



INSUFFICIENZA
RENALE
NELL'ANZIANO

DAL RENE SENILE ALL'INSUFFICIENZA RENALE NELL'ANZIANO:
LE DIMENSIONI DEL PROBLEMA

Dr. Paolo Chioatto

U.O. Geriatria – U.L.S.S. 8 Berica

Ospedale San Bortolo

L'invecchiamento renale

Il termine «senescenza renale» indica il fenotipo strutturale e funzionale che caratterizza il rene nell'anziano.

Questo fenotipo è di «perdita» in quanto si verifica sia una perdita di massa che di funzione renale.

Modificazioni anatomiche

- Dimensioni del rene: riduzione della massa complessiva del rene fino al 20-30% nella 7^a-8^a decade di vita. Tale riduzione interessa prevalentemente la corticale renale.
- Glomeruli: aumento della matrice mesangiale e ispessimento delle membrane basali. Progressivo aumento del numero di glomeruli sclerosati.
- Tubuli: atrofia tubulare progressiva e comparsa di diverticoli soprattutto a carico dei tubuli distali.
- Interstizio: fibrosi interstiziale e focolai di infiltrati interstiziali.
- Arterie: iperplasia fibroelastica.
- Arteriole: ialinosi.

Modificazioni funzionali

- Riduzione del flusso renale ematico: dopo la 4^a decade vi è una riduzione del flusso del 10% per ogni decade e tale riduzione non è correlata alla riduzione della gittata cardiaca.
- Ridotta capacità di risposta agli stimoli vasodilatatori: infusione di aminoacidi o dopamina (stimoli vasodilatatori) aumentano il flusso plasmatico renale ed il filtrato glomerulare in maniera ridotta e significativamente inferiore nell'anziano rispetto al giovane. Questa riduzione della «riserva funzionale» può impedire l'adattamento del rene dell'anziano a brusche variazioni emodinamiche ed all'ischemia
⇒ maggior rischio per insufficienza renale acuta.

Fliser D, J. Am. Soc. Nephrol. 1993

Fuiano G, Kidney Int 2001

Modificazioni funzionali (2)

- Riduzione del filtrato glomerulare: dopo i 40 a. il volume del filtrato glomerulare (VFG) «fisiologicamente» si riduce, circa 1 ml/anno, difficilmente è così cospicua da comportare insufficienza renale; nell'anziano normale quindi difficilmente il VFG < 60 ml/min.
- Studi trasversali ed indagini epidemiologiche di popolazione hanno documentato che nella fascia di età > 70 a. la percentuale di soggetti con VFG < 60 ml/min è del:
 - 10-15% in coloro che non hanno diabete o ipertensione, per salire al 25-30% negli affetti da tali patologie.

Modificazioni funzionali (3)

Alterazioni delle funzioni tubulari:

- Ridotta capacità di modulare l'escrezione di Na in rapporto alla sua assunzione orale. La riduzione dell'escrezione urinaria di Na in risposta a dieta iposodica è significativamente inferiore nell'anziano rispetto al giovane \Rightarrow aumentata suscettibilità alla deplezione di volume.
- Secrezione tubulare di K è negativamente influenzata dall'età \Rightarrow predisposizione alla iperK specie indotta da farmaci.
- Riduzione della capacità di concentrare/diluire le urine \Rightarrow rischio iponatriemia (se eccesso di liquidi) o disidratazione.
- Ridotta capacità di eliminare un carico di acidi \Rightarrow rischio acidosi metabolica.

Meccanismi dell'invecchiamento renale

- Quota di programmazione genetica (senescenza replicativa ⇒ accorciamento dei telomeri).
- Senescenza estrinseca (aumentato stress ossidativo, deposizione di AGEs [prodotti di glicazione avanzata] a loro volta in relazione a fattori quali fumo, dislipidemia, ipertensione, diabete, alimentazione).

Meccanismi dell'invecchiamento renale (2)

In presenza dei fattori aggiuntivi (fumo, alimentazione, ecc..) l'invecchiamento renale è più precoce e si accompagna ad alterazioni anatomiche e funzionali più severe:

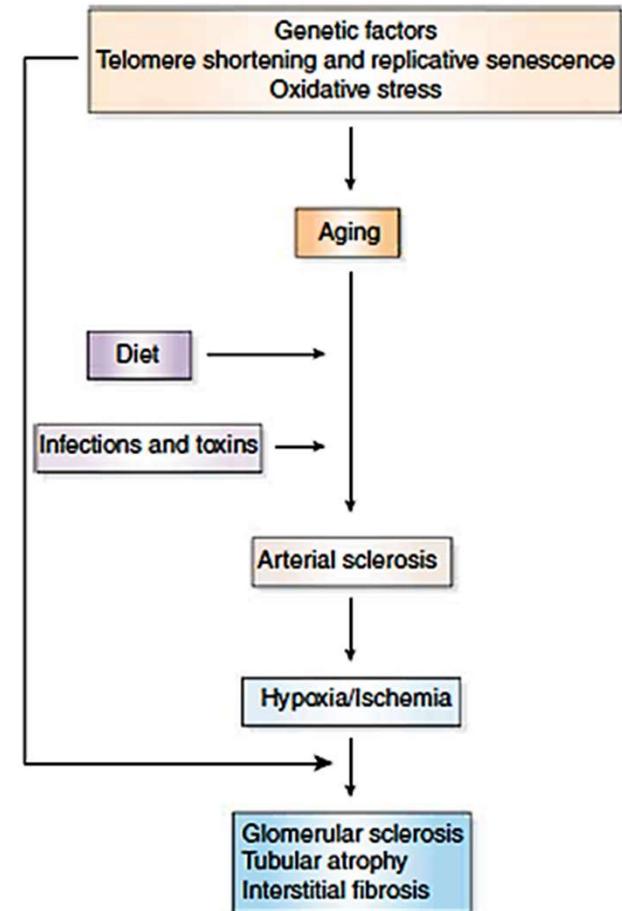
- In presenza di lesioni aterosclerotiche sistemiche (anche modeste) la riduzione della massa renale è più marcata rispetto alla stessa classe di età.
- In presenza di lesioni aterosclerotiche sistemiche la percentuale di glomeruli sclero-jalini è nettamente superiore.
- La percentuale di soggetti per classe di età con VFG<60 ml/' è superiore in coloro che hanno ipertensione e/o diabete rispetto ai non affetti.

Patogenesi proposta per l'invecchiamento renale e le lesioni renali associate

Senescenza replicativa e stress ossidativo (principali fattori identificati nel processo di invecchiamento renale) portano alla sclerosi arteriosa renale. L'ambiente ipossico/ischemico creato dall'arteriopatia produce i cambiamenti morfologici renali correlati all'invecchiamento.

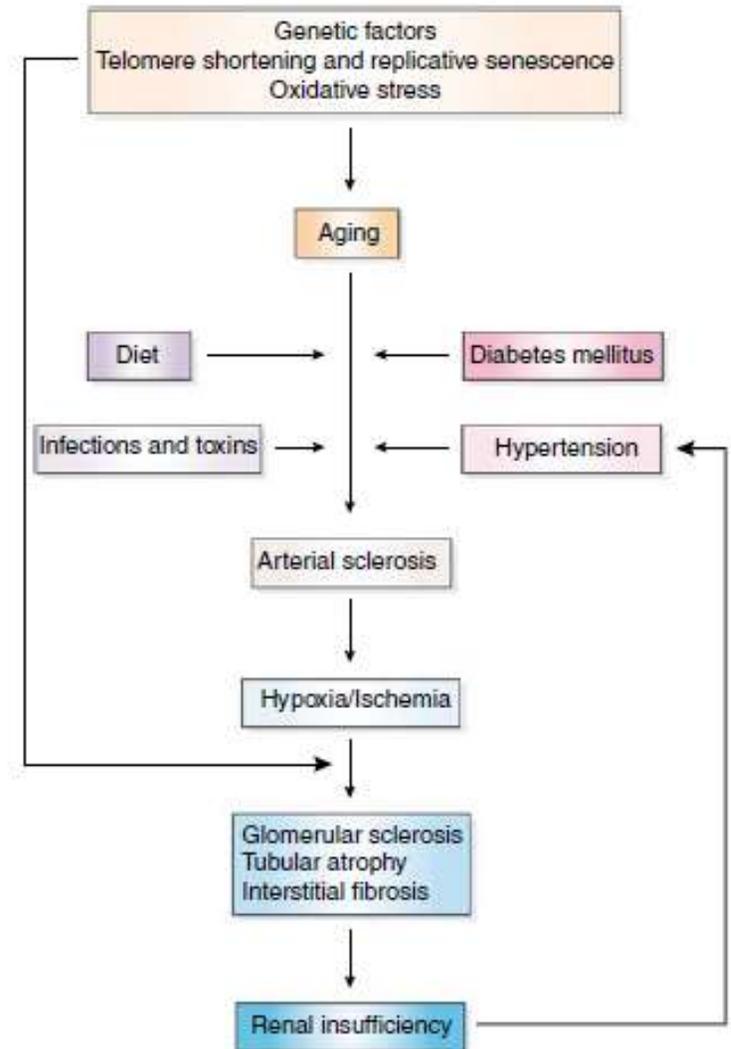
Complicano lo schema fattori quali il sesso, la sintesi dell'azoto nitrico, fattori dietetici (carico salino, restrizione calorica) e l'effetto dei geni associati all'invecchiamento come il Klotho (enzima, codificato dal gene KL, che regola la sensibilità all'insulina).

Zhou XJ, Kidney Int 2008



Patogenesi proposta per l'invecchiamento renale e le lesioni renali associate (2)

L'insufficienza funzionale spinge il feedback renina-angiotensina-aldosterone ed induce l'ipertensione, che crea quindi un ciclo di ulteriori danni arteriosi e arteriolari e ischemia renale.



Conseguenze dell'invecchiamento renale

Il rene dell'anziano:

- Va perdendo la capacità di «ripararsi» dopo un danno;
- Va perdendo la capacità di reagire a qualsiasi condizione di stress;
- Va perdendo la capacità di reagire ad alterazioni emodinamiche perché sono ridotti i meccanismi di adattamento;
- Ha ridotte capacità di mantenere l'omeostasi dell'organismo (acqua, elettroliti, pH);
- È maggiormente suscettibile a fattori nefrotossici.

Equazioni per la stima del FG	Variabili	pro	contro
Cockcroft-Gault - 1974	<ul style="list-style-type: none"> - Cr - Età - Peso - Sesso 	<ul style="list-style-type: none"> - Non necessita raccolta urine come CrCl - Semplicità - Ampia letteratura 	<ul style="list-style-type: none"> - Necessità del peso corporeo - Sovrastima FG - Da correggere per altezza e superficie corporea per normalizzare a ml/min/1.73 m - Sottostima in età avanzata - Sovrastima in caso di sovrappeso/obesità o edema.
MDRD a 4 variabili - 2006	<ul style="list-style-type: none"> - Cr - Età - Sesso - Etnia 	<ul style="list-style-type: none"> - Raccomandata dalle LG KDOQI del 2002 - Ampia letteratura - Correlazione con FG reale - Non necessità del peso corporeo - Normalizzazione per superficie corporea. 	<ul style="list-style-type: none"> - Necessità di un calcolatore - Sottostima sistematica per FG > 60 ml/min. - Non validata nell'anziano - Scarsa correlazione se creatinina < 1mg/dl
CKD-EPI - 2009	<ul style="list-style-type: none"> - Cr - Età - Sesso - Etnia 	<ul style="list-style-type: none"> - Raccomandata dalle LG KDIGO del 2013 - Miglior correlazione con FGm rispetto a MDRD soprattutto per FG > 60 ml/' - Popolazione anziana più rappresentata 	<ul style="list-style-type: none"> - Necessità di un calcolatore - Bias per l'impiego di database sommati - Non validata nell'anziano - Scarsa correlazione se creatinina < 1mg/dl
CKD-EPI Cys C-Cr - 2012	<ul style="list-style-type: none"> - Cr - Cys C - Età - Sesso - Etnia 	<ul style="list-style-type: none"> - Minor influenza di età, sesso e razza su Cys C - Più accurata e precisa soprattutto per FG > 60 ml/' e BMI < 20 kg/mq - Raccomandata dalle LG KDIGO del 2013 	<ul style="list-style-type: none"> - Cys C influenzata da infezioni sistemiche, alterazioni tiroidee, terapia steroidea. - Problematiche per standardizzazione del metodo di dosaggio, range di riferimento, costo. - Non validata nell'anziano
BIS 1 - 2012	<ul style="list-style-type: none"> - Cr - Età - Sesso 	<ul style="list-style-type: none"> - Maggiore precisione e concordanza con FGm, nell'anziano, soprattutto con FG>30 ml/'/1.73 mq 	<ul style="list-style-type: none"> - Valide solo nei caucasici - Valide solo negli ultrasessantenni - Manca una validazione delle due formule su di un campione esterno
BIS 2 - 2012	<ul style="list-style-type: none"> - Cr - Cys C - Età - Sesso 	<ul style="list-style-type: none"> - Maggiore precisione e concordanza con FGm, nell'anziano, soprattutto con FG>30 ml/'/1.73 mq - Minor influenza di età, sesso e razza su Cys C - Verosimile utilità in caso di ridotta massa muscolare 	

Laboratorio di Chimica Clinica ed Ematologia

FILTRATO GLOMERULARE STIMATO

* 41

mL/min/1,73mq

GFR stimata mediante la formula CKD-EPI (Ann Int Med 2009;150:604-12)

La formula fornisce una stima della GFR tra i 18 e i 75 anni di età; oltre i 75 anni la stima è maggiormente approssimata.

STADIAZIONE DELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA (IRC) SECONDO LE LINEE GUIDA K/DOQI

(Am J Kidney Dis 2002;39(2 Suppl) 1:S1-266)

e-GFR	Stadio	Commento
>90	0	GFR normale o aumentata, non IRC
	1	Se danno renale presente, si conferma stadio 1
60-89	0	Minima riduzione della GFR, non IRC
	2	Se danno renale presente, si conferma stadio 2
30-59	3	Diminuzione della GFR di grado medio
15-29	4	Marcata diminuzione della GFR
<15 o dialisi	5	Uremia

Si definisce "danno renale" un'alterazione della funzionalità renale dimostrata dalla presenza da oltre 3 mesi di anomalie strutturali o funzionali del rene, accertate da proteinuria, alterazioni del sedimento o attraverso tecniche di imaging.

Le dimensioni del problema

Dati dello studio InCHIANTI mostrano come negli > 85 a. la prevalenza di insufficienza renale sia del 97% utilizzando la formula di Cockcroft-Gault e del 58% utilizzando la clearance della creatinina misurata.

Giannelli SV, J Am Geriatr Soc 2007.

Discrepanze nella stima della funzione renale in base alle formule usate

<http://mdrd.com/>

Uomo		Donna	
Età	85 anni	Età	85 anni
Peso	60 kg	Peso	60 kg
Creatinina	0,7 mg/dL <small>vs. 0,48-1,03 mg/dL</small>	Creatinina	0,7 mg/dL <small>vs. 0,48-1,03 mg/dL</small>
Cistatina C	1,3 mg/L <small>vs. 0,83-1,44 mg/L</small>	Cistatina C	1,3 mg/L <small>vs. 0,83-1,44 mg/L</small>
Filtrato glomerulare mL/min/1,73 m ²		Filtrato glomerulare mL/min/1,73 m ²	
Cockcroft-Gault	66	Cockcroft-Gault	56
MDRD	107	MDRD	80
CKD-EPI	86	CKD-EPI	79
CKD-EPI cys	50	CKD-EPI cys	46
CKD-EPI cys-creat	66	CKD-EPI cys-creat	60
BIS-1	75	BIS-1	61
BIS-2	60	BIS-2	52
Range di filtrato	50-107	Range di filtrato	46-80

Insufficienza renale occulta

accresciuto rischio di effetti avversi da farmaci idrosolubili o con metaboliti idrosolubili (reazioni avverse ad ipoglicemizzanti orali o a insulina, eparine a basso peso molecolare molecole largamente usate in soggetti anziani e che in realtà andrebbero dosate in rapporto alla GFR).

Corsonello A, J Am Geriatr Soc 2006

carente inquadramento patogenetico di una anemia. Soprattutto nei pazienti diabetici il deficit di sintesi dell'eritropoietina non di rado precede la piena espressione dell'insufficienza renale sul piano della GFR e della secrezione tubulare. Pertanto non è raro che i soggetti diabetici abbiano anemia in mancanza di una insufficienza renale conclamata.

Fox KA, Ann Intern Med 2007

Insufficienza renale occulta (2)

il deficit di attivazione della vitamina D si verifica per valori di funzionalità renale già intorno ai 60 ml'/1,73 m².

La ridotta attivazione della vitamina D costituisce un problema maggiore in quanto la carenza di vitamina D, oltre ad avere molteplici effetti a livello del tessuto osseo, è causa di miopatia, iperparatiroidismo secondario, di una condizione aterogena, oltre che di rischio metabolico.

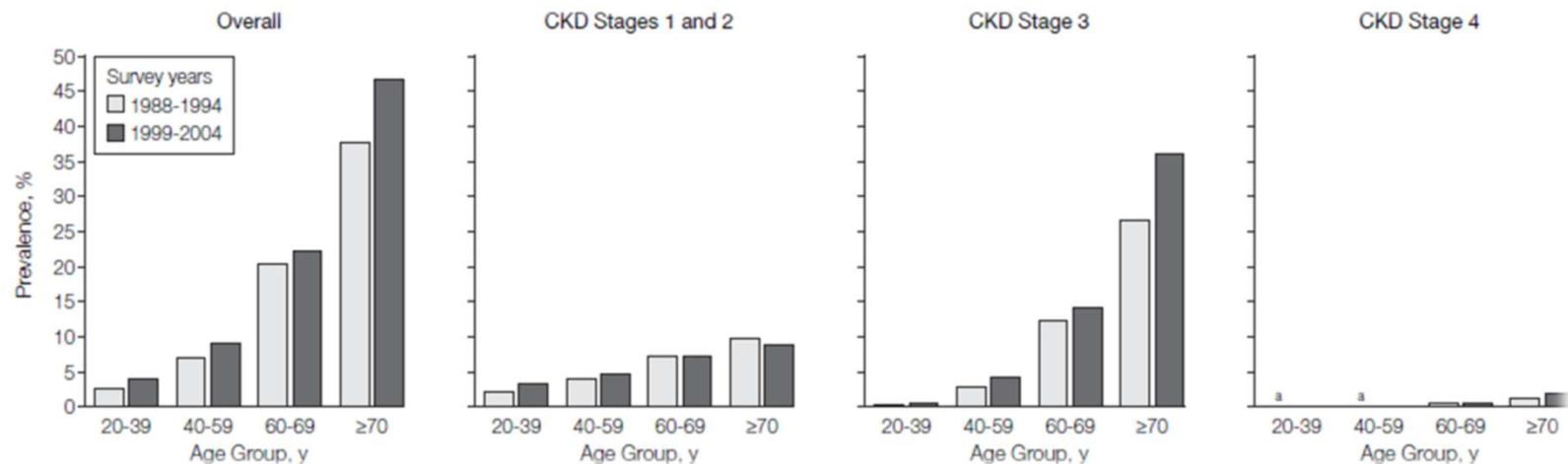
Insufficienza renale occulta (3)

Gli effetti dell'insufficienza renale e del suo mancato riconoscimento possono variare in rapporto alla popolazione target.

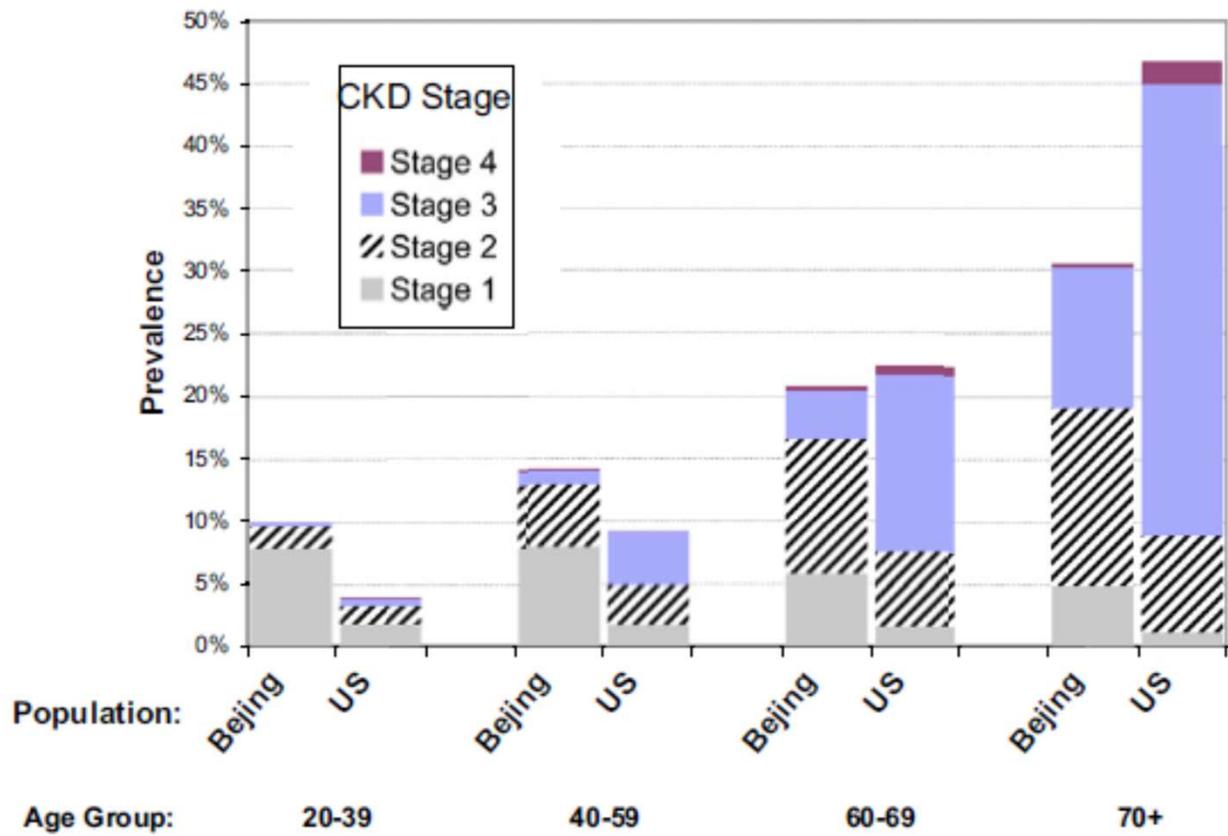
Nella BPCO si rileva in pazienti ambulatoriali una prevalenza di insufficienza renale misconosciuta del 22% e di insufficienza renale manifesta del 20-21%.

Nello scompenso cardiaco, invece, il consumo mediamente elevato di farmaci idrosolubili comporta un notevole rischio di sovradosaggio in rapporto al misconoscimento di una insufficienza renale.

Prevalenza di malattia renale cronica (CKD) per classi di età in NHANES 1988-1994 e 1999-2004

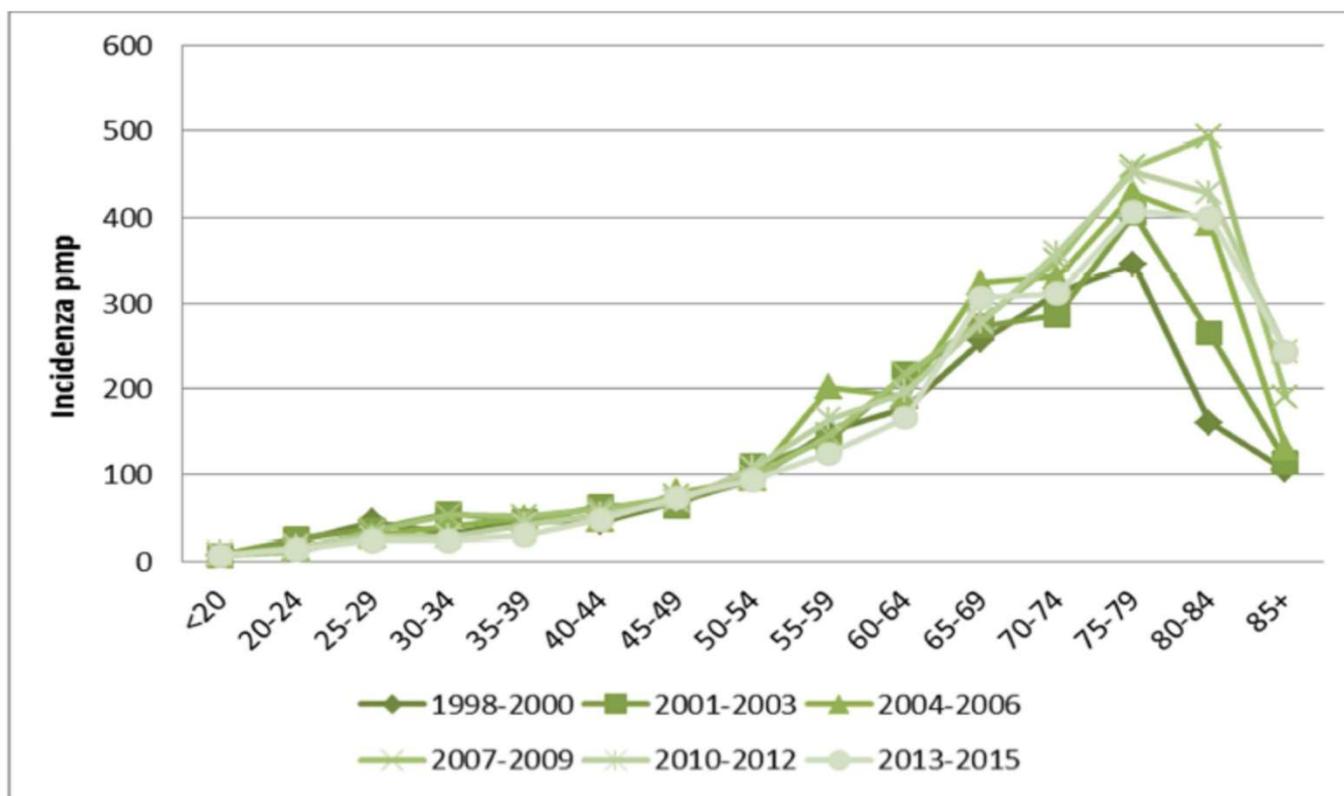


Coresh J, JAMA 2007



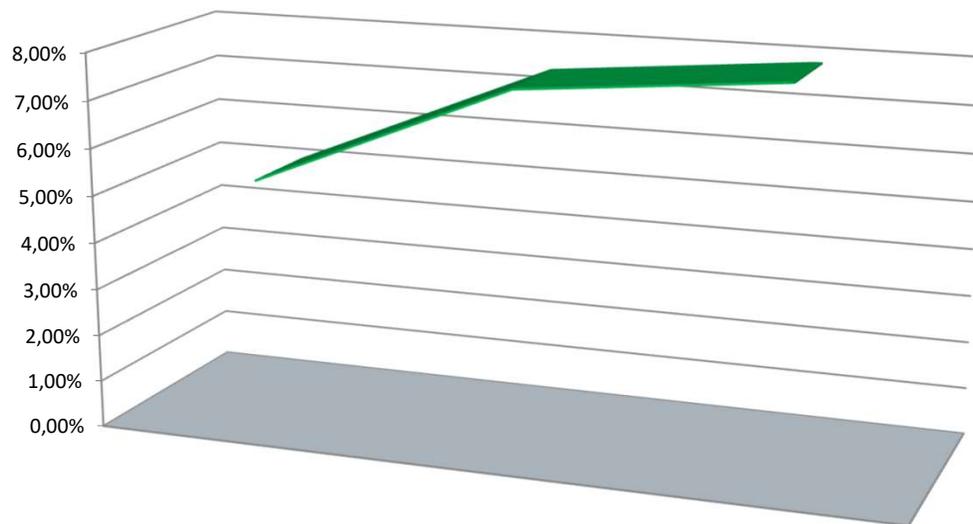
Stevens LA, Am J Kid Dis 2008

Incidenza pmp standardizzata della malattia renale cronica in trattamento sostitutivo in Veneto, per classi d'età quinquennali e triennio. Anni 1998-2015.

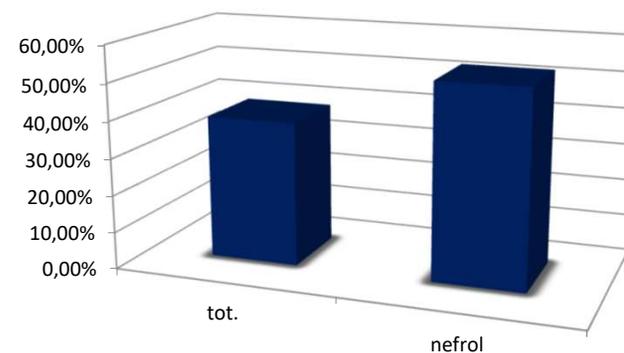


Geriatria Vicenza

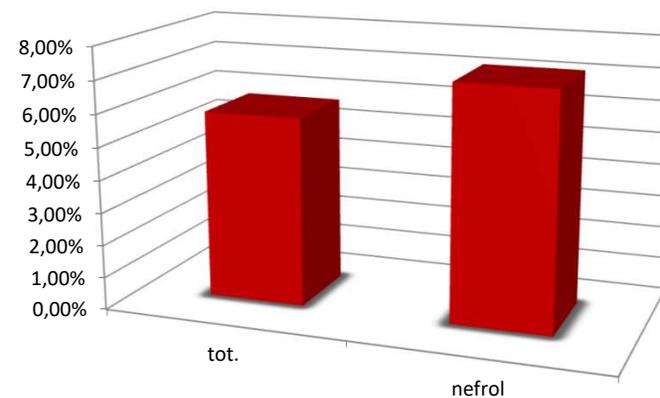
andamento DRG nefrologici anni 2014-2016



% ricoveri oltre la degenza media prevista per il DRG



% ricoveri oltre la soglia prevista per il DRG



FAMOUS KIDNEYS



BILLY THE KIDNEY



MIDDLE KIDNEY



HOLLY KIDNEY



JOHN F. KIDNEY



THE KIDNEY AND I



KIDNEY ROCK

Grazie per l'attenzione!

CG = $(140 - \text{età}) * \text{peso corporeo} / 72 * \text{creatininemia} [*0,85 \text{ se donna}]$

MDRD = $170 * \text{Creatinina} - 0.999 * \text{età} - 0.175 * (0.762 \text{ se donna}) * (1.18 \text{ se razza nera}) * \text{BUN} - 0.170 * \text{Albuminemia} + 0.318$

AUTHOR	INCIDENCE	MORTALITY
<i>Xue et al, USA</i> Medicare beneficiaries age (y; mean) 75.9 J Am Soc Nephrol. 2006	1.85% (aged < 65a.) 2.86 (aged > 85a.)	37.8% (in Hospital) 34.5-48.6% (90 days)
<i>Ishani et al, USA</i> hospitalized patients age (y; mean) 79.2 J Am Soc Nephrol. 2009	3.1%	29.1% (2 years)
<i>Ali et al, Scotland</i> population-based age (y; mean) 76 J Am Soc Nephrol. 2007	1811 cases per million population	32.7% (in hospital) 41.4% (90 days) 49.8% (6 months)
<i>Uchino et al, multinational</i> ICU patients age (y; median) 67 JAMA. 2005	5.7%	60.3%
<i>Garzotto et al, Italy</i> ICU patients age (y; median) 66 Blood Purif. 2011	65.8%	21.7%
<i>Baraldi et al, Italy</i> hospitalized patients age (y; median) 72 Nephrol Dial Transplant 1998	10 times higher (aged ≥65 vs. ≤65)	33.3% (aged ≥65) 2.5% (aged ≤64)