vit.D attiva e aumento dei livelli di PTH
- ➡ aumento fosfaturia e riduzione dell'assorbimento intestinale di fosforo

Controllo metabolismo Ca e Fosforo

Progressione malattia renale:

- Ridotta produzione vit.D attiva

→ ridotto assorbimento Ca intestinale e stimolazione sintesi PTH

- Fallimento meccanismo compenso!!!

→ **NON** si correggono valori moderatamente elevati di PTH, soprattutto nei primi 3 stadi e in presenza di fosforemia normale

Controllo introito di Fosforo e eventualmente uso di farmaci fosforo chelanti e supplementazione Vitamina D in prima battuta.

Controllo metabolismo Ca e Fosforo

L'obiettivo della strategia terapeutica nei pazienti con MRC è quello di:

- prevenire il deficit di vitamina D nella sua forma nativa,
- supplementarne la carenza con vitamina D attiva quando la MRC progredisce,
- mantenere calcemia e fosfatemia il più possibile all'interno del range di normalità,
- prevenire e curare l'iperparatiroidismo conclamato e l'iperplasia delle ghiandole paratiroidi.

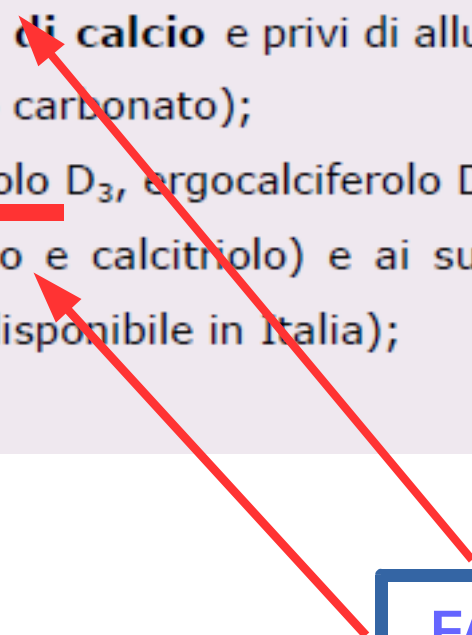
	STADI	CALCEMIA	FOSFOREMIA	PTH	VIT. D
UK Renal Association [Steddon S 2010]	3-4	2,1-2,6 mmol/L (8,1-10,4 mg/dL)	0,9-1,5 mmol/L (2,8-4,6 mg/dL)	15-65 ng/l	25(OH)D > 30ng/ml
	5	2,1-2,6 mmol/L (8,1-10,4 mg/dL)	0,9-1,5 mmol/L (2,8-4,6 mg/dL)	130 – 585ng/l	25(OH)D > 30ng/ml
	5d	2,1-2,5 mmol/L (8,1-10,4 mg/dL)	1,1-1,7mmol/l (3,4-5,3 mg/dL)	130 – 585 ng/l	--

Controllo metabolismo Ca e Fosforo

Farmaci disponibili

I farmaci attualmente utilizzati per prevenire o trattare le alterazioni del metabolismo minerale e osseo correlate alla MRC sono i seguenti:

- i chelanti del fosforo a base calcica (calcio acetato e calcio carbonato);
- i chelanti del fosforo non a base di calcio e privi di alluminio (sevelamer cloridrato, sevelamer carbonato, lantanio carbonato);
- la vitamina D nativa (colecalfiferolo D₃, ergocalciferolo D₂, calcifediolo) insieme alle sue **forme attive** (alfacalcidolo e calcitriolo) e ai suoi **analoghi sintetici** (paracalcitolo è attualmente l'unico disponibile in Italia);
- i **calciomimetici** (cinacalcet).



FARMACI di I SCELTA

Controllo metabolismo Ca e Fosforo

MONITORAGGIO

Linee guida	Stadio di MRC	Calcio/fosforo	PTH	Vitamina D
[SNLG 23 2012] e [KDIGO 2009]	3 (non in terapia)	6-12 mesi	In base ai valori basali e alla progressione di MRC	baseline
	4 (non in terapia)	3-6 mesi	6-12	
	5 e 5d (non in terapia)	1-3 mesi	3-6	
	NB: In tutti i pazienti in trattamento attivo per CKD-MBD aumentare la frequenza delle misurazioni			

Altre anomalie Metaboliche

- **Iperpotassiemia:** attenzione!!!! in pz in stadio 4 e 5; terapia: restrizione dietetica, farmaci leganti K (Kayexalate), terapia di emergenza (Ca gluconato, HCO_3 , insulina, dialisi)
- **Acidosi Metabolica:** terapia alcalizzante per $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$

FARMACI NEFROTOSSICI

Agents	Cautionary notes
1. Antihypertensives/cardiac medications	
RAAS antagonists (ACE-Is, ARBs, aldosterone antagonists, direct renin inhibitors)	● Avoid in people with suspected functional renal artery stenosis ● Start at lower dose in people with $\text{GFR} < 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ● Assess GFR and measure serum potassium within 1 week of starting or following any dose escalation ● Temporarily suspend during intercurrent illness, planned IV radiocontrast administration, bowel preparation prior to colonoscopy, or prior to major surgery ● Do not routinely discontinue in people with $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ as they remain nephroprotective
Beta-blockers	● Reduce dose by 50% in people with $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$
Digoxin	● Reduce dose based on plasma concentrations
2. Analgesics	
NSAIDs	● Avoid in people with $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ● Prolonged therapy is not recommended in people with $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ● Should not be used in people taking lithium ● Avoid in people taking RAAS blocking agents
Opioids	● Reduce dose when $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ● Use with caution in people with $\text{GFR} < 15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$
4. Hypoglycemics	
Sulfonylureas	● Avoid agents that are mainly renally excreted (e.g., glyburide/ glibenclamide) ● Other agents that are mainly metabolized in the liver may need reduced dose when $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (e.g., gliclazide, gliquidone)
Insulin	● Partly renally excreted and may need reduced dose when $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$
Metformin	● Suggest avoid when $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, but consider risk-benefit if GFR is stable ● Review use when $\text{GFR} < 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ● Probably safe when $\text{GFR} \geq 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ● Suspend in people who become acutely unwell
5. Lipid-lowering	
Statins	● No increase in toxicity for simvastatin dosed at 20 mg per day or simvastatin 20 mg /ezetimide 10 mg combinations per day in people with $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ or on dialysis⁴⁴⁹ ● Other trials of statins in people with $\text{GFR} < 15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ or on dialysis also showed no excess toxicity
Fenofibrate	● Increases SCr by approximately 0.13 mg/dl (12 $\mu\text{mol/l}$)

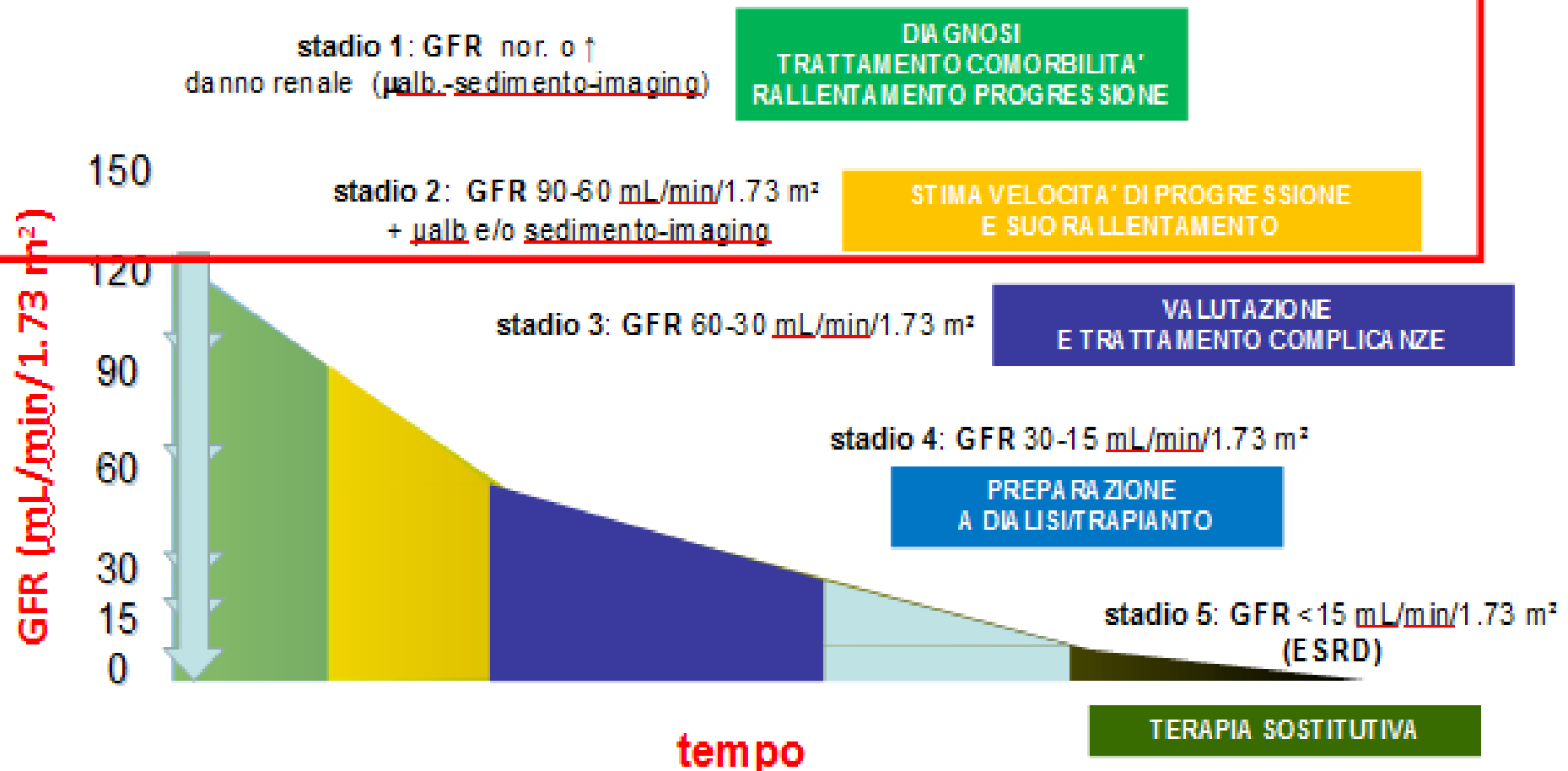
Qual è il ruolo del MMG?

Follow up

Invio allo specialista

Ruolo MMG

Ruolo del Medico di Medicina Generale



Ruolo MMG

1

Diagnosi



**SCREENING
CATEGORIE A
RISCHIO**

2

Trattamento comorbidità

Rallentamento progressione



PROTEINURIA
IPERTENSIONE
GLICEMIA
DISLIPIDEMIA
ANEMIA
METABOLISMO CALCIO E FOSFORO
DIETA E STILE DI VITA

Ruolo MMG

3

Stima velocità di
progressione e suo
rallentamento

FOLLOW UP

Guide to Frequency of Monitoring
(number of times per year) by
GFR and Albuminuria Category

				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90	1 if CKD	1	2
	G2	Mildly decreased	60–89	1 if CKD	1	2
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59	1	2	3
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44	2	3	3
	G4	Severely decreased	15–29	3	3	4+
	G5	Kidney failure	<15	4+	4+	4+

Ruolo MMG

	Diabete mellito tipo 1	Diabete mellito tipo 2
Strumenti	Escrezione urinaria di albumina (A/C ratio) Stima del filtrato glomerulare (eGFR)	
Primo screening	Dopo 3-5 anni dall'insorgenza del diabete	Subito dopo la diagnosi del diabete
Frequenza del <i>follow-up</i>	Valutazione almeno annuale dell'A/C ratio <u>Misurazione della creatininemia e stima dell'eGFR almeno annuale,</u> indipendentemente dal grado di escrezione urinaria di albumina Monitoraggio continuo di A/C ratio e di eGFR per valutare la risposta alla terapia e la progressione del danno renale	

INVIO allo SPECIALISTA

- MRC in stadi 3b, 4 e 5 (con e senza diabete)
- **Proteinuria** (ACR > 30 mg/nmol o escrezione di proteine > 0,5g/24h) o **ematuria** (a meno che la proteinuria non sia già stata attribuita a diabete e quindi adeguatamente trattata)
- **Riduzione rapida GFR** (> 5ml/min in 1 anno o > 10ml/min in 5 anni)
- **Ipertensione resistente** (4 farmaci antipertensivi tra cui 1 diuretico)
- Sospetto **cause genetiche MRC**
- Sospetta **stenosi arteria renale**
- **Ostruzione renale**

Grazie per l'attenzione!!!