

Volume 34 | Number 1 | January-December 2022

GCND

Giornale di
Clinica
Nefrologica e
Dialisi



ABOUTSCIENCE

Il **Giornale di Clinica Nefrologica e Dialisi** è da oltre 30 anni un punto di riferimento per la comunità nefrologica italiana. Con la visione di essere di supporto alla mutiprofessionalità in nefrologia, GCND si è affermato come punto di incontro e di scambio tra specialisti in nefrologia, dialisi e trapianto e importanti associazioni di professionisti e di pazienti. GCND si caratterizza per i suoi contenuti specifici tra i quali cardionefrologia, epidemiologia e statistica, clinical management e social media, fondamenti del trapianto renale, umanizzazione delle cure, nefrologia di genere, nefrologia narrativa. In aggiunta, grande rilevanza viene riservata ad articoli di nefrologia infermieristica (in collaborazione con SIAN), a contributi specifici per la patologia del rene policistico (in collaborazione con AIRP) e a contributi dedicati al paziente nefrologico (in collaborazione con ANED).

Indicizzazione

CNKI Scholar
CrossRef
DOAJ
Ebsco Discovery Service
Embase
Google Scholar
J-Gate
OCLC WorldCat
Opac-ACNP (Catalogo Italiano dei Periodici)
Opac-SBN (Catalogo del servizio bibliotecario nazionale)
Researcher
ROAD (Directory of Open Access Scholarly Resources)
Scilit
Transpose Publishing

Processo editoriale

Peer review
Gli articoli presentati al GCND vengono pubblicati dopo aver completato con esito positivo il processo di peer-review.

Tempi di pubblicazione

Dalla sottomissione alla decisione finale: 6-8 settimane
Dall'accettazione alla pubblicazione: 2 settimane

Costi

I costi per la pubblicazione di articoli in modalità open access (Article Processing Charges - APC) sono a carico dell'autore e sono richiesti solo all'accettazione del manoscritto. Non ci sono costi di sottomissione o per articoli rifiutati, né costi aggiuntivi per lunghezza del manoscritto, presenza di figure a colori o file supplementari, inclusi i video. I costi di pubblicazione sono soggetti ad IVA in base alla normativa vigente.

Open access e copyright

Gli articoli accettati sono pubblicati con licenza Creative Commons Attribution Non-Commercial (CC-BY-NC 4.0),

Per istruzioni agli autori complete e per l'invio dei manoscritti visitare il sito www.aboutscience.eu

COMITATO EDITORIALE

Editor in Chief

Marco Lombardi
Ospedale del Mugello e S.M. Annunziata - Firenze, Italy

Coordinatori di sezione

Franco Bergesio | GCND per il pianeta
Firenze, Italy

Francesco Burrai | Umanizzazione delle cure
Sassari, Italy

Adamasco Cupisti | Nutrizione renale
Pisa, Italy

Luca Di Lullo | Cardionefrologia
Colleferro, Italy

Anteo Di Napoli | Epidemiologia e Statistica
Roma, Italy

Anna Laura Fantuzzi | Nefrologia di genere
Modena, Italy

David Mariani | Sane abitudini
Montecatini, Italy

Giuseppe Quintaliani | Clinical Management and Social Media
Perugia, Italy

Maurizio Salvadori | Fondamenti di trapianto renale
Firenze, Italy

Collaborazioni scientifiche

AIRP • Associazione Italiana Rene Policistico
Alessandra Boletta - *Milano, Italy*
Francesco Scolari - *Montichiari, Brescia, Italy*
Luisa Sternfeld Pavia - *Milano, Italy*

ANED Associazione Nazionale Emodializzati Onlus
Patrizia Babini - *Perugia, Italy*
Giuseppe Vanacore - *Milano, Italy*

SIAN Società Infermieri Area Nefrologica
Mara Canzi - *Pordenone, Italy*
Cinzia Fabbri - *Bologna, Italy*

ABOUTSCIENCE

Aboutscience Srl
Piazza Duca d'Aosta, 12 - 20124 Milano (Italy)

Disclaimer

The statements, opinions and data contained in this publication are solely those of the individual authors and contributors and do not reflect the opinion of the Editors or the Publisher. The Editors and the Publisher disclaim responsibility for any injury to persons or property resulting from any ideas or products referred to in the articles or advertisements. The use of registered names and trademarks in this publication does not imply, even in the absence of a specific statement, that such names are exempt from the relevant protective laws and regulations and therefore free for general use.

Informazioni editoriali
gcnd@aboutscience.eu

Informazioni commerciali, supplementi e reprints
Lucia Steele - email: lucia.steele@aboutscience.eu

Dati di pubblicazione
eISSN: 2705-0076
Pubblicazione continua
Il volume 34 è pubblicato in data 31 Dicembre 2022
Reg. Trib. Milano, 433 - 24/6/1988



- 1 È possibile una gestione “ideale” della pandemia da malattia renale cronica?
Stefano Michelassi
- 10 L’infermiere e la percezione del Moral Distress nella cura del fine vita nel paziente dializzato
Elena Brioni, Nadia Pennacchio, Giulia Villa, Noemi Giannetta, Cristiano Magnaghi, Giuseppe Vezzoli, Duilio Fiorenzo Manara
- 14 L’assorbimento del glucosio in dialisi peritoneale: strumenti utili per il team multidisciplinare
Anna Laura Fantuzzi, Elisa Berri, Lida Tartaglione, Rossella Giannini, Sara Dominjanni, Silvia Porreca
- 22 La complessità della relazione medico-paziente in nefrologia: perché è ancora più importante occuparsene oggi?
Marilena Cara
- 26 ANTROPOCENE: la “salute” del villaggio globale e il “Cigno Nero”
Alessandro Capitanini
- 31 Grazie di cuore per il vostro 5x1000
Luisa Sternfeld Pavia
- 32 Un malato di rene policistico ha diritto all’esenzione del ticket e all’invalidità?
Luisa Sternfeld Pavia
- 35 Io, Lei e ... il pupo
Rossella Jannello
- 37 Metformina e rene policistico dell’adulto: tra ricerca e impiego clinico
Giovanni Piscopo
- 41 La Nefrologia incontra il Nursing e la Medicina Narrativa: una ricerca di triangolazione. Un nuovo approccio alla malattia
Lapo Raugei, Marco Lombardi
- 44 La malattia renale cronica: qualità di vita, ansia e depressione in un gruppo di pazienti in fase pre-dialitica
Gianfranca Gerbino, Giorgio Soragna, Daniele Curci, Derli Fazzari, Maggiorina Bauducco, Aspasia Panunzi, Laura Fabbrini, Giorgia Damilano, Emiliano Bruno, Antonella Laezza, Corrado Vitale
- 51 Abstracts XXXX Congresso Nazionale SIAN ITALIA: L’evoluzione professionale e la formazione: ieri, oggi e domani - Rimini 9-11 Maggio 2022
- 56 Il ruolo del medico nella visione sanitaria olistica della salute
Aurora Pianigiani, Francesco Romizi
- 59 ... #insiemesipuò#
Luisa Sternfeld Pavia
- 62 Possiamo fare un passo avanti verso l’ignoto e immaginare che sarà stupendo
Luisa Sternfeld Pavia
- 63 Inibitori del SGLT2: suggerimenti dal mondo degli anfibi
Stefano Michelassi
- 70 Intradialytic hypotension frequency is reduced by levocarnitine supplementation
Stefano Aterini, Anna Maria Ciciani, Franco Bergesio, Lorenzo Aterini, Barbara Vadalà, Marco Gallo

- 74** Approccio nutrizionale all'ipofosforemia post-trapianto di rene: uno studio pilota
Alessandra Zattarin, Francesco Francini-Pesenti, Claudia Da Col, Paolo Spinella, Marianna Alessi, Lucia Federica Stefanelli, Lorenzo A. Calò
- 80** Ruolo dell'Infermiere di Famiglia e di Comunità nell'assistenza dei pazienti in dialisi domiciliare e possibili effetti sugli outcome assistenziali
Francesco Burrai, Margherita Gambella, Valentina Micheluzzi
-  **87** Protocollo per la puntura a occhio: dal passato una nuova tecnica
Mara Canzi, Anna Grizzo
- 94** Calcolo vescicale gigante accompagnato da una collana di calcoli delle vie urinarie in un paziente con proteinuria nefrosica concomitante con neoplasia vescicale e prostatica
Marco Gallo, Stefano Aterini, Barbara Vadalà, Lorenzo Aterini, Patrizia Beneforti, Fiamma Balboni, Niceta Stomaci
- 99** Dieta ipoproteica: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
Andreana De Mauri, Deborah Carrera, Elena Capello, Sergio Riso, Doriana Chiarinotti, Claudia D'Alessandro
-  **105** GUIDA DEL DONATORE: Saperne di più su come donare un rene da vivi
Marco Lombardi
-  **106** ... #insiemesipuò#
Luisa Sternfeld Pavia
-  **108** Sempre positivi e ottimisti!!!
Luisa Sternfeld Pavia
-  **109** Rene policistico autosomico dominante: dalla patogenesi alla terapia
Giovanni Piscopo
-  **118** La rete dialitica ai tempi della pandemia Covid: prospettive strutturali
Decenzio Bonucchi, Grazia Portale
- 122** Negative alactic base excess is reversed by hemoperfusion in septic patients
Carlos Guido Musso, Juan P. Cordoba, Gustavo Aroca-Marinez, Sergio Terrasa, Adriana P. Barriga-Moreno, Marcela Lozano-Sanchez, Rafael A. Barón-Alvarez, Henry Gonzalez-Torres, Joaquin Cantos, Iván Huespe

È possibile una gestione “ideale” della pandemia da malattia renale cronica?

Stefano Michelassi

SOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale S.M. Annunziata – Firenze 2, USL Toscana Centro, Firenze - Italy

Is there an “ideal” management of Chronic Kidney Disease?

Chronic Kidney Disease (CKD) is recognized as one of the major categories of noncommunicable epidemic diseases and in the last decades it has been largely growing in incidence and prevalence all over the world. Ideal management of CKD pandemic should be comprehensive of measures of tertiary, secondary, primary and primordial prevention. So, it should include prompt diagnosis and treatment of traditional and non-traditional risk factors for CKD, optimal conservative treatment for non-dialysis dependent CKD patients and appropriated dialysis therapy or renal transplantation for patients with end-stage renal disease. However, these goals are not easy to obtain on a global scale. It would be possible only by a broad and holistic approach, ranging from good governance to achievement of the sustainable development goals (SDGs).

Keywords: CKD prevention, food deserts, PM2.5, SDGs

Analisi quantitativa del problema

La malattia renale cronica (MRC) è oggi considerata una malattia epidemica non trasmissibile alla stregua di altre malattie tradizionalmente tenute in più alta considerazione dall'opinione pubblica (e purtroppo anche da parte della comunità scientifica) come il diabete, le malattie cardiovascolari, le malattie polmonari croniche e le neoplasie.

Anche per differenze fra i vari studi riguardo al tipo di popolazione studiata, la prevalenza della MRC nell'adulto è variabilmente stimata dal 7% in alcuni studi italiani (GUBBIO, CARHES) fino al 15% nell'ultimo report annuale USRDS (1).

Per i dati sulla MRC in tutte le età possiamo riferirci invece ai risultati del *Global Burden of Disease* (GBD) (2), un vasto programma mondiale (coinvolti oltre 1.800 ricercatori in 127 Paesi) di ricerca che valuta la mortalità e la disabilità causate dalle più importanti malattie e condizioni di rischio. Proprio da questi dati emerge l'importanza della pandemia da MRC, sia

in termini assoluti di prevalenza e di incidenza, dato che nel 2016 risultavano affetti da MRC in tutto il globo 276.000.000 di individui di cui 21.000.000 avevano ricevuto la diagnosi in quell'anno, sia soprattutto in termini di andamento temporale. Nei 25 anni precedenti, dal 1990 al 2016, incidenza (da 215 a 289 pazienti/100.000 abitanti) e prevalenza (da 2.804 a 3.732 pazienti/100.000 abitanti) erano aumentate entrambe del 25% e, per il contemporaneo aumento della popolazione, a livello globale l'aumento era rispettivamente dell'89% e dell'87%! In modo simile, nello stesso periodo di tempo, mortalità (da 11 a 16 decessi/100.000 abitanti) e giorni di buona salute persi (DALYs, da 2.803 a 3.733) a causa della MRC erano aumentati entrambi del 29% e, a livello globale, rispettivamente del 98% e dell'87%. Inoltre, dal momento che esiste inevitabilmente un “sottobosco” di casi non diagnosticati, i dati reali sono sicuramente peggiori, tanto che alcuni Autori ipotizzano che fra i 5 e i 10 milioni di decessi nel mondo ogni anno siano attribuibili alla MRC, in misura simile alla mortalità per neoplasie, diabete e malattie respiratorie.

La MRC non interessa però il nostro pianeta in modo omogeneo; viceversa, esistono significative differenze regionali, in particolare a seconda delle condizioni socio-economiche dei vari Paesi. Una volta standardizzata rispetto all'età della popolazione, la prevalenza della MRC appare sproporzionatamente elevata nei Paesi economicamente più svantaggiati e a più basso indice socio-demografico (ISD) (Figg. 1 e 2). In questi ultimi essa non solo è più frequente ma compare anche più spesso in individui di età meno avanzata, adolescenti e giovani adulti.

Received: November 2, 2021

Accepted: November 3, 2021

Published online: January 8, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Stefano Michelassi
SOC Nefrologia e Dialisi
Ospedale S.M. Annunziata – Firenze 2
USL Toscana Centro
Firenze - Italy
stefano.michelassi@uslcentro.toscana.it



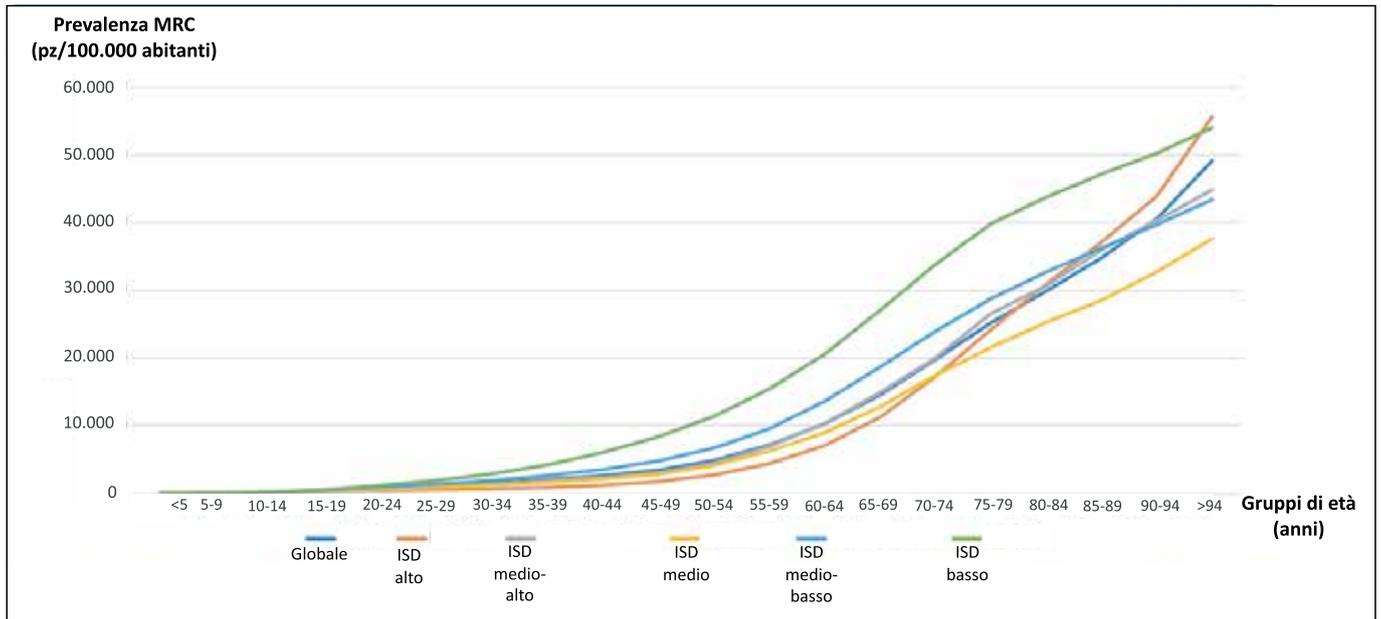


Fig. 1 - Prevalenza della MRC per età e ISD. Da (2) modificato.

INDICE SOCIO-DEMOGRAFICO (ISD)

- Sintetizza in un numero il livello di sviluppo socio-demografico di un territorio.
- E' una media composta di valori che analizzano il **reddito pro-capite**, il **livello scolastico medio** e la **fertilità totale**

Varia da 0 a 1:
 0 = minor reddito, più basso livello scolastico, più alta fertilità
 1 = maggior reddito, più alto livello scolastico, più bassa fertilità

Fig. 2 - Indice Socio-Demografico (ISD).

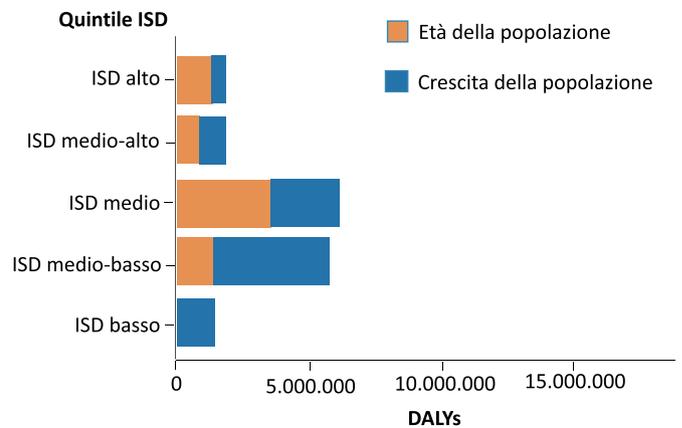


Fig. 3 - Variazioni degli anni di vita persi o vissuti con disabilità per MRC (DALYs) dal 1990 al 2016 dipendenti da fattori epidemiologici relativi alla popolazione a seconda dell'ISD. Da (2) modificato.

Analisi delle cause e dei fattori di rischio di MRC

Una gestione ottimale della MRC dovrebbe comprendere misure di prevenzione primaria (cioè il trattamento dei suoi fattori di rischio), secondaria (cioè rallentarne la velocità di progressione) e terziaria (intendendo con tale termine l'ottimizzazione del trattamento sostitutivo per i pazienti che ne siano giunti allo stadio terminale).

Il primo punto è, quindi, comprendere quali siano i principali fattori di rischio.

I fattori di rischio per MRC possono essere inizialmente divisi in due grandi categorie, *fattori epidemiologici*, relativi alla popolazione, e *fattori di rischio pr.d.* (propriamente detti), relativi al singolo individuo.

Fattori epidemiologici: i principali fattori epidemiologici responsabili nel mondo dell'aumento dei DALYs dovuti a MRC dal 1990 al 2016 sono stati individuati nella struttura di età delle popolazioni (dato "trasversale") e nel loro andamento di crescita nel tempo (dato "longitudinale") (Fig. 3). Ma c'è una sostanziale differenza tra questi due fattori. Il contributo

dell'invecchiamento è prevalente nei Paesi ad alto ISD, perché gli individui vivono più a lungo e quindi hanno maggiori probabilità di sviluppare la malattia. Invece, il contributo della crescita della popolazione è prevalente nei Paesi a ISD basso, caratterizzati dal rapido aumento del numero di individui che vivono in condizioni di scarse risorse igienico-sanitarie e quindi a maggior rischio di MRC.

Fattori di rischio pr.d.: i principali fattori di rischio per la MRC, universalmente riconosciuti, sono diabete, ipertensione arteriosa e glomerulonefriti. Questi medesimi fattori sono anche quelli responsabili dell'aumento dei DALYs dovuti a MRC dal 1990 al 2016 (Fig. 4). In questo caso, però, i contributi del diabete e dell'ipertensione crescono proporzionalmente all'aumentare dell'ISD, mentre il contributo delle glomerulonefriti ha un andamento opposto.



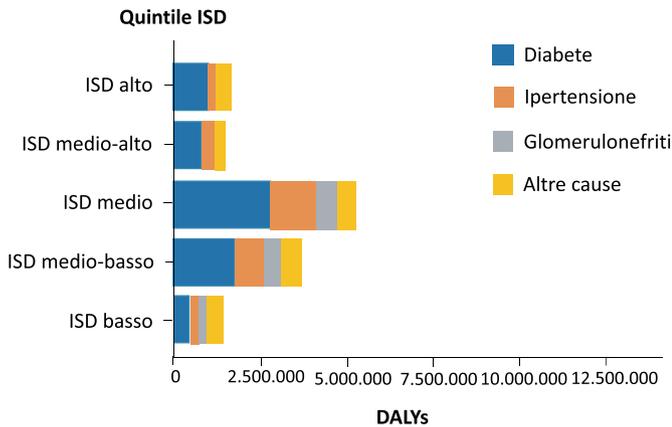


Fig. 4 - Variazioni degli anni di vita persi o vissuti con disabilità per MRC (DALYs) dal 1990 al 2016 dipendenti dalle 4 cause principali di MRC a seconda dell'ISD. Da (2) modificato.

La gestione ideale della MRC

Il notevole impatto dell'ipertensione e del diabete sulla MRC, in particolare nei Paesi a medio-alto ISD, porta a conseguenze significative anche sulle modalità ottimali di screening per MRC in queste popolazioni. Una revisione sistematica di vari studi (3) ha concluso che lo screening per MRC, mediante dosaggio della proteinuria e/o del filtrato glomerulare stimato (eGFR), dovrebbe essere effettuato selettivamente nelle sottopopolazioni ad alto rischio, cioè ipertesi, diabetici e anziani, e nei gruppi etnici a maggior rischio. Analizzare tutta la popolazione si rivelerebbe una strategia certamente più efficace ma non efficiente, perché i costi supererebbero i benefici.

Appare quindi razionale pensare a un percorso condiviso fra MMG e nefrologo per la gestione ottimale della MRC, come proposto da diverse autorità scientifiche (4,5). Il MMG ha il compito di individuare i pazienti a rischio (principalmente

anziani, ipertesi e diabetici), indagarli per malattia renale ed inviare quelli nefropatici o a maggior rischio al nefrologo. Quest'ultimo valuterà, caso per caso, la necessità di prendere in carico il paziente inviato o, viceversa, di reindirizzarlo al MMG con i consigli opportuni per il proseguimento del follow-up (Fig. 5). Infine, è implicito che i pazienti cronici correttamente diagnosticati siano trattati in modo ottimale dal nefrologo con terapia conservativa o, in fase terminale, con qualsiasi forma di trattamento sostitutivo. Tuttavia tutte queste tappe, semplici sulla carta, trovano grossi ostacoli nel mondo reale.

La gestione reale della MRC

Dal momento che il percorso di gestione della MRC prevede, come compiti fondamentali, prima la diagnosi (possibilmente precoce) dei fattori di rischio e successivamente quella della malattia renale, se questi non vengono assolti cade tutto il resto. Per quanto riguarda il diabete, si stima che i casi non diagnosticati oscillino tra il 27% nelle Americhe e il 63% nell'Africa subsahariana e che in Italia arrivino al 36% (6). In tutto il mondo, la diagnosi di ipertensione arteriosa sfugge nel 50% dei casi (7). Altrettanto precaria, anche nei Paesi più sviluppati, è la situazione riguardo alla diagnosi di MRC. Per esempio si stima che negli USA solo il 12% dei pazienti totali affetti da MRC sia consapevole della malattia e questa percentuale aumenta "solamente" fino al 62% per i pazienti allo stadio 4 e all'86% per quelli allo stadio 5 (1).

Ma quelli diagnostici non sono i soli problemi. Difficoltà significative nella gestione della MRC nel mondo reale possono esistere anche per i pazienti in cui la malattia sia stata correttamente riconosciuta, in questo caso essenzialmente rappresentate da una difficoltà di accesso alle cure che trova le sue radici in due cause non mutuamente esclusive:

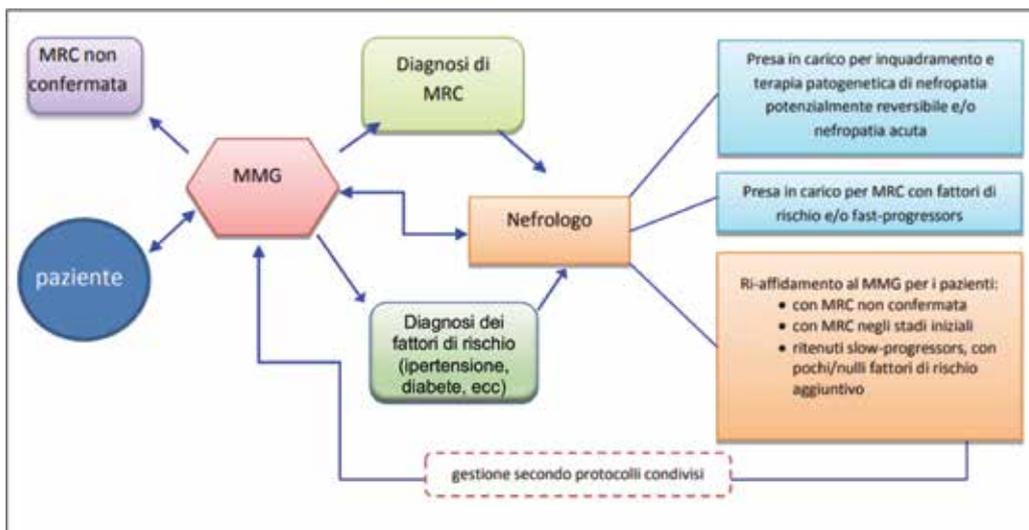


Fig. 5 - Percorso condiviso fra MMG e nefrologo per la gestione ottimale della MRC secondo il documento di indirizzo del Ministero della Salute italiano (5 novembre 2014). Da (4) modificato.



- in molti Paesi la difficile accessibilità alle cure è dovuta a una carenza di risorse umane e tecnologiche. La stessa disponibilità di nefrologi varia ampiamente da Paese a Paese. In un lavoro apparso sull'*American Journal of Kidney Diseases* nel 2014 (8) la prevalenza di nefrologi in 17 Paesi europei variava da 5,3 per 100.000 abitanti in Italia a 0,5 per 100.000 abitanti in Irlanda. Nei Paesi in via di sviluppo questi numeri scendono ulteriormente in modo drammatico (9), basti pensare che nell'Africa subsahariana la maggior parte dei Paesi ha meno di 10 nefrologi! Inoltre, ai fini di una gestione ottimale della pandemia di MRC può risultare critica anche la disponibilità di risorse "tecnologiche" in senso lato. Prendendo in esame i Paesi a basso reddito, a un livello di cure primario, nel 41% dei casi non è possibile dosare la creatinina sierica, nell'82% non è possibile avere un dosaggio quantitativo dell'albuminuria e nel 18% neanche un semplice esame delle urine. Negli stessi Paesi, a livello secondario/terziario di cure non esiste la possibilità di misurare l'albumina urinaria nel 35% dei casi, nel 18% è rara la disponibilità di un'ecografia addominale e la biopsia renale non è possibile nel 53% dei casi. La situazione migliora, ovviamente, in modo progressivo passando ai Paesi a fascia di reddito via via più alta (9);
- in alcuni casi, tuttavia, l'accesso alle cure è difficoltoso anche quando le risorse sarebbero di per sé disponibili. In questi casi il principale fattore causale è costituito dalla tipologia dei sistemi di finanziamento della MRC nei suoi aspetti diagnostici e terapeutici. Nel mondo la gestione della MRC in terapia conservativa è principalmente finanziata da un sistema misto pubblico e privato, ma, mentre nei Paesi a più alto reddito ha un finanziamento prevalentemente pubblico e gratuito, in quelli a reddito più basso è più spesso affidata a risorse esclusivamente private. Il problema diventa enorme quando andiamo a considerare la gestione della MRC in terapia sostitutiva (rappresentata per la stragrande maggioranza dalla dialisi), molto più costosa. Nella maggior parte dei Paesi questa è completamente gratuita ma in quelli a medio-basso e basso reddito è più frequente la richiesta di un contributo da parte dei pazienti di grado variabile fino all'accollamento totale del costo. Il problema è accentuato dal fatto che la maggior parte delle persone nei Paesi in via di sviluppo non ha accesso a sistemi di assicurazione sanitaria, il che rende il trattamento dialitico praticamente non utilizzabile (10).

L'effetto combinato di una carenza di risorse associata al costo del trattamento sostitutivo è che in tutto il mondo solo il 7% dei pazienti trattati appartiene a Paesi in fascia di reddito medio-bassa e bassa contro il 93% di quelli residenti in Paesi a fascia alta e medio-alta. Per esempio, è stato stimato che nel 2010 in tutto il pianeta, fra i 2.284.000 e i 7.083.000 pazienti che richiedevano una terapia sostitutiva

non la riceverebbero. E naturalmente la percentuale stimata di "non trattati", già significativa anche nei Paesi ad alto reddito, aumentava rapidamente fino a valori superiori al 95% in quelli a basso reddito (11)! In altri termini, in tutto il mondo un numero enorme di pazienti non ha la possibilità di accedere al trattamento sostitutivo (dialisi e trapianto) e ciò si traduce in un numero enorme di "morti evitabili". Anche quando, invece del semplice accesso alle cure, si vanno a utilizzare indici più complessi che combinano l'"accessibilità" alle cure con la "qualità" delle cure, il risultato, ovvio, è che la possibilità di essere curati bene aumenta progressivamente andando dai Paesi più poveri a quelli più ricchi (2).

Il problema dei fattori di rischio "non tradizionali"

Un altro ostacolo a una gestione ottimale della pandemia da MRC sta nel fatto che, oltre ai fattori di rischio tradizionali sopracitati, sono ormai riconosciuti da diversi anni *altri* fattori di rischio, *non tradizionali* (Fig. 6). Alcuni di questi, come ad esempio, infezioni urinarie, urolitiasi e sostanze nefrotossiche, sono ben noti e facilmente affrontabili, ma altri lo sono molto meno e il loro trattamento è molto più complicato perché richiederebbe interventi non solo di tipo medico specialistico ma anche a livello di salute pubblica e sociale. Di seguito ne saranno brevemente ricordati alcuni.

FATTORI DI RISCHIO "NON TRADIZIONALI" DI MRC

- Fumo
- Fattori nutrizionali
- Fattori gestazionali ed embriologici
- Alterazioni climatiche
- Contaminazione da polveri
- Sostanze nefrotossiche
- Urolitiasi
- Infezioni
- Episodi di insufficienza renale acuta

Fig. 6 - Fattori di rischio per MRC non tradizionali.

Fumo

Il fumo di sigaretta è stato identificato come uno dei più significativi fattori di rischio per la progressione della MRC in alcuni sottogruppi di pazienti (per esempio, nei diabetici) ma il suo rapporto con la MRC nella popolazione generale è meno chiaro. Tuttavia diversi studi ne suggeriscono un ruolo. In due studi prospettici, uno statunitense (12) e uno giapponese (13), la condizione di fumatore era associata a un aumento significativo del rischio di peggiorare il filtrato glomerulare. In uno studio trasversale norvegese (14) gli Autori

hanno dimostrato un aumento del rischio di MRC significativo e dose-dipendente per un'esposizione cumulativa >25 pacchetti/anno.

Fattori nutrizionali

Errori nutrizionali possono produrre una serie di effetti negativi sull'omeostasi dell'organismo e avere conseguenze negative sulla funzione renale. Se pensiamo che diabete, ipertensione arteriosa e malattia vascolare aterosclerotica costituiscono fattori di rischio per MRC, appare evidente che una dieta ricca di sale, zuccheri raffinati, grassi saturi e proteine animali sia molto meno salutare per il rene rispetto a una con meno sale e più ricca in zuccheri complessi e proteine vegetali. Ma quali sono i motivi che inducono un paziente ad assumere una dieta più o meno "sana"? A prima vista si potrebbe pensare che ciò dipenda esclusivamente dalla capacità del medico di consigliarla e dalla volontà del paziente di seguirla, invece la questione è molto più complessa. Per esempio, un ruolo fondamentale è rivestito dallo stato socioeconomico (SSE) (Fig. 7). Un basso SSE si associa a un maggiore consumo di cibi nocivi per il metabolismo e per l'apparato cardiovascolare (farine raffinate, grassi aggiunti, bevande zuccherine, ecc.) e a un basso consumo di cibi più salutari (ad esempio, farine integrali, frutta, verdura e pesce) (15). Come mai? Sono in gioco più fattori, spesso interconnessi fra loro, come la disponibilità e il tipo di negozi alimentari vicini alla zona di residenza, la disponibilità di trasporti per giungervi, la vicinanza di ristoranti "fast-food" e anche l'accessibilità a parchi pubblici o comunque ad aree adatte a praticare attività motoria, che contribuisce a diminuire il bilancio calorico netto della dieta e il rischio di obesità. In particolare, il consumo di frutta

e verdura diminuisce progressivamente con l'aumentare della distanza dai supermercati e dai negozi dove esse sono disponibili (16). È stato coniato il termine "food deserts" per indicare quelle aree in cui l'accesso ai negozi alimentari con cibi più salutari è particolarmente limitato, forzando gli individui ad acquistare alimenti ipercalorici che tendono a essere più economici e a poter essere conservati più a lungo sugli scaffali degli stessi negozi. Ebbene, i "food deserts" sono soprattutto presenti nelle aree rurali e in quelle più povere (17). Nei dintorni di Melbourne la disponibilità di cibi ipercalorici a basso contenuto nutrizionale e il suo rapporto con la disponibilità di frutta e verdura sono maggiori nei supermercati localizzati nelle aree socio-economicamente più svantaggiate (18). Nella Contea di Baltimora, la disponibilità di negozi alimentari con maggiore disponibilità di cibi più sani è straordinariamente più alta nelle aree abitate prevalentemente da popolazione bianca e con reddito medio più elevato, mentre l'accessibilità a ristoranti fast-food è nettamente maggiore nelle aree con popolazione prevalentemente nera e con un più basso reddito (19). Si potrebbe pensare che, nelle aree economicamente più depresse la minore disponibilità di cibi "sani" sia dovuta al loro maggior costo, eccessivo per i residenti. Non è così. Anche per individui economicamente più svantaggiati un più facile accesso a negozi alimentari con maggiore disponibilità di cibi "sani" si associa a un minore introito di alimenti ipercalorici e a elevato contenuto di sodio e fosforo e a un maggiore consumo di frutta e verdura (20).

Fattori gestazionali ed embriologici

Un basso peso alla nascita e/o un neonato piccolo per età gestazionale si associano a un aumentato rischio di comparsa

ALTO CONSUMO IN AREE A BASSO STATO SOCIO-ECONOMICO		ALTO CONSUMO IN AREE AD ALTO STATO SOCIO-ECONOMICO
<ul style="list-style-type: none"> • Pane bianco o non specificato • Pasta/riso/cereali raffinati o non specificati • Patate • Legumi 	Cereali e amidi	<ul style="list-style-type: none"> • Pane integrale
	Frutta e verdura	<ul style="list-style-type: none"> • Frutta e verdura fresca, surgelata o non specificata • Succhi di frutta • Frutta secca
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Interiora</i> • Carne in scatola, frita o stufata • Salumi • Pesce fritto o in scatola 	Carne e pesce	<ul style="list-style-type: none"> • Pesce, non specificato • Frutti di mare, non specificati
<ul style="list-style-type: none"> • Latte intero o non specificato 	Latticini	<ul style="list-style-type: none"> • Latte magro • Formaggio
<ul style="list-style-type: none"> • Animali • Vegetali 	Grassi	<ul style="list-style-type: none"> • Vegetali
<ul style="list-style-type: none"> • Bibite zuccherine • Birra 	Bevande	<ul style="list-style-type: none"> • Vino • Alcolici

Fig. 7 - Maggior consumo di alimenti in aree a basso e a elevato stato socio-economico. Da (15) modificato.



di MRC, soprattutto nelle prime decadi di vita ma anche successivamente (21). Alla nascita il numero di nefroni in ciascun rene si aggira mediamente intorno al milione ma in realtà ha un'ampia variabilità interindividuale, a suggerire che esso possa essere il risultato di processi avvenuti durante lo sviluppo intrauterino. Inoltre, popolazioni con minor numero di nefroni (per esempio, gli aborigeni australiani) hanno un'aumentata prevalenza di MRC. Queste osservazioni hanno condotto all'ipotesi che i neonati sottopeso abbiano un minor numero di nefroni alla nascita, che porterebbe, in futuro, a un aumentato rischio di sviluppare una MRC. Nel 2015 la prevalenza di basso peso alla nascita nell'intero globo era stimata al 14,6% ma anche in questo caso il dato non era uniformemente distribuito perché il 91% di tutti i nati con basso peso si trovava nei Paesi a basso e medio reddito, principalmente Asia meridionale (48%) e Africa subsahariana (24%) (22).

La causa più frequente di basso peso alla nascita, il parto pre-termine o prematuro, si verifica più facilmente (oltre che in caso di età avanzata della madre, pre-eclampsia, ecc.) nelle madri affette da malattie croniche. Per esempio, diabete e obesità materne sono associati a un maggior rischio per il nascituro di sviluppare MRC nel corso della sua vita (23). Ne consegue che prevenire una futura MRC nel nascituro significa avere riguardo per la salute della madre! In questo senso possiamo definire (oltre a quella primaria e secondaria) un terzo tipo di prevenzione "primordiale" che addirittura precede quella primaria, perché effettuata ancora prima che nasca il "paziente" e che si esplica assicurando alle donne (future madri), una vita sana in un ambiente adeguato (dal punto di vista igienico-sanitario nel senso più lato del termine) fin da quando esse sono ancora bambine.

Fattori climatici

All'inizio degli anni duemila venne descritta per la prima volta una nefropatia cronica endemica dell'America Centrale che colpiva prevalentemente operai che lavoravano all'aperto nei campi di canna da zucchero e che è stata successivamente denominata "*nefropatia mesoamericana*". La sua patogenesi non è ancora nota con certezza ma il fatto che quei lavoratori mediamente perdessero 2,5 Kg di peso durante una giornata lavorativa nonostante l'assunzione di 5-6 L di acqua suggerisce che la disidratazione o lo stress da calore possano avere un ruolo importante. Oggi noi sappiamo che esistono anche altre nefropatie endemiche da causa non nota (in Tunisia, Egitto, India, Sri-Lanka, ecc.) e che sembrano mostrare una prevalenza in continuo aumento (24). Anch'esse sembrano indipendenti dai tradizionali fattori di rischio (ipertensione, diabete mellito, glomerulonefriti) e colpiscono soggetti che lavorano all'aperto in alcune delle zone più calde della terra o comunque in ambienti molto caldi (miniere). Nonostante l'agente eziologico sia ancora ignoto, è verosimile che l'ambiente caldo agisca almeno da fattore predisponente. Per

questo, oggi, tra i fattori di rischio "non tradizionali" di MRC devono essere annoverate le alterazioni climatiche.

E questo è un problema. Perché, indipendentemente dall'annosa questione sulla responsabilità o meno da attribuire all'uomo, è innegabile che siamo in un'era di progressivo riscaldamento globale e che la temperatura media del nostro pianeta sia aumentata più nelle ultime decadi che nei 1.400 anni precedenti. Da qui l'importanza di cercare di modificare le strutture economiche in direzione di una ridotta produzione di gas serra e di arrestare i processi di deforestazione.

Contaminazione da polveri

L'inquinamento ambientale non si limita ai gas serra e al surriscaldamento globale. Elevati livelli di particolato fine (con diametro <2,5 micron, PM2.5) si associano a un aumentato rischio di malattie cardiovascolari e di morte e ad altre conseguenze dannose per la salute. Nella zona degli Appalachi, un'alta mortalità per malattie renali nei minatori è stata attribuita ad un'elevata esposizione a materiale particolato (25). Altri Autori hanno descritto una relazione lineare fra esposizione a PM2.5 e incidenza di MRC, progressione della malattia renale e rischio di insufficienza renale cronica terminale (26,27). Nel 2016, l'incidenza del carico globale di MRC attribuibile a PM2.5 in tutto il mondo è stata stimata pari a 6.950.514 casi, con una prevalenza di 94,29/100.000 abitanti. Anche in questo caso, contrariamente a quanto potrebbe sembrare intuibile, i Paesi a rischio più elevato si sono rivelati quelli a reddito basso e medio-basso. In particolare, il contributo della contaminazione aerea alla mortalità per MRC (e, più in generale, per malattie non infettive) sembra più pronunciato in quei Paesi che hanno avviato un processo di transizione epidemiologica (fase di sviluppo caratterizzata da un improvviso e significativo aumento della popolazione causato dal miglioramento delle condizioni nutritive e della sanità pubblica, seguito da un nuovo livellamento della popolazione per successivo declino del tasso di fertilità) e in fase di rapida industrializzazione (28).

Le possibili strategie per un'ottimale prevenzione e gestione della MRC (e non solo)

Sulla base di quanto detto finora, e in particolare a proposito dei molteplici e differenti fattori di rischio, è intuibile che una gestione ottimale della MRC debba prevedere strategie estremamente diversificate che mirino alla sua prevenzione secondaria e primaria ma anche (e soprattutto) "primordiale". Alcuni Autori (29) hanno presentato un ambizioso e complesso schema (Fig. 8) che cerca di inglobare tutti i possibili trattamenti dei vari tipi di prevenzione a seconda delle diverse età della vita. Tuttavia, in sintesi, mentre la prevenzione secondaria prevede terapie più strettamente *mediche* (come la diagnosi precoce della MRC e il trattamento del diabete mellito e dell'ipertensione arteriosa), nella prevenzione



PREVENZIONE	FETO/NEONATO	BAMBINO	ADOLESCENTE	ADULTO	ANZIANO
PRIMORDIALE	<ul style="list-style-type: none"> • SDGs • Salute dei genitori • Gravidanza regolare 	<ul style="list-style-type: none"> • SDGs • Educare le bambine • Misure di salute pubblica 	<ul style="list-style-type: none"> • SDGs • Educare le bambine • Evitare gravidanze • Misure di salute pubblica 	<ul style="list-style-type: none"> • SDGs • Uguaglianza di genere • Misure di salute pubblica 	<ul style="list-style-type: none"> • SDGs • Invecchiamento “sano” • Misure di salute pubblica
PRIMARIA	<ul style="list-style-type: none"> • Copertura economica sanitaria universale • Salute del feto • Stile di vita salutare ed educazione madre e bambino • Profilassi pre-eclampsia • Identificare madri ad alto rischio di MRC, MCV e DM • Evitare IRA 	<ul style="list-style-type: none"> • Educare a stile di vita salutare • Alimentazione sana • Copertura economica sanitaria universale • Prevenzione obesità • Evitare IRA 	<ul style="list-style-type: none"> • Educare a stile di vita salutare • Vita sessuale sana • Pianificazione familiare • Profilassi pre-eclampsia • Evitare sostanze nefrotossiche • Evitare fumo, alcol • Evitare IRA • Copertura economica sanitaria universale 	<ul style="list-style-type: none"> • Educare a stile di vita salutare • Profilassi pre-eclampsia • Evitare sostanze nefrotossiche • Evitare fumo, alcol • Controllo peso • Evitare IRA • Screening gruppi ad alto rischio • Trattare ipertensione, DM ed infezioni • Copertura economica sanitaria universale 	<ul style="list-style-type: none"> • Educare a stile di vita salutare • Evitare sostanze nefrotossiche • Evitare fumo, alcol • Copertura economica sanitaria universale • Screening gruppi ad alto rischio • Trattare ipertensione, DM ed infezioni • Controllo peso • Evitare IRA
SECONDARIA	<ul style="list-style-type: none"> • Aggiustare dosi farmaci in TI neonatale • Trattare uropatia ostruttiva 	<ul style="list-style-type: none"> • Follow-up bambini nati pretermine, con basso peso o piccoli per età gestazionale 	<ul style="list-style-type: none"> • Trattare ipertensione e DM • Evitare sovrappeso 	<ul style="list-style-type: none"> • Precoci diagnosi e trattamento MRC • Evitare IRA 	<ul style="list-style-type: none"> • Precoci diagnosi e trattamento MRC • Evitare IRA

Fig. 8 - Strategie per la prevenzione della MRC lungo il corso della vita. Da (29) modificato. SDG (Sustainable Development Goals): Obiettivi di Sviluppo Sostenibile; MRC: Malattia Renale Cronica; MCV: Malattie CardioVascolari; DM: Diabete Mellito; IRA: Insufficienza Renale Acuta; TI: Terapia Intensiva.

primaria acquistano progressiva importanza strumenti di tipo *sociale*, mirati a facilitare uno stile di vita più sano (per esempio, evitare sovrappeso, fumo e alcol). E quando l’attenzione si sposta verso l’obiettivo ideale, quella prevenzione “primordiale” che dovrebbe impedire la comparsa di MRC (e dei suoi fattori di rischio) addirittura nelle generazioni future, allora i mezzi da utilizzare diventano “principalmente” di tipo *politico-sociale* e, in particolare, in ogni età della vita contemplanò il raggiungimento degli SDG (Sustainable Development Goals). Cosa si intende con questo termine?

Partendo dalla convinzione che la maggior parte della mortalità sul nostro pianeta sia attribuibile alle cosiddette epidemie non trasmissibili e che una significativa percentuale di queste morti possa essere evitata attraverso l’eliminazione di fattori di rischio comuni (come fumo, alcol, errori dietetici, sedentarietà), nel 2015 l’Assemblea delle Nazioni Unite ha individuato 17 Obiettivi di Sviluppo Sostenibile (SDG) (Fig. 9) che, se ottenuti, dovrebbero avere un impatto positivo sulla salute attraverso politiche finalizzate con azioni sull’ambiente, sulle istituzioni e sulla società. A prima vista, questi obiettivi potrebbero essere considerati troppo ambiziosi e utopistici, ma forse qualcosa si può fare. Nel 2017 per la prima volta l’OMS ha effettuato un calcolo del costo finanziario necessario per affrontare le malattie coniche non trasmissibili nei Paesi a basso e medio-basso reddito e lo ha tradotto in termini di salute e ritorno economico (30). Ebbene, elaborando una strategia mirata a implementare un gruppo di interventi considerati efficaci e a basso costo (Fig. 10), spendere un dollaro in più ogni anno per ogni individuo porterebbe entro il 2030 quegli stessi Paesi a diminuire la mortalità prematura del 15%, a prevenire complessivamente

17.000.000 di attacchi ischemici cardiaci e ictus e a evitare complessivamente 8.200.000 morti. Il fatto sorprendente è che tali benefici sulla salute si accompagnerebbero anche ad un guadagno netto di 6 dollari per ogni dollaro speso in più, per un guadagno complessivo di 350 bilioni di dollari!

Un’altra conferma del fatto che esista ancora spazio per migliorare la gestione della MRC arriva dalla cosiddetta “analisi di frontiera”, che confronta il carico di MRC tra vari Paesi aggiustato per l’ISD di ciascun Paese. In altri termini, essa offre una valutazione quantitativa della potenziale diminuzione del carico di MRC che potrebbe essere ottenuta in un determinato Paese sulla base del suo sviluppo sociale ed economico. Questo tipo di analisi mostra che nel mondo molti Paesi sarebbero in grado, in base alle proprie risorse, di migliorare effettivamente la gestione/prevenzione della MRC (2).

In conclusione, è possibile una gestione ideale della pandemia da MRC? Ebbene, forse sì. Ma la soluzione è difficile perché le strategie adottate dovrebbero essere integrate a comprendere più in generale la prevenzione delle malattie epidemiche non trasmissibili (in primis, malattie cardiovascolari, diabete e obesità), dovrebbero prevedere molteplici punti d’azione e, infine, dovrebbero essere sostenute da regolamenti e leggi. Tanto per fare alcuni esempi, una gestione ideale dovrebbe implementare a livello pubblico un’alimentazione più sana (ad esempio con incentivi economici per diminuire i prezzi dei cibi più salutari e viceversa con una tassazione maggiore di quelli più nocivi), una minore sedentarietà (ad esempio, favorendo l’educazione fisica nelle scuole e la costruzione di aree pubbliche destinate all’attività motoria) e una diminuzione dell’inquinamento in tutte le sue forme (mediante politiche ambientali adeguate).





Fig. 9 - Obiettivi per uno sviluppo sostenibile indicati dall'Assemblea delle Nazioni Unite nel 2015.

1) Eliminare la povertà dovunque e in tutte le sue forme. **2)** Eliminare la fame, ottenere cibi sicuri e un'alimentazione più sana e promuovere un'agricoltura sostenibile. **3)** Assicurare vite sane e promuovere benessere psicofisico a tutte le età. **4)** Assicurare una qualità di educazione inclusiva ed equa per tutti e promuovere l'apprendimento in tutte le età della vita. **5)** Ottenere l'uguaglianza di genere e dare a ragazze e donne adulte le stesse possibilità del sesso maschile. **6)** Assicurare a tutti l'accesso all'acqua e a un'igiene adeguata. **7)** Assicurare a tutti la disponibilità di un'energia moderna, affidabile e sostenibile. **8)** Promuovere uno sviluppo economico inclusivo e sostenibile e un lavoro decente per tutti. **9)** Costruire infrastrutture resilienti, capaci di tollerare eventuali perturbazioni del sistema mantenendo la loro integrità strutturale e funzionale e promuovere un'industrializzazione e un'innovazione sostenibili. **10)** Ridurre le ineguaglianze tra ed entro i Paesi. **11)** Rendere le città inclusive,

sicure, resilienti e sostenibili. **12)** Assicurare un consumo e una produzione sostenibili. **13)** Adottare misure urgenti per combattere i cambiamenti climatici e il loro impatto sull'ambiente. **14)** Conservare e utilizzare in modo sostenibile oceani, mari e risorse marine. **15)** Gestire le foreste in modo sostenibile, combattere la desertificazione, arrestare e invertire la degradazione del suolo e arrestare la perdita di biodiversità. **16)** Promuovere pace, giustizia e società inclusive. **17)** Rivitalizzare una collaborazione globale per uno sviluppo sostenibile.

<p>Reduce tobacco use</p> <ul style="list-style-type: none"> Tax Increase excise taxes and prices on tobacco products Packaging Implement plain/standardized packaging and/or large graphic health warnings on all tobacco packages Advertising, promotion and sponsorship Enact and enforce comprehensive bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship Smoke-free public places Eliminate exposure to second-hand tobacco smoke in all indoor workplaces, public places and public transport Education Implement effective mass-media campaigns that educate the public about the harms of smoking/tobacco use and second-hand smoke 	<p>Reduce unhealthy diet</p> <ul style="list-style-type: none"> Reformulation of food Reduce salt intake through the reformulation of food products to contain less salt, and the setting of maximum permitted levels for the amount of salt in food Supportive environments Reduce salt intake through establishing a supportive environment in public institutions such as hospitals, schools, workplaces and nursing homes, to enable low-salt options to be provided Education Reduce salt intake through behaviour change communication and mass-media campaigns Packaging Reduce salt intake through the implementation of front-of-pack labeling
<p>Reduce harmful use of alcohol</p> <ul style="list-style-type: none"> Tax Increase excise taxes on alcoholic beverages Advertising Enact and enforce bans or comprehensive restrictions on exposure to alcohol advertising (across multiple types of media) Availability Enact and enforce restrictions on the physical availability of alcohol in sales outlets (via reduced hours of sale) 	<p>Manage cardiovascular disease and diabetes</p> <ul style="list-style-type: none"> Drug therapy and counselling Provide drug therapy (including glycaemic control for diabetes mellitus and control of hypertension using a total risk approach) and counselling for individuals who have had a heart attack or stroke and for persons with high risk ($\geq 30\%$) of a fatal or non-fatal cardiovascular event in the next 10 years
<p>Reduce physical inactivity</p> <ul style="list-style-type: none"> Education Implement community-wide public education and awareness campaigns for physical activity, including mass-media campaigns combined with other community-based education, motivational and environmental programmes aimed at supporting behavioural change around physical activity levels 	<p>Prevent and manage cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> Vaccination Vaccination against human papillomavirus (2 doses) of girls aged 9 to 13 years Screening Prevention of cervical cancer by screening women aged 30 to 49 years, either through: visual inspection with acetic acid linked with timely treatment of pre-cancerous lesions; pap smear (cervical cytology) every 3-5 years, linked with timely treatment of pre-cancerous lesions; human papillomavirus test every 5 years, linked with timely treatment of pre-cancerous lesions

Fig. 10 - Interventi efficaci e a basso costo indicati dall'OMS nel 2017 per combattere le malattie croniche non trasmissibili nei Paesi a basso e medio-basso reddito (30).

Disclosures

Conflict of interest: The author declares no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliografia

- Annual Data Report//Chronic Kidney Disease//1: CKD in the General Population. [Online](#) (data di accesso ottobre 2021)
- Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int.* 2018;94(3):567-581. [CrossRef PubMed](#)
- Komenda P, Ferguson TW, Macdonald K, et al. Cost-effectiveness of primary screening for CKD: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(5):789-797. [CrossRef PubMed](#)
- Ministero della Salute. Documento di indirizzo per la malattia renale cronica. [Online](#) (data di accesso ottobre 2021)
- Vassalotti JA, Centor R, Turner BJ, Greer RC, Choi M, Sequist TD; National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Practical Approach to Detection and Management of Chronic Kidney Disease for the Primary Care Clinician. *Am J Med.* 2016;129(2):153-162.e7. [CrossRef PubMed](#)
- International Diabetes Federation. [Online](#) (data di accesso ottobre 2021)
- Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(4):223-237. [Online CrossRef](#)
- Bello AK, Levin A, Manns BJ, et al; Kidney Health for Life Initiative. Effective CKD care in European countries: challenges and opportunities for health policy. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(1):15-25. [CrossRef PubMed](#)
- Bello AK, Levin A, Tonelli M, et al. Assessment of Global Kidney Health Care Status. *JAMA.* 2017;317(18):1864-1881. [CrossRef PubMed](#)
- Bello AK, Alrukhaimi M, Ashuntantang GE, et al. Global overview of health systems oversight and financing for kidney care. *Kidney Int Suppl (2011).* 2018;8(2):41-51. [CrossRef PubMed](#)
- Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet.* 2015;385(9981):1975-1982. [CrossRef PubMed](#)
- Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC, Comstock GW, Klag MJ, Coresh J. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(11):2934-2941. [CrossRef PubMed](#)
- Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int.* 2007;71(2):159-166. [CrossRef PubMed](#)
- Hallan S, de Mutsert R, Carlsen S, Dekker FW, Aasarød K, Holmen J. Obesity, smoking, and physical inactivity as risk factors for CKD: are men more vulnerable? *Am J Kidney Dis.* 2006;47(3):396-405. [CrossRef PubMed](#)
- Merkin SS, Diez Roux AV, Coresh J, Fried LF, Jackson SA, Powe NR. Individual and neighborhood socioeconomic status and progressive chronic kidney disease in an elderly population: The Cardiovascular Health Study. *Soc Sci Med.* 2007;65(4):809-821. [CrossRef PubMed](#)
- Rose D, Richards R. Food store access and household fruit and vegetable use among participants in the US Food Stamp Program. *Public Health Nutr.* 2004;7(8):1081-1088. [CrossRef PubMed](#)
- Dutko P, Ver Ploeg M, Farrigan T. *Characteristics and influential factors of food deserts.* [Washington, D.C.] US Dept of Agriculture, Economic Research Service; 2012.
- Cameron AJ, Thornton LE, McNaughton SA, Crawford D. Variation in supermarket exposure to energy-dense snack foods by socio-economic position. *Public Health Nutr.* 2013;16(7):1178-1185. [CrossRef PubMed](#)
- Franco M, Diez Roux AV, Glass TA, Caballero B, Brancati FL. Neighborhood characteristics and availability of healthy foods in Baltimore. *Am J Prev Med.* 2008;35(6):561-567. [CrossRef PubMed](#)
- Gutiérrez OM. Contextual poverty, nutrition, and chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015;22(1):31-38. [CrossRef PubMed](#)
- Ruggajo P, Skrunes R, Svarstad E, Skjærven R, Reisæther AV, Vikse BE. Familial Factors, Low Birth Weight, and Development of ESRD: A Nationwide Registry Study. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(4):601-608. [CrossRef PubMed](#)
- Blencowe H, Krasevec J, de Onis M, et al. National, regional, and worldwide estimates of low birthweight in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2019;7(7):e849-e860. [CrossRef PubMed](#)
- Hsu CW, Yamamoto KT, Henry RK, De Roos AJ, Flynn JT. Prenatal risk factors for childhood CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(9):2105-2111. [CrossRef PubMed](#)
- Johnson RJ, Wesseling C, Newman LS. Chronic Kidney Disease of Unknown Cause in Agricultural Communities. *N Engl J Med.* 2019;380(19):1843-1852. [CrossRef PubMed](#)
- Hendryx M. Mortality from heart, respiratory, and kidney disease in coal mining areas of Appalachia. *Int Arch Occup Environ Health.* 2009;82(2):243-249. [CrossRef PubMed](#)
- Mehta AJ, Zanobetti A, Bind MA, et al. Long-term exposure to ambient fine particulate matter and renal function in older men: The Veterans Administration Normative Aging study. *Environ Health Perspect.* 2016;124(9):1353-1360. [CrossRef PubMed](#)
- Bowe B, Xie Y, Li T, Yan Y, Xian H, Al-Aly Z. Particulate Matter Air Pollution and the Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(1):218-230. [CrossRef PubMed](#)
- Bowe B, Xie Y, Li T, Yan Y, Xian H, Al-Aly Z. Estimates of the 2016 global burden of kidney disease attributable to ambient fine particulate matter air pollution. *BMJ Open.* 2019;9(5):e022450. [CrossRef PubMed](#)
- Luyckx VA, Cherney DZI, Bello AK. Preventing CKD in Developed Countries. *Kidney Int Rep.* 2019;5(3):263-277. [CrossRef PubMed](#)
- WHO. Institutional Repository for Information Sharing. Saving lives, spending less: a strategic response to noncommunicable diseases. [Online](#) (data di accesso ottobre 2021)



L'infermiere e la percezione del Moral Distress nella cura del fine vita nel paziente dializzato

Elena Brioni¹, Nadia Pennacchio¹, Giulia Villa¹, Noemi Giannetta², Cristiano Magnaghi¹, Giuseppe Vezzoli¹, Duilio Fiorenzo Manara²

¹IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano - Italy

²Università Vita-Salute San Raffaele, Milano - Italy

Nurse's perception of Moral Distress in end of life care in dialysis

The phenomenon of Moral Distress in nursing practice is described as a situation of suffering that arises when the nurse recognizes the ethically appropriate action to be taken and yet institutional impediments make it impossible for him to follow the right course of action. Dialysis patients often have a complex disease trajectory that sometimes involves professional and emotional challenges for staff, especially at the end of life. The objective of this review is to identify which strategies are useful for preserving emotional integrity and awareness in operational settings, for the benefit of both operators and patients.

Keywords: Dialysis, Emotional integrity, End of life, Moral distress

Introduzione

Il fenomeno del Moral Distress nella pratica infermieristica è descritto come una situazione di sofferenza che sorge quando l'infermiere riconosce l'azione eticamente appropriata da adottare e tuttavia impedimenti istituzionali gli rendono impossibile seguire il giusto corso d'azione. I pazienti in dialisi hanno spesso una traiettoria di malattia complessa che a volte comporta sfide professionali ed emotive per il personale, soprattutto nel momento del fine vita. L'obiettivo di questa revisione è di individuare quali strategie sono utili per preservare l'integrità emotiva e la consapevolezza nei setting operativi, a vantaggio sia degli operatori che dei pazienti.

Discussione

L'ambiente di lavoro sanitario contemporaneo è un ambiente sempre più complesso e in continua evoluzione. Le tendenze odierne si muovono verso una riduzione del

personale, un aumento della complessità assistenziale del paziente e l'esigenza di mantenere gli standard di pratica clinica adeguati in un contesto che è sempre più focalizzato sulla riduzione dei costi sanitari. In questo scenario, non sorprende che gli infermieri sperimentino situazioni di stress associato alle decisioni etiche durante la loro pratica quotidiana (1).

L'infermiere è una professione fisicamente ed emotivamente impegnativa, in quanto le aspettative di ruolo appaiono complesse e la criticità di alcune situazioni di lavoro può condurre a un esaurimento emotivo o a malattie legate allo stress (2,3). Malgrado le sfide dell'attuale sistema sanitario, gli infermieri continuano a fornire assistenza di alta qualità ai pazienti, mantenendo un atteggiamento resiliente e con un'ottica di progressione e crescita professionale (4).

Il concetto di disagio morale o Moral Distress (MD) è relativamente nuovo nell'assistenza sanitaria e la letteratura su questo argomento è incrementata rispetto a quando è stato definito per la prima volta da Andrew Jameton nel 1984 (5-7).

A quel tempo, Jameton descriveva il disagio morale come una situazione nella quale un infermiere conosce il diritto di cosa deve fare, ma i vincoli istituzionali rendono quasi impossibile seguire la giusta linea d'azione. Tra i fattori che contribuiscono al disagio morale possiamo includere dilemmi etici, obiettivi di cura non corrispondenti tra i pazienti e le loro famiglie o addirittura la percezione dell'inutilità delle cure (8-11).

Una revisione sistematica della letteratura ha esplorato la relazione tra dilemmi etici e disagio morale, dimostrando come il più alto livello di disagio morale per il personale infermieristico sia associato all'erogazione di trattamenti e di cure intensive da cui i pazienti non trarrebbero alcun beneficio.

Received: November 17, 2021

Accepted: December 9, 2021

Published online: January 8, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Elena Brioni
Renal Research Nurse
Nephrology and Dialysis
IRCCS San Raffaele Hospital
20132 Milan - Italy
brioni.elena@hsr.it



In queste situazioni, gli infermieri si trovano ad affrontare situazioni in cui ritengono che la morte non sia gestita con sufficiente attenzione, considerando inutile ogni ulteriore trattamento (12).

Il MD è un fenomeno complesso frequentemente sperimentato nei reparti nei quali i conflitti etici sono legati al progresso tecnologico e agli ambienti di lavoro ad alta intensità oppure quando gli operatori sono coinvolti in decisioni che riguardano il fine vita (9,11,13). I reparti con alta incidenza di tale problematica sembrano essere quelli di terapia intensiva (14), neonatologia (15), oncologia (16) e infine anche quelli di nefrologia e dialisi (17,18). In un recente studio del 2020, Ducharlet (19) ha definito i fattori che possono influire sull'insorgenza del MD nell'ambito nefrologico: operare in contesti che impongono vincoli sull'allocatione delle risorse, un processo decisionale terapeutico influenzato da fattori esterni, come per esempio dalle istituzioni o dalle politiche sanitarie, e infine l'impossibilità di ascoltare e a volte assecondare le effettive volontà del malato laddove continuare il trattamento dialitico implica un prolungamento della sofferenza del paziente. Quest'ultimo aspetto è stato sottolineato anche nello studio di Cohen et al. (20), che ha considerato la dialisi come una terapia che prolunga la vita ma che nello stesso tempo prolunga anche la morte. Talvolta, la scelta di una terapia conservativa con l'utilizzo di una terapia di supporto è consigliata, specialmente laddove l'ambiente socio-culturale e i servizi lo permettono. Nei pazienti con un'aspettativa di vita relativamente breve è possibile considerare di iniziare il trattamento dialitico, se non è più sufficiente la terapia conservativa, associandolo alle cure palliative e personalizzando il trattamento in base anche alle preferenze e alla qualità di vita del paziente (21).

I pazienti in dialisi hanno spesso una traiettoria di malattia complessa che a volte comporta sfide professionali ed emotive per il personale, soprattutto nel momento del fine vita (22). A tale proposito è bene ricordare che l'accesso alle cure palliative è raramente integrato nei programmi dei pazienti con insufficienza renale cronica terminale (23), anche se riconosciuto come un diritto umano fondamentale (24). La malattia renale cronica è gravata da sintomi fisici e dovuti anche alle malattie coesistenti o più semplicemente correlate al trattamento dialitico stesso (25-27). Tale situazione porta spesso a compromettere la qualità della vita e a creare una sensazione di incertezza nei confronti della propria esistenza e della propria vita (17). La sospensione del trattamento di emodialisi può essere dovuta al deterioramento cronico della malattia, a crisi cliniche acute e a problemi del trattamento dialitico (20), ma anche ad alcuni aspetti individuali e relazionali della vita del paziente, come diminuzione del benessere, dolore, difficoltà di trattamento oppure il desiderio di non essere un fardello per la famiglia (28).

Nei reparti di emodialisi, gli infermieri sviluppano una stretta relazione con i pazienti poiché forniscono il trattamento dialitico per lunghi periodi di tempo, talvolta per molti

anni, e queste relazioni possono ostacolare la capacità di riconoscere e comunicare il deterioramento dei pazienti e la transizione verso la fine della vita (17).

Ducharlet definisce tre livelli utili per affrontare il MD: un micro livello rappresentato dal riconoscimento individuale della presenza dell'angoscia, un livello intermedio che promuove il riconoscimento professionale, l'aspetto empatico e un processo decisionale condiviso e, infine, un macro livello di esclusiva competenza delle istituzioni, che devono essere in grado di offrire risorse e finanziamenti al fine di garantirne l'accessibilità e l'equa distribuzione (19).

A causa della complessità delle traiettorie e delle cure di fine vita dei pazienti in dialisi e della conoscenza limitata dell'impatto di queste sui professionisti sanitari, si rende necessario approfondire la riflessione sul tema. Promuovere un'assistenza centrata sulla persona migliora la comunicazione e di conseguenza gli esiti clinici dei pazienti, ma le relazioni strette che si instaurano nel contesto dialitico tra professionisti e pazienti possono ostacolare la capacità di riconoscere il deterioramento clinico del paziente che conduce al fine vita (29,30). L'aspetto empatico della comunicazione può essere incoraggiato attraverso la continuità delle cure, ma è possibile che si sviluppino "bias di vicinanza-comunicazione", rendendo, come descritto dallo psicologo statunitense Savitsky (31), l'approccio comunicativo ancora più difficile. In questo caso, riconoscere la dualità della relazione con il paziente nel dare e nel prendere l'uno dall'altro è un importante elemento di guarigione e crescita. Inoltre, il peggioramento dello stato clinico della malattia, l'accentuarsi della sintomatologia e la progressiva fragilità del malato hanno come conseguenza una difficoltà nell'agire in accordo con ciò che i professionisti della cura ritengono eticamente corretto o giusto (32).

È la percezione della discrepanza tra la "cosa giusta da fare" e ciò che sta effettivamente accadendo, talvolta perpetuata dall'intuizione di vincoli esterni al soggetto che limitano l'individuo dal comunicare o dal mettere in atto il cambiamento (33).

Una strategia per contrastare il MD è lo sviluppo e l'implementazione di tecniche di auto-cura che includano il mantenimento e l'aggiornamento delle conoscenze e delle competenze professionali non solo per fornire un'assistenza sicura al paziente ma per poter partecipare all'intero processo di cura in modo consapevole ed efficace. Si tratta di intervenire a livello cognitivo sul significato delle nostre esperienze cogliendo vantaggi dagli aspetti positivi e riducendo quelli negativi, intervenendo in questo modo direttamente sugli eventi stressanti riducendoli e interpretandoli in modo differente (34).

Interventi di supporto per ridurre il MD posso essere educazione, etica e debriefing, tutor tra pari, pratiche riflessive informali con i familiari e sostegno di amici e colleghi (15,35). Il modo in cui gli infermieri comunicano fra di loro durante tutto il percorso di cura e la partecipazione del paziente e

della famiglia possono essere strategie concrete per arginare il Moral Distress al di fuori delle realtà operative (34).

Conclusioni

I reparti di dialisi non sono dei luoghi di calma e riflessione, ma luoghi dedicati all'azione. I curanti si confrontano continuamente con la cronicità della malattia, la gestione e l'impiego di tecniche invasive, il controllo del dolore e l'incertezza della sopravvivenza del paziente. Infatti, il focus sull'elevato tecnicismo dei trattamenti contro il continuo sostegno della sopravvivenza in questo contesto può anche complicare e ritardare le discussioni sul fine vita e i professionisti coinvolti sono sempre più assorbiti in queste situazioni (26,36). La vita in dialisi per gli operatori non è fatta di solidità, bensì di spirito di gruppo; la coesione del gruppo è sicuramente una risorsa molto importante nelle situazioni più complesse poiché ogni curante è consapevole dell'importanza di saper riconoscere i propri limiti e di ricorrere all'aiuto dell'altro, al confronto delle opinioni e alla discussione costruttiva dei punti critici e degli errori (37).

Occorre quindi intervenire per affrontare il disagio morale in questo ambito con lo scopo di raggiungere diversi obiettivi. In primo luogo, dare un nome a un fenomeno che, fino a poco tempo fa, era un pericolo non riconosciuto nella scena sanitaria e, in secondo luogo, anche se il disagio morale non può essere completamente rimosso, è necessario ridurlo, offrendo a coloro che perdono la fiducia la possibilità di esprimere la propria opinione e, di conseguenza, di essere ascoltati. Infine, per affrontare il crescente esodo degli infermieri dalla professione dovuto anche al MD, è necessario preservare la sensibilità morale, l'integrità emotiva e la consapevolezza dei setting operativi, a vantaggio sia degli operatori che dei pazienti.

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.
Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.
Authors contribution: All authors contributed equally to this manuscript.

Bibliografia

- Austin W. Moral distress and the contemporary plight of health professionals. *HEC Forum*. 2012;24(1):27-38.6-8. [CrossRef PubMed](#)
- Suleiman-Martos N, Gomez-Urquiza JL, Aguayo-Estremera R, Cañadas-De La Fuente GA, De La Fuente-Solana EI, Albendín-García L. The effect of mindfulness training on burnout syndrome in nursing: A systematic review and meta-analysis. *J Adv Nurs*. 2020;76(5):1124-1140. [CrossRef PubMed](#)
- Ling K, Xianxiu W, Xiaowei Z. Analysis of nurses' job burnout and coping strategies in hemodialysis centers. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(17):e19951. [CrossRef PubMed](#)
- Lusignani M, Gianni ML, Re LG, Buffon ML. Moral distress among nurses in medical, surgical and intensive-care units. *J Nurs Manag*. 2017;25(6):477-485. [CrossRef PubMed](#)
- Jameton A. *Nursing practice: the ethical issues*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall; 1984.
- McCarthy J, Deady R. Moral distress reconsidered. *Nurs Ethics*. 2008;15(2):254-262. [CrossRef PubMed](#)
- Pauly BM, Varcoe C, Storch J. Framing the issues: moral distress in health care. *HEC Forum*. 2012;24(1):1-11. [CrossRef PubMed](#)
- Kleinknecht-Dolf M, Frei IA, Spichiger E, Müller M, Martin JS, Spirig R. Moral distress in nurses at an acute care hospital in Switzerland: results of a pilot study. *Nurs Ethics*. 2015;22(1):77-90. [CrossRef PubMed](#)
- Villa G, Pennestrì F, Rosa D, et al. Moral distress in community and hospital settings for the care of elderly people. A grounded theory qualitative study. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(10):1307. [CrossRef PubMed](#)
- Giannetta N, Villa G, Pennestrì F, Sala R, Mordacci R, Manara DF. Ethical problems and moral distress in primary care: A scoping review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(14):7565. [CrossRef PubMed](#)
- De Brasi EL, Giannetta N, Ercolani S, et al. Nurses' moral distress at the end of life care: a qualitative study. *Nurs Ethics*. 2021;28(5):614-627. [CrossRef PubMed](#)
- Rainer J, Schneider JK, Lorenz RA. Ethical dilemmas in nursing: an integrative review. *J Clin Nurs*. 2018;27(19-20):3446-3461. [CrossRef PubMed](#)
- Giannetta N, Villa G, Pennestrì F, Sala R, Mordacci R, Manara DF. Instruments to assess moral distress among healthcare workers: A systematic review of measurement properties. *Int J Nurs Stud*. 2020;111:103767. [CrossRef PubMed](#)
- McAndrew NS, Leske J, Schroeter K. Moral distress in critical care nursing: the state of the science. *Nurs Ethics*. 2018;25(5):552-570. [CrossRef PubMed](#)
- Prentice TM, Gillam L, Davis PG, Janvier A. Always a burden? Healthcare providers' perspectives on moral distress. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(5):F441-F445. [CrossRef PubMed](#)
- Hlubocky FJ, Back AL, Shanafelt TD, et al. Occupational and Personal Consequences of the COVID-19 Pandemic on US Oncologist Burnout and Well-Being: A Study From the ASCO Clinician Well-Being Task Force. *JCO Oncol Pract*. 2021;17(7):e427-e438. [CrossRef PubMed](#)
- Axelsson L, Benzein E, Lindberg J, Persson C. Processes toward the end of life and dialysis withdrawal Physicians' and nurses' perspectives. *Nurs Ethics*. 2020;27(2):419-432. [CrossRef PubMed](#)
- Brioni E, Delli Zotti G, Apuzzo L, et al. [Self-efficacy and self-management in patients in hemodialysis: a narrative review of multidisciplinary theories]. *G Ital Nefrol*. 2021;38(3):2021-vol3. [PubMed](#)
- Ducharlet K, Philip J, Gock H, et al. Moral Distress in Nephrology: Perceived Barriers to Ethical Clinical Care. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(2):248-254. [CrossRef PubMed](#)
- Cohen LM, Germain MJ, Poppel DM. Practical considerations in dialysis withdrawal: "to have that option is a blessing". *JAMA*. 2003;289(16):2113-2119. [CrossRef PubMed](#)
- Brown EA, Bargman J, van Biesen W et al. Length of Time on Peritoneal Dialysis and Encapsulating Peritoneal Sclerosis – Position Paper for ISPD: 2017 Update. *Perit Dial Int* 2017;37(4):362-374. [CrossRef PubMed](#)
- Murtagh FE, Sheerin NS, Addington-Hall J, Higginson IJ. Trajectories of illness in stage 5 chronic kidney disease: a longitudinal study of patient symptoms and concerns in the last year of life. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(7):1580-1590. [CrossRef PubMed](#)
- Davison SN. The ethics of end-of-life care for patients with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(12):2049-2057. [CrossRef PubMed](#)



24. Parliamentary Committee on Palliative and Compassionate Care. *Not to Be Forgotten: Care of Vulnerable Canadians*. 2011. Accessed September 2021. [Online](#)
25. Almutary H, Bonner A, Douglas C. Symptom burden in chronic kidney disease: a review of recent literature. *J Ren Care*. 2013; 39(3):140-150. [CrossRef PubMed](#)
26. Axelsson L, Benzein E, Lindberg J, Persson C. End-of-life and palliative care of patients on maintenance hemodialysis treatment: a focus group study. *BMC Palliat Care*. 2019;18(1):89. [CrossRef PubMed](#)
27. Bristol AA, Chaudhry S, Assis D, et al. An Exploratory Qualitative Study of Patient and Caregiver Perspectives of Ambulatory Kidney Palliative Care. *Am J Hosp Palliat Care*. 2021;38(10):1242-1249. [CrossRef PubMed](#)
28. Seccareccia D, Downar J. "Should I go on dialysis, Doc?": initiating dialysis in elderly patients with end-stage renal disease. *Can Fam Physician*. 2012;58(12):1353-1356, e704-e707. [PubMed](#)
29. Gluyas H. Patient-centred care: improving healthcare outcomes. Nursing standard (Royal College of Nursing (Great Britain): 1987. 2015;30(4):50-59.
30. Verberne WR, van den Wittenboer ID, Voorend CGN, et al. Health-related quality of life and symptoms of conservative care versus dialysis in patients with end-stage kidney disease: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(8): 1418-1433. [CrossRef PubMed](#)
31. Savitsky K, Keysar B, Epley N, Carter T, Swanson A. The closeness-communication bias: increased egocentrism among friends versus strangers. *J Exp Soc Psychol*. 2011;47(1):269-273. [CrossRef](#)
32. Bruce SD, Allen D. Moral Distress: One Unit's Recognition and Mitigation of This Problem. *Clin J Oncol Nurs*. 2020;24(1): 16-18. [CrossRef PubMed](#)
33. Manara DF, Villa G, Moranda D. In search of salience: phenomenological analysis of moral distress. *Nurs Philos*. 2014;15(3):171-182. [CrossRef PubMed](#)
34. Gerchow L, Burka LR, Miner S, Squires A. Language barriers between nurses and patients: A scoping review. *Patient Educ Couns*. 2021;104(3):534-553. [CrossRef PubMed](#)
35. Helmers A, Palmer KD, Greenberg RA. Moral distress: developing strategies from experience. *Nurs Ethics*. 2020;27(4):1147-1156. [CrossRef PubMed](#)
36. Aasen EM, Kvangarsnes M, Heggen K. Nurses' perceptions of patient participation in hemodialysis treatment. *Nurs Ethics*. 2012;19(3):419-430. [CrossRef PubMed](#)
37. Kliger AS. Maintaining safety in the dialysis facility. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(4):688-695. [CrossRef PubMed](#)

L'assorbimento del glucosio in dialisi peritoneale: strumenti utili per il team multidisciplinare

Anna Laura Fantuzzi¹, Elisa Berri², Lida Tartaglione^{3,4}, Rossella Giannini⁵, Sara Dominjanni⁶, Silvia Porreca⁷

¹Dietista già Coordinatore Nutrizione e Dietetica Aziendale, AUSL Modena, Comitato Scientifico ASAND (Associazione Scientifica Alimentazione Nutrizione e Dietetica) - Italy

²Dietista, Nutrizione e Dietetica Aziendale, AUSL Modena - Italy

³Dirigente Medico, UOC Nefrologia e Dialisi, ASL RM5 - P.O. Tivoli (RM) - Italy

⁴Dirigente Medico, Dipartimento Medicina Traslazione e di Precisione, Sapienza Università di Roma, Roma - Italy

⁵Dietista, SSD Malattie del Metabolismo e Nutrizione Clinica, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena, Modena - Italy

⁶Dirigente Medico, UOC Nefrologia e Dialisi Ospedale Sant'Eugenio - ASL Roma 2, Roma - Italy

⁷Dirigente Medico, UOC di Nefrologia e Dialisi, P.O. "Di Venere" Bari - ASL BA, Segretario del Gruppo di Progetto di Dialisi Peritoneale della Società Italiana di Nefrologia - Italy

Glucose absorption in peritoneal dialysis: useful tools for a multidisciplinary team

Dialysis patients are often affected by protein energy wasting and the maintenance of an optimal nutritional state is a difficult goal to achieve. Moreover protein energy wasting is one of the strongest *risk factors for mortality* in chronic dialysis patients.

To estimate glucose absorption in peritoneal dialysis is essential to determine patient's dietary energy requirements and to prevent possible metabolic complications.

The currently accepted methods of estimating glucose absorption are two. The first one is based on the average glucose absorption of continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) and is calculated with the Grodstein et al. formula. The second one is based on the Peritoneal equilibration test curves (D/DO formula, Bodnar et al.) and takes into account transport characteristics. None of the two formulas perfectly calculated the absolute glucose absorption, even if the D/DO is much closer to the true value, compared to Grodstein et al. formula. In this paper we described the multidisciplinary management experience of peritoneal dialysis patients, with a focus on the estimation of the patient's energy requirements. Analyzing glucose absorption in a systematic way and monitoring the changes in glucose absorption during the time could significantly contribute to adjusting nutritional treatment. However it is always necessary to critically evaluate the results obtained by both formulas.

Keywords: Glucose, Glucose absorption, Peritoneal dialysis

Introduzione

La stima dell'assorbimento del glucosio è importante per valutare il fabbisogno energetico e controllare le possibili alterazioni metaboliche in corso di dialisi peritoneale (DP) per ogni paziente. I due metodi presi in considerazione, Grodstein et al. e D/DO formula, dal punto di vista pratico, sono entrambi utilizzabili anche se ciascuno con dei limiti. In casi particolari di pazienti malnutriti con alterazioni metaboliche rilevanti

e di difficile correzione è possibile considerare la possibilità di calcolare l'assorbimento reale di glucosio giornaliero. La Grodstein et al. formula può essere utilizzata per i pazienti in trattamento con Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD), mentre non può essere utilizzata nei pazienti in Automated Peritoneal Dialysis (APD). Questa formula non tiene in considerazione le caratteristiche di trasporto della membrana peritoneale e quindi risulta correlata a una maggiore possibilità di errore nei soggetti classificati come alti o bassi trasportatori. Con l'introduzione del PET in DP è nata la possibilità di valutare l'assorbimento del glucosio in base alle caratteristiche di trasporto del singolo paziente. La D/DO formula permette di stabilire l'assorbimento di glucosio in modo individualizzato e, potendo calcolare questa grandezza in diversi periodi di tempo, può essere utilizzata sia in CAPD che in APD. La D/DO formula ha però il limite di essere il risultato di una metodica semiquantitativa che fornisce valori relativi e può essere soggetta a errori nella procedura di esecuzione del test che

Received: January 5, 2022

Accepted: January 10, 2022

Published online: February 8, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Anna Laura Fantuzzi
Via Bismantova 4
42019 Scandiano (RE) - Italy
annalaurafantuzzi@gmail.com



potrebbero alterare i dati utilizzati nel calcolo. I risultati ottenuti da entrambe queste formule possono essere valutati singolarmente oppure essere messi a confronto; non essendo però né valori assoluti, né costanti nel tempo e né sufficienti, da soli, a definire le necessità caloriche del paziente, è necessario che siano sempre valutati in modo critico. In questo articolo si riporta l'esperienza della gestione multidisciplinare dei pazienti in trattamento dialitico peritoneale, presso l'Unità Operativa di DP dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena oggetto di una tesi di Master in Dietistica Renale dell'Università di Modena e Reggio Emilia nell'anno accademico 2011-2012. La corretta valutazione dell'assorbimento di glucosio è un ulteriore elemento importante nel percorso di definizione multidisciplinare del trattamento adeguato al raggiungimento degli obiettivi del piano terapeutico, incluso il trattamento nutrizionale del paziente in DP.

La dialisi peritoneale

La dialisi peritoneale è una metodica che consta di una o più fasi definite «scambio» e che può essere suddivisa in una fase di *carico* (il liquido di dialisi entra nella cavità peritoneale attraverso il catetere peritoneale), in una fase di *sosta* (depurazione effettiva) e in una fase di *scarico* (il liquido di dialisi saturo viene drenato e poi sostituito con del nuovo liquido).

Nella fase di *sosta*, una volta introdotto il liquido di dialisi e messi a contatto i due compartimenti attraverso il peritoneo, i meccanismi chimico-fisici di *diffusione* (secondo un gradiente di concentrazione), *ultrafiltrazione* (secondo un gradiente di pressione osmotica, oncologica e idrostatica) e *convezione* (per trascinarsi assieme al solvente, proporzionale all'ultrafiltrazione) consentono la rimozione dei cataboliti uremici (urea, creatinina, acido urico, ecc.), la rimozione dei fluidi corporei in eccesso, il controllo degli elettroliti (fosforo, potassio, ecc.) e la correzione dell'equilibrio acido-base. Il liquido di dialisi è quindi il principale strumento per la rimozione dell'acqua e delle tossine, per fornire sostanze utili e bilanciare gli squilibri idroelettrolitici del paziente uremico.

Il liquido di dialisi

Il liquido di dialisi è una miscela sterile, a composizione nota, contenente principalmente elettroliti (calcio, cloro, sodio, magnesio e potassio), glucosio e lattato (o bicarbonato). Attualmente il glucosio è l'agente osmotico maggiormente utilizzato nelle soluzioni per DP. La sua concentrazione nel liquido di dialisi varia dall'1,36% al 4,25%. In base alla concentrazione di glucosio le soluzioni possono essere classificate in: – Isotonica: 1,36% (destrosio anidro)-1,5% (destrosio monoidrato); – Mediamente ipertonica: 2,27% (destrosio anidro)-2,5% (destrosio monoidrato); – Ipertonica: 3,86% (destrosio anidro)-4,25% (destrosio monoidrato). Dal momento che il glucosio è una molecola a basso peso molecolare (P.M. = 180 D), attraversa facilmente la membrana

peritoneale e viene richiamato nel circolo ematico durante la fase di sosta. Il riassorbimento dipende dalla sua concentrazione nella soluzione infusa, dal tempo di sosta e dalla permeabilità individuale della membrana peritoneale. Negli ultimi anni hanno fatto la loro comparsa miscele che, al posto del glucosio come agente osmotico, contengono amminoacidi o polimeri del glucosio (p. es., icodestrina al 7,5%). Negli schemi di dialisi peritoneale, quando vengono impiegate, non sostituiscono totalmente le sacche del trattamento ma possono essere impiegate in un singolo scambio nelle 24 ore come parte integrante in un trattamento di CAPD o APD (1).

Gli schemi di dialisi

Lo schema di dialisi utilizzato nella CAPD fornisce le seguenti indicazioni terapeutiche: numero di scambi, orario degli scambi, tipo di sacche utilizzate in ogni singolo scambio (glucosio all'1,36%-1,5% ecc., icodestrina al 7,5%, ecc.), quantità di liquido da scambiare, bilancio idrico (entrate, ultrafiltrato, diuresi), peso del paziente e pressione arteriosa (Fig. 1). Al variare delle necessità cliniche lo schema può subire modifiche in termini di: tipo di formula (glucosio,

Divisione di Nefrologia e Dialisi Azienda Ospedaliera Policlinico Modena Referente Dott. G. Medici Revisione del 02/12/2002 Pagina 1 di 1

		COGNOME	NOME			
DATA						
1°SCAMBIO ORE	FORMULA					
LITRI	BILANCIO PARZIALE					
2°SCAMBIO ORE	FORMULA					
LITRI	BILANCIO PARZIALE					
3°SCAMBIO ORE	FORMULA					
LITRI	BILANCIO PARZIALE					
4°SCAMBIO ORE	FORMULA					
LITRI	BILANCIO PARZIALE					
BILANCIO TOTALE						
PESO CORPOREO						
PRESSIONE						
DIURESI 24 ORE						
COMBUR-TEST						
MEDICAZIONE						

Fig. 1 - Esempio di scheda paziente.

Scheda Dialisi Peritoneale Automatizzata							
Nome _____							
Settimana dal	Luned	Martedì	Mercoledì	Giovedì	Venerdì	Sabato	Domenica
Peso SERA							
Peso MATTINA							
PRESSIONE							
SACCA RISCALDATORE							
SACCA 2							
SACCA 3							
SACCA 4							
SACCA 5							
SACCA 6							
SACCA 7							
ULTIMA SACCA							
PRIMO SCARICO							
Ultrafiltrato TOTALE							
SCAMBIO MANUALE							
Ore							
TIPO SACCA							
Litri							
BILANCIO							
Combur Test							
Medicazione							
DIURESI 24 ore							
Note							

Fig. 2 - Scheda dialisi peritoneale automatizzata.

icodestrina, amminoacidi, ecc.), quantità del liquido di dialisi, tipo di trattamento (APD, CAPD) e frequenza settimanale (7 giorni a settimana o variabile in base alla funzione renale residua).

Nell'APD, invece, si utilizza uno schema caratterizzato da: tipo di formula (glucosio all'1,36%, ecc.), volume di ogni singola sacca, numero di sacche, volume infuso per ciclo, tempo di sosta, numero di cicli e frequenza settimanale (Fig. 2). Anche nell'APD valgono le varianti della CAPD, a cui si aggiungono alcune specifiche particolarità legate alle caratteristiche tecniche della macchina e alla scelta di effettuare un trattamento terapeutico anche durante le ore diurne.

Il test di equilibratura peritoneale

Il test di equilibratura peritoneale (PET), nella versione classica e a oggi ancora utilizzata, proposta da Twardowski nel 1987 (2), è un procedimento che permette la valutazione semiquantitativa della funzione di trasporto della membrana peritoneale (3,4). Il trasporto di ciascun soluto viene determinato mediante la velocità di equilibratura della concentrazione del soluto tra il plasma e il dialisato. Il rapporto di

concentrazione fra dialisato e plasma (D/P), in momenti specifici (determinati periodi di tempo t), indica il grado e la velocità di equilibratura del soluto. Questo rapporto può essere determinato per diversi soluti che vengono trasportati dal sangue capillare al dialisato e viceversa. Quelli più comunemente analizzati per l'uso clinico sono: creatinina, urea, elettroliti, fosfati e proteine. Per quanto riguarda il glucosio, che, una volta trasferito dal dialisato al sangue viene velocemente metabolizzato, un valore di D/P sarebbe privo di significato (le concentrazioni di glucosio nel plasma rimangono sostanzialmente invariate durante il PET). La velocità di equilibratura del glucosio viene quindi determinata dal rapporto tra la concentrazione di glucosio nel dialisato a orari specifici (t) e la concentrazione di glucosio nella soluzione iniziale di dialisi indicata con Dt/D0 (4,5). Il PET permette, inoltre, di valutare l'ultrafiltrazione peritoneale e l'eventuale presenza di liquido di dialisi residuo (3,4). I valori ottenuti dal PET principalmente utilizzati riguardano il calcolo del D/P della creatinina e il Dt/D0 del glucosio. Grazie all'analisi di questi dati, Twardowski, nel suo test originale della durata di 4 ore, utilizzando una soluzione di dialisi contenente glucosio al 2,27%, è stato in grado di tracciare delle curve di permeabilità della membrana peritoneale e, in base a queste, di classificare i pazienti in 4 grandi categorie:

- alti trasportatori (H da High)
- medio-alti trasportatori (H-A da High-Average)
- medio-bassi trasportatori (L-A da Low-Average)
- bassi trasportatori (L da Low)

Le 4 classi di trasportatori sono state ottenute sommando o sottraendo al valore medio di D/P creat e di D/D0 una deviazione standard (DS). I pazienti con valori di D/P creat superiori alla media più la DS vengono classificati come H; i pazienti con parametri compresi tra la media e la media più la DS vengono classificati come H-A; i pazienti con valori compresi fra la media e la media meno la DS vengono classificati come L-A e, infine, i pazienti con valori inferiori alla media meno la DS vengono classificati come L.

Le ultime Best Practices della Società Italiana di Nefrologia hanno rivisto questa classificazione semplificandola, come viene descritto in seguito (5).

La procedura per effettuare il PET

La procedura standard per l'esecuzione del PET è stata proposta inizialmente da Twardowski, dal quale sono derivati molteplici altri test più complessi. Tuttavia recenti evidenze consigliano di introdurre alcune modifiche al test classico indicando la necessità di procedere a una nuova standardizzazione, in modo da ottenere dati il più possibile utili e riproducibili che consentano di confrontare i risultati sullo stesso paziente durante il periodo di terapia, valutazioni su differenti piani terapeutici nello stesso centro di dialisi e studi più

ampi tra popolazioni di diverse aree geografiche (3,4). Le Best Practices del Gruppo di Progetto di Dialisi Peritoneale infatti riportano come il test funzionale peritoneale di prima scelta dovrebbe essere il PET effettuato con soluzione di glucosio al 3,86%, con una durata di 4 ore (PET modificato). Tale test deve includere la valutazione del sieving del sodio nel dialisato dopo 60 minuti dall'inizio del test (ΔNa a 60') (5). Il PET classico è standardizzato per i seguenti aspetti (3-4): 1) Durata dello scambio prima del test; 2) Volume di infusione e soluzione infusa; 3) Posizione del paziente durante l'infusione, la sosta e lo scarico; 4) Durata di infusione e di drenaggio; 5) Metodi di campionamento e conservazione; 6) Metodi di laboratorio.

Modalità di esecuzione

È necessario che il paziente arrivi al test con la cavità addominale piena (nei pazienti in CAPD effettuare il solito scambio notturno di 8 ore; nei pazienti in APD, se non fosse possibile effettuare uno scambio notturno di 8 ore, far terminare il programma notturno con un riempimento addominale; se anche ciò non fosse possibile, il paziente dovrebbe arrivare al Centro con la cavità addominale senza liquido da non oltre 45 minuti; nei pazienti con altri schemi dialitici peritoneali, effettuare lo scambio notturno come per i pazienti in CAPD).

- Fase 1: la sera prima dell'esame il paziente infonde la soluzione di dialisi all'1,36% o al 2,27%; la mattina dell'esame viene preparata una sacca da 2 litri di soluzione di dialisi al 4.25% di glucosio idrato (o al 3,86% di glucosio anidro) e riscaldata fino a raggiungere la temperatura corporea;
- Fase 2: con il paziente in posizione eretta (o seduta) effettuare il drenaggio del dialisato per 20-30' della sosta prima del PET, raccogliendolo in un recipiente;
- Fase 3: con il paziente supino si procede all'infusione della soluzione, precedentemente riscaldata, a una velocità di 400 mL ogni 2'; vengono impiegati esattamente 10' per effettuare l'intero carico di 2 litri (solo se il paziente non la tollera verrà infusa una quantità minore); contemporaneamente, occorre far ruotare il paziente da un fianco all'altro dopo ogni infusione da 400 mL; l'ora esatta in cui viene completata l'infusione è il tempo 0 da cui misurare l'ora di stasi;
- Fase 4: al tempo 0 occorre prelevare i campioni di dialisato secondo le seguenti modalità: far ruotare il paziente da un fianco all'altro per 2 volte, collegare una siringa da 30 o 50 mL al tubo di scarico, aspirare 30 mL (per lo spazio morto di linee e catetere) e scartare, bloccare il drenaggio, collegare una siringa da 20 mL e aspirare completamente (10 mL per gli esami, 10 mL di riserva);
- Fase 5: dopo 2 ore di stasi prelevare i campioni di dialisato seguendo la stessa procedura precedentemente descritta nella Fase 4; alla seconda ora viene eseguito il prelievo ematico;
- Fase 6: dopo 4 ore di stasi, in cui il paziente può muoversi liberamente, si esegue il drenaggio completo con il

paziente in posizione seduta; senza effettuare il lavaggio della linea, mescolare il liquido e prelevare l'ultimo campione come da Fase 4.

I dati ottenibili dal test sono:

- D0: Glucosio nel liquido di dialisi al tempo 0 in mg/dL;
- D4: Glucosio nel liquido a 4 ore in mg/dL;
- P creat: Creatinemia a 2 ore;
- D creat: Creatinina nel liquido a 2 ore mg/dL;
- D creat: Creatinina nel liquido a 4 ore mg/dL.

Per l'interferenza delle elevate concentrazioni di glucosio in alcuni metodi di dosaggio delle concentrazioni di creatinina nel liquido di dialisi viene utilizzato un fattore di correzione (specifico per ogni laboratorio). Di conseguenza vengono calcolati:

- D creat corretta a 2 ore: Creatinina nel liquido corretta a 2 ore;
- D creat corretta a 4 ore: Creatinina nel liquido corretta a 4 ore;
- D2/D0 glucosio a 2 ore;
- D4/D0 glucosio a 4 ore;
- D/P creatinina corretta a 2 ore;
- D/P creatinina corretta a 4 ore.

I risultati del PET

Secondo quanto riportato nelle Best Practices del Gruppo di Progetto di Dialisi Peritoneale (5), i pazienti dovrebbero essere classificati in base ai risultati del 3,86%-PET:

1. In base ai valori di ultrafiltrazione in pazienti con normale ultrafiltrazione (≥ 400 mL) e con perdita della capacità di ultrafiltrazione (< 400 mL).
2. In base ai valori di D/P creat in Rapidi (Alti), Medio alti e Medio bassi (Medi) e Lenti (Bassi) trasportatori. Valori di D/P creat $> 0,80$ indicano i pazienti Rapidi (Alti) trasportatori. Valori di D/P creat $< 0,60$ indicano i pazienti Lenti (Bassi) trasportatori. Valori di D/P creat compresi fra 0,60 e 0,80 indicano i Medi trasportatori.
3. In base ai valori di ΔNa a 60 minuti in pazienti con sieving del Na conservato ($\Delta Na \geq 5$ mmol/L) e in pazienti con ridotto sieving del Na ($\Delta Na < 5$ mmol/L).

I risultati del test dovrebbero essere utilizzati per la prescrizione e per l'ottimizzazione della terapia dialitica peritoneale.

Per i pazienti Rapidi (Alti) trasportatori è indicato il trattamento dialitico peritoneale automatizzato (APD) e, se necessario, con la sosta lunga effettuata con l'icodestrina.

Per i pazienti Lenti (Bassi) trasportatori è indicato il trattamento dialitico peritoneale manuale (CAPD) con volumi tendenzialmente elevati del singolo scambio (High-Dose

CAPD). Nel caso tali volumi non fossero tollerati o si verificasse comunque un'inadeguatezza dialitica e/o ultrafiltrativa, va preso in considerazione il passaggio all'emodialisi.

Una riduzione marcata del sieving del Na a 60 minuti (Δ Na <5 mmol/L) indica una riduzione del trasporto di acqua libera peritoneale e, spesso, l'aumento dell'osmolarità (concentrazione di glucosio) della soluzione non determina un aumento dell'ultrafiltrazione. Ciò può essere confermato dalla quantificazione del trasporto di acqua libera. In tal caso, per aumentare l'ultrafiltrazione, utilizzare l'icodestrina. Utile la ripetizione a breve (3 mesi) del PET e, in caso di perdita ulteriore di ultrafiltrazione e/o Δ Na, prendere in considerazione il passaggio all'emodialisi.

Problemi nutrizionali nel paziente in dialisi peritoneale

Uno dei principali problemi correlati alla dialisi peritoneale (DP) riguarda il mantenimento del paziente in uno stato nutrizionale ottimale. È noto che l'insufficienza renale cronica e il trattamento dialitico favoriscono la comparsa di numerose alterazioni metaboliche. In questi pazienti è possibile la comparsa di malnutrizione proteica (6), in quanto la tecnica dialitica determina una perdita di aminoacidi nel liquido di dialisi che, non adeguatamente corretta, può peggiorare un quadro di malnutrizione proteica preesistente o portare all'instaurarsi di una nuova condizione. Sotto il profilo lipidico, i pazienti trattati con DP tendono ad avere livelli elevati di trigliceridi, di colesterolo totale e di colesterolo LDL e bassi valori di HDL e a sviluppare di conseguenza un ambiente pro-aterogeno (7). Sotto l'aspetto glucidico si può riscontrare la comparsa di iperinsulinemia, iperglicemia e insulino-resistenza (8), con conseguente predisposizione all'intolleranza glucidica, al diabete o all'obesità (6,8). Recenti studi hanno dimostrato l'aumento di rischio di mortalità dei pazienti sottoposti a DP con BMI (Body Mass Index) superiore a 30, rispetto agli omologhi trattati con emodialisi (9-11). Si evidenzia quindi la necessità

di monitorare costantemente un'eventuale malnutrizione per eccesso nei pazienti sottoposti a questo tipo di trattamento sostitutivo. Allo stesso modo può comparire una malnutrizione per difetto dovuta a fattori legati a eventuali malattie associate (malattie cardio-vascolari, ecc.), allo stress ossidativo oppure a condizioni di ridotta assunzione di alimenti, senso di sazietà precoce, difficoltà nella gestione dei pasti, solitudine, depressione, anoressia, disgeusia e così via (12). Dal momento che la deplezione proteico-energetica rappresenta uno dei principali determinanti, insieme alla comorbidità cardiovascolare, dell'elevata mortalità dei pazienti in dialisi (13), è necessario identificare il fabbisogno energetico adeguato, definire l'energia introdotta con le sacche di dialisi, stabilire un corretto fabbisogno proteico e raggiungere i fabbisogni di fosforo, potassio, sodio e liquidi, secondo le raccomandazioni.

Fabbisogno energetico

Le Linee Guida internazionali (**KDOQI**, *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*; **ESPEN**, *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*; **EBPG**, *European Renal Best Practice*; **EDTNA/ERCA**, *European Dialysis and Transplant Nurses Association/European Renal Care Association*) indicano che un corretto apporto energetico deve fornire tra le 30 e le 35 Kcal per kg di peso al giorno (Tab. I) (14-17).

Fabbisogno proteico

In corso di DP le perdite di proteine possono arrivare fino a 20 g al giorno. Le indicazioni delle diverse società scientifiche dell'ambito nefrologico, sia europee che internazionali, raccomandano un introito proteico da 1 a 1,5 g/kg di peso al giorno per permettere un bilancio azotato positivo o in pareggio. Il 50% dovrebbe essere costituito da proteine a elevato valore biologico (HBW) per facilitare il loro uso da parte dell'organismo e favorire un adeguato apporto di aminoacidi essenziali (Tab. II).

TABELLA I - Fabbisogno energetico suggerito per pazienti in dialisi peritoneale

	KDOQI	ESPEN	EBPG	EDTNA/ERCA
Energia	25-35 kcal/kg BW/die in base a età, sesso, livello di attività fisica composizione corporea, obiettivi di peso, stadio di insufficienza renale cronica e malattia concomitante o presenza di infiammazione per mantenere il normale stato nutrizionale	35 kcal/kg IBW/die lipidi 30-40% energia totale; carboidrati complessi 25-40%; oligosaccaridi limitati. L'assorbimento del glucosio deve essere preso in considerazione	–	35 kcal/kg IBW/die 30 kcal/kg/IBW die negli anziani e nei pazienti con attività ridotta. Includere le calorie dall'assorbimento peritoneale del glucosio.

Abbreviazioni: BW = peso corporeo; IBW = peso corporeo ideale.

TABELLA II - Fabbisogno proteico suggerito per pazienti in dialisi peritoneale

	KDOQI	ESPEN	EBPG	EDTNA/ERCA
Proteine	1,0-1,2 g/kg BW/die per mantenere uno stato nutrizionale stabile	1,2-1,5 g/kg IBW/die ≥50% HBV maggiore assunzione in caso di peritonite	–	1,0-1,2 g/kg IBW/die ≥50% HBV 1,5 g/kg IBW/die in caso di peritonite

Abbreviazioni: BW = peso corporeo; IBW = peso corporeo ideale.



TABELLA III - Fabbisogno di fosforo, potassio, sodio e liquidi suggerito per pazienti in dialisi peritoneale

	KDOQI	ESPEN	EBPG	EDTNA/ERCA
Fosforo	si raccomanda di regolare l'assunzione di fosforo nella dieta per mantenere i livelli sierici di fosfato nell'intervallo normale	17 mg/kg/IBW	–	1000-1400 mg/die
Potassio	è ragionevole regolare l'assunzione di potassio nella dieta per mantenere la potassiemia nel range di normalità.	<1 mEq/kg/die	–	2000-2500 mg/die
Sodio	100 mmol/die (o <2,3 g/die)	60-100 mEq/die	–	1800-2500 mg/die
Liquidi	N/A	500-800 ml/die + volume urinario residuo (tenendo conto del contenuto di liquidi degli alimenti)	–	800 ml + produzione giornaliera di urina – includere solo cibi liquidi a temperatura ambiente e quelli con un alto contenuto di liquidi

Abbreviazioni: BW = peso corporeo; IBW = peso corporeo ideale.

Fabbisogno di fosforo, potassio, sodio e liquidi

Per quanto concerne l'assunzione di elettroliti e liquidi, le Linee Guida indicano quanto riportato nello schema sottostante (Tab. III).

Calcolo delle calorie introdotte con le sacche di dialisi

Per determinare le richieste energetiche dei pazienti in DP è necessario quantificare il glucosio assorbito dal dialisato per ciascun paziente. Sono stati presi in considerazione due metodi per stimare l'assorbimento del glucosio: la formula di Grodstein et al. (18) e la formula D/D0 (19).

La Grodstein et al. formula

Lo studio di Grodstein et al., pubblicato sul *Kidney International* vol. 3 dell'anno 1981, è stato uno dei primi studi a occuparsi della quantificazione dell'assorbimento del glucosio in CAPD. Diciannove studi della durata compresa tra i 4 e i 21 giorni vennero effettuati in 7 uomini uremici cronici, di età compresa tra i 27 e i 59 anni, clinicamente stabili, sottoposti a CAPD. I pazienti avevano iniziato il trattamento dialitico peritoneale intermittente e/o CAPD dai 6 ai 50 mesi precedenti. Durante ogni studio i pazienti ebbero un regime fisso di CAPD con numero, durata degli scambi e concentrazione di glucosio del dialisato costanti. Vennero loro assegnate diete costanti che fornivano $32,9 \pm 3,5$ kcal/kg di peso corporeo al giorno e $1,0 \pm 0,11$ oppure $1,4 \pm 0,08$ g di proteine per kg di peso corporeo al giorno. Dalle 3 alle 5 sacche da 2 litri di soluzioni di dialisi vennero infuse ogni giorno nella cavità peritoneale con il metodo di Oreopoulos et al.; il numero di scambi venne regolato in ogni paziente per ottenere la clearance totale dell'urea. Due studi vennero condotti con 3 scambi/giorno, sei studi con 4 scambi/giorno e undici studi con 5 scambi/giorno. Il numero degli scambi con sacche da 1,5 g/dL o da 4,25 g/dL di destrosio venne prescritto in base alla necessità di rimozione del liquido in ogni paziente. Ogni mattina, dopo

un digiuno di 8 ore, venne effettuata la misurazione del glucosio plasmatico. Inoltre, vennero effettuate determinazioni di glucosio sia nel dialisato infuso che nel totale del dialisato effluito. Più volte venne controllata la concentrazione del glucosio nelle sacche del liquido di dialisi. Prima di ogni scambio e dopo, il liquido di afflusso e di deflusso venne pesato e i volumi vennero calcolati utilizzando il valore del peso e del peso specifico delle 16 soluzioni. I volumi misurati sulle sacche da 2 litri di dialisato di afflusso furono $2,05 \pm 0,008$ L per la soluzione all'1,5% e $2,06 \pm 0,012$ L per quella al 4,25%. L'assorbimento del glucosio giornaliero venne quindi calcolato come la differenza tra la quantità di glucosio instillata nella cavità peritoneale e l'importo drenato ogni giorno. La concentrazione media di glucosio (espressa in g/dL) del dialisato infuso, per ogni giorno, venne definita come la quantità totale di glucosio diviso per il volume totale infuso. Per il calcolo dell'energia derivata dal dialisato venne considerata l'uguaglianza tra 1 g di glucosio assorbito e 3,7 kcal/g. I risultati permisero a Grodstein et al. di notare una forte correlazione tra la quantità di glucosio assorbito giornalmente e la quantità di glucosio instillato.

Questo consentì di definire una formula che a tutt'oggi consente di calcolare la quantità di glucosio assorbito per ogni litro di dialisato infuso. La Grodstein et al. Formula (18) è la seguente: $Y = (11,3 X - 10,9)$, dove: Y = glucosio assorbito per litro di dialisato (g/L) e X = concentrazione media del glucosio nel dialisato (g/dL) al giorno; da questa, per ottenere il glucosio assorbito giornalmente, basta moltiplicare il valore di Y ottenuto per i litri di dialisato infuso nelle 24 ore.

Esempio di calcolo: un paziente in CAPD che esegue uno schema di dialisi con 5 scambi al giorno di cui 2 scambi con 2 litri di dialisato all'1,5% (destrosio 1,30 g/dL) e 3 scambi con 2 litri al 4,25% (destrosio 3,76 g/dL) ha una concentrazione media giornaliera di destrosio di 2,80 g/dL. La quantità di glucosio assorbita ottenuta con la formula è: $Y = (11,3 \times 2,8) - 10,9$, quindi $Y = 20,7$ g/L. Dato che la quantità di soluzione infusa giornalmente è di 10 litri, il glucosio assorbito nelle

24 ore dal liquido di dialisi sarà pari a: glucosio 24 ore = $20,7 \times 10$, vale a dire glucosio 24 ore = 207 g.

La D/D0 formula

Partendo dai dati dell'indagine PET, Bodnar DM et al. nel 1993 hanno proposto l'utilizzo del D/D0 nella determinazione dell'assorbimento del glucosio (19). La formula che utilizza il D/D0 ottenibile dal test di equilibratura peritoneale (PET) proposta da Bodnar DM et al. è la seguente: assorbimento di glucosio 24 ore = $(1 - D/D0) xj$, dove: xj = quantità totale di glucosio infuso in g e D/D0 = coefficiente ottenuto dal PET. In base alla metodica di dialisi peritoneale, il D/D0 può essere quello alla quarta ora, nel caso in cui il paziente sia trattato in modalità CAPD, o quello del tempo di sosta, se trattato in APD. Dal momento che i dati del PET sono di tipo semiquantitativo, i valori ottenuti sono una stima e non un valore assoluto dell'assorbimento del glucosio.

Esempio di calcolo: utilizzando i dati del paziente precedentemente trattato nell'esempio della Grodstein et al. formula (13) e ipotizzando un coefficiente di $D/D0 = 0,58$, otteniamo la seguente stima: glucosio 24 ore = $(1 - 0,58) \times (2,8 \times 10 \times 10) = 117,6$ g, dove: xj = quantità media di glucosio infuso (g/dL) \times fattore di conversione da decilitro a litro \times litri di dialisato totale infuso.

Grodstein et al. formula vs D/D0 formula

Dall'analisi delle formule risulta evidente come si ottengano risultati diversi. Uno studio comparativo tra le due formule di calcolo e l'assorbimento reale di glucosio nelle 24 ore (glucosio instillato in entrata - glucosio rimanente nel liquido di dialisi in uscita) è stato realizzato da Bodnar DM et al. (19). L'assorbimento di glucosio nelle 24 ore è stato misurato per 50 volte in 40 pazienti in CAPD e in 17 pazienti in APD. Una volta ottenuti i dati del glucosio reale assorbito, sono stati valutati gli errori delle due formule precedenti comparandoli tramite il Wilcoxon signed rank test (19). I risultati dello

studio hanno dimostrato che, nonostante nessuna delle due formule calcolasse perfettamente l'assorbimento di glucosio assoluto, la formula D/D0 è molto più vicina al vero valore, rispetto alla Grodstein et al. formula. In generale la D/D0 formula è risultata più precisa per tutti i tipi di trasportatori e in particolare fornisce dati che più si avvicinano alla realtà negli Alti e Bassi trasportatori, per i quali si verifica il massimo grado di errore utilizzando la Grodstein et al. formula.

Nello studio compare anche un confronto tra la D/D0 formula e la Grodstein et al. formula in pazienti in APD. Nonostante la Grodstein et al. non sia stata formulata e proposta per questo tipo di pazienti che sono sottoposti a tempi di sosta più brevi, si evidenzia come la D/D0 formula risulti più accurata nella stima dell'assorbimento del glucosio anche in questi casi (19).

Esempio di calcolo delle formule su pazienti in CAPD: la nostra esperienza

Utilizzando i dati di 3 pazienti in CAPD che hanno eseguito il PET secondo lo standard dell'Unità Operativa, ipotizzando 2 tipi di schemi di dialisi differenti, abbiamo calcolato i grammi di glucosio assorbiti utilizzando la D/D0 formula e la Grodstein et al. formula.

Lo schema di dialisi A prevede una infusione giornaliera di:

- 8 L di soluzione di dialisi all'1,36%;
mentre lo schema di dialisi B prevede una infusione giornaliera di:
- 4 L di soluzione di dialisi all'1,36% e 4 L di soluzione di dialisi al 2,27%.

Per i calcoli sono state utilizzate le formule precedentemente illustrate.

La Tabella IV mostra i risultati ottenuti, in termini di assorbimento di glucosio, a seconda dello schema di dialisi e della formula utilizzati.

TABELLA IV - Esempio di calcolo in pazienti in capd che hanno eseguito il pet

Paziente	Età	Sesso	Tempo PET	Tipo trasp.	D/D ₀ 4 ore	Schema dialisi A	Schema dialisi B	Schema dialisi A	Schema dialisi B
						D/D ₀ formula	D/D ₀ formula	Grodstein formula	Grodstein formula
						Glucosio (g/die)	Glucosio (g/die)	Glucosio (g/die)	Glucosio (g/die)
BS	61	F	6 sett.	MEDIO-ALTO	0,35	71	94	36	77
CR	61	M	8 sett.	MEDIO-ALTO	0,30	76	102	36	77
SM	77	M	6 sett.	MEDIO-BASSO	0,38	67	90	36	77



Conclusioni

I risultati ottenuti da entrambe le formule possono essere valutati singolarmente oppure essere messi a confronto; non essendo, però, né valori assoluti, né costanti nel tempo, né sufficienti, da soli, a definire il fabbisogno energetico, è necessario che siano sempre valutati in modo critico. Tuttavia, studiare l'assorbimento del glucosio in modo sistematico in tutti i pazienti in DP, monitorando periodicamente nel tempo le variazioni dell'assorbimento del glucosio stesso in relazione alle modificazioni della membrana peritoneale in corso di DP, potrebbe contribuire in modo significativo ad adeguare il trattamento nutrizionale alle esigenze dei pazienti in DP, in particolare per quanto riguarda la definizione dell'apporto energetico.

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Authors contribution: All authors contributed equally to this manuscript.

Bibliografia

- Amici G. La prescrizione dialitica in dialisi peritoneale.. Best Practice. Gruppo di Studio Dialisi Peritoneale, Società Italiana di Nefrologia. 2012 [Online](#) (accesso Dicembre 2021)
- Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R, et al. Peritoneal Equilibration test. *Perit Dial Int.* 1987;7(3):138-148. [CrossRef](#)
- V. La Milia, Test di equilibratura peritoneale: attualità e prospettive future. *G Ital Nefrol* 2007;24(6):510-525. [Online](#) (Accesso Dicembre 2021)
- Misra M, Khanna R. Peritoneal equilibration test. Uptodate. 2012. [Online](#) (Accesso Dicembre 2021)
- La Milia V. *Valutazione funzionale della membrana peritoneale.* Best Practice Società Italiana di Nefrologia. 2010. [Online](#) (Accesso Dicembre 2021)
- Mattei R. *Manuale di nutrizione clinica.* 2006, Milano: Franco Angeli Editore, Collana Medi-care. 2006:247-8.
- Ganesh SK, Hulbert-Shearon T, Port FK, Eagle K, Stack AG. Mortality differences by dialysis modality among incident ESRD patients with and without coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(2):415-424. [CrossRef PubMed](#)
- Burkart J. Metabolic consequences of peritoneal dialysis. *Semin Dial.* 2004;17(6):498-504. [CrossRef PubMed](#)
- Stack AG, Murthy BV, Molony DA. Survival differences between peritoneal dialysis and hemodialysis among "large" ESRD patients in the United States. *Kidney Int.* 2004;65(6):2398-2408. [CrossRef PubMed](#)
- Abbott KC, Glanton CW, Trespalacios FC, et al. Body mass index, dialysis modality, and survival: analysis of the United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Wave II Study. *Kidney Int.* 2004;65(2):597-605. [CrossRef PubMed](#)
- McDonald SP, Collins JF, Johnson DW. Obesity is associated with worse peritoneal dialysis outcomes in the Australia and New Zealand patient populations. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(11):2894-2901. [CrossRef PubMed](#)
- Pasticci F, Fantuzzi AL, Pegoraro M, McCann M, Bedogni G. Nutritional management of stage 5 chronic kidney disease. *J Ren Care.* 2012;38(1):50-58. [CrossRef PubMed](#)
- A. Cupisti e al. La terapia dietetica nutrizionale nella gestione del paziente con Malattia Renale Cronica in fase avanzata per ritardare l'inizio e ridurre la frequenza della dialisi, e per il programma di trapianto pre-emptive. Consensus document. *G Ital Nefrol.* 2018. [Online](#) (Accesso Dicembre 2021)
- Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, et al; KDOQI Nutrition in CKD Guideline Work Group. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(3) (suppl 1):S1-S107. [CrossRef PubMed](#)
- N.J.M. Cano a,b,c, M. Aparicio d, G. Brunori e, J.J. Carrero f, B. Cianciaruso g, E.Fiacadori h, B. Lindholm f, V. Teplan i, D. Fouque j, G. Guarneri k ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Adult Renal Failure. *J Clin Nutr.* 2009;28:401-414.
- Fouque D, Vennegoor M, Piet Ter Wee et al. EBPG Guideline on Nutrition, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 22, Issue suppl_2, May 2007, Pages ii45–ii87, [CrossRef](#)
- European Guidelines for Nutritional care of Adult Renal Patients. *Journal of Renal Care* 2003;29(1):223-43. [CrossRef](#)
- Grodstein GP, Blumenkrantz MJ, Kopple JD, Moran JK, Coburn JW. Glucose absorption during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 1981;19(4):564-567. [CrossRef PubMed](#)
- Bodnar DM, Busch S, Fuchs J, Piedmonte M, Schreiber M. Estimating glucose absorption in peritoneal dialysis using peritoneal equilibration tests. *Adv Perit Dial.* 1993;9:114-118. [PubMed](#)



La complessità della relazione medico-paziente in nefrologia: perché è ancora più importante occuparsene oggi?

Marilena Cara

Medico Nefrologo Psicologa Analista Junghiana, Socio analista IAAP e CIPA Istituto di Milano, Libera professionista presso Padova e Camposampiero - Italy

The complexity of the doctor-patient relationship in nephrology: why is it even more important to take care of it today?

Medicine is more than just a science: it is a human contact between men. We must not forget that “Psyche depends on the body and the body depends on the psyche”. The 21st Century man’s Psyche is more stressed than in the past, as we live in a complexity increasingly understood with the passage of time. The only way to take care of the sick person in the body, and therefore suffering in the psyche, can only be that which rests on the relationship, since the relationship, in my opinion, can be considered the bridge between the psyche and the soma. If the medical technique today does not pass through the relationship could it be effective in the cure? Trust in the doctor today is no longer a certainty, as medicine has lost its character of sacredness, but must be acquired and conquered through a dedicated and continuous relationship. Unlike other pathologies, nephrology does not end in a diagnosis or in a therapy that is provided at home, but the patient’s only point of reference is the nephrology nursing staff. Effective communication will lead to a reduction in the time taken for communication, improving the patient’s ability to understand and trust, reducing the operator’s effort and improving the therapeutic result. Today’s medicine, and today’s “healers” can no longer fail to deal with the management of the operator-patient relationship in order to meet the demands that today’s society and healthcare organization make in the medical field.

Keywords: Communication, Empathy, Quality of life, Relationships in medicine

La medicina è più di una semplice scienza: è un contatto umano tra uomini. È una scienza applicata all’essere umano, costituito, non dimentichiamolo, da corpo e psiche.

Non dimentichiamo che “La psiche dipende dal corpo e il corpo dipende dalla psiche” (1).

La psiche dell’uomo del XXI secolo è più sollecitata rispetto ad altre epoche. La complessità della società moderna relativamente a bisogni e aspettative non è paragonabile al passato.

Nonostante le evoluzioni della tecnologia e delle conoscenze scientifiche, l’uomo rimane costituito di soma e psiche

e rimane fondamentale occuparsi della persona malata nel corpo e quindi sofferente nella psiche. Rimane quindi imprescindibile una cura che si strutturi sulla relazione.

La relazione, può essere considerata il ponte tra la psiche e il soma, attraverso cui connettiamo la mente e il corpo. Se la tecnica medica oggi non passasse attraverso la relazione potrebbe essere efficace nella cura?

Oggi è più facile parlare di Sanità piuttosto che di medicina, riservando a quest’ultima solo la prassi clinica rispetto al tema più ampio della terapia olistica.

Nei paesi anglosassoni, operano la differenza tra “to care” e “to take care”: il primo è il “curare” e il secondo il “prendersi cura”!

La relazione operatore-paziente è sempre più considerata un nodo cruciale della gestione del paziente in ambito sanitario e ancor più nel contesto delle malattie croniche in ambito nefrologico.

La tecnologia e il Web hanno profondamente trasformato la società degli ultimi 20 anni. L’accesso indiscriminato a qualsiasi tipo di informazione ha profondamente trasformato la

Received: February 7, 2022
Accepted: March 8, 2022
Published online: March 16, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:
Marilena Cara
Via Cellini 4
35027 Noventa Padovana (PD) - Italy
marilena.cara@libero.it



relazione e la comunicazione in qualsiasi campo della vita e in modo particolare in ambito sanitario.

Perché oggi l'aspetto relazionale nei reparti ospedalieri o nell'attività clinica ambulatoriale pesa molto più di un tempo?

Una volta la professione medica era protetta dall'aspetto della sacralità, del divino. Le origini della medicina ci raccontano di una medicina legata inizialmente agli aspetti divini, poi magici religiosi e solo successivamente nel corso dei tempi legata alla scienza.

Il medico era considerato un semi-Dio perché aveva ereditato un potere-sapere divino: quello di restituire la salute. Il Dio della Medicina era Esculapio, il guaritore. Il simbolo dell'ordine dei medici deriva dal mito di Esculapio, utilizzando infatti come simbolo il bastone che Esculapio teneva tra le mani, il bastone con i due serpenti appunto simbolo della capacità di guarigione, derivante dal Caduceo di Mercurio Psicopompo, cioè accompagnatore di anime. I due serpenti simboleggiavano, nel mito di Mercurio e di Esculapio, il veleno e il suo antidoto, proprio come secoli dopo professa la Scuola Salernitana.

In realtà anticamente, nell'Asclepiadeo (l'ospedale) di Epidauro, o di Koos, che erano i più grandi e famosi dell'antichità, i pazienti si recavano dai sacerdoti/terapeuti che prescrivevano loro bagni, purificazioni, diete e così via, finché al paziente stesso non fosse comparso in sogno il Dio stesso a dare la terapia, attuata poi dai sacerdoti/terapeuti stessi.

È ovvio intuire che in questo ambito la distanza tra medico e paziente era tale che il rapporto non poteva che essere un rapporto di sottomissione, di sudditanza, di estrema riconoscenza nei confronti di colui che era il raro e prezioso guaritore. Erano pochi i dottori di un tempo ed era poca l'informazione.

Rimane il fatto che anche nella nostra modernità colui che cura rimane come un maestro d'orchestra che concerta la melodia della vita e della morte.

La fiducia nel medico oggi non è più qualcosa di dato a priori, di scontato, ma deve essere acquisita, conquistata attraverso un rapporto dedicato e continuativo.

La possibilità di accedere a fonti di informazioni sanitarie senza avere le competenze culturali specifiche per poter interpretare in modo corretto quanto raccolto ha creato la necessità di una nuova consapevolezza della relazione e della formazione specifica in tal senso.

A differenza di altre patologie croniche, per esempio quelle neurologiche o metaboliche o immunologiche, la nefrologia è un ambito ancora più oscuro e più difficile nella comprensione della terminologia e dei processi fisiopatologici, disorientando ancora di più il paziente nefrologico e complicando la comunicazione tra medico e paziente (è più complesso far capire cosa sia l'uremia piuttosto che la glicemia, o la creatinina piuttosto del colesterolo).

Inoltre, a complicare la situazione, l'informazione sanitaria che viene fornita dai media spesso è confusiva.

Frequentemente il paziente, o, meglio, la persona che necessita di cura, si rapporta con il medico come se la relazione fosse una relazione alla pari e tra pari.

Questo ha un senso sotto il profilo della **relazione umana** ma non sotto quello della **relazione professionale**, dove il medico deve rimanere a un gradino di conoscenza molto superiore rispetto a quello del paziente, mantenendo il ruolo e l'identità professionale ben separati dal paziente.

Il punti fondamentali sono la distanza e il confine.

Sviluppare la giusta distanza relazionale significa essere vicini al paziente ma ben individuati nel proprio ruolo professionale.

Se la distanza, il gap, tra l'umano di colui che si prende cura e colui che necessita di cura è troppo ampio e il confine non è ben definito, allora si corre il rischio di inficiare la cura stessa (2).

Teniamo conto infatti che il **guaritore ferito** (3), colui che ha subito una profonda ferita e ha trovato il modo di elaborarla, di superarla, è il guaritore per eccellenza che può guarire la ferita dell'altro attraverso una capacità empatica che spontaneamente ha acquisito. Presumo anche che egli possa attivare l'istinto di sopravvivenza della persona che ha in cura in modo più efficace.

La psicanalisi insegna e illustra come il vero terapeuta sia colui che attivando l'istinto di sopravvivenza del paziente permette all'Anima di tale soggetto di reagire positivamente alle cure.

Questo è vero e riconosciuto dalle società analitiche di diversa estrazione teorica ed è altrettanto vero nella medicina.

Non credo esista un lavoro più relazionale di quello medico-infermieristico (in modo particolare di quello nefrologico), che gioca la sua partita quotidiana in un campo abitato dalla sofferenza fisica, psichica ed emotiva.

Il collettivo in ambito ospedaliero è denso e costituito da svariate figure: medici, infermieri, operatori sanitari, pazienti, segretarie e così via. Ognuna di queste è connotata da un ruolo ben definito e distinto, che deve però intrecciarsi nella fitta rete del gruppo sanitario.

Ed è proprio la "buona" relazione che rende possibile l'imprescindibile intreccio tra i vari professionisti della sanità.

Etimologicamente il termine relazione riporta a stabilire un legame (relatus), un rapporto, un collegamento.

Stabilire una relazione in ambito sanitario può essere valido solo se il confronto avviene tra persone e se colui che si prende cura, si confronta con il malato e non con la malattia.

"La persona al centro della cura": un concetto da cui la medicina non può più allontanarsi.

La persona è costituita da psiche e soma.

Se i meravigliosi e raffinati sviluppi della scienza e della tecnica medica hanno condotto a concentrare l'attenzione prevalentemente verso la cura del corpo, vuol dire che ci siamo persi la PSICHE, intimamente e fisiologicamente interconnessa con il corpo?

Prima della nascita delle scienze mediche, medicina e psichiatria, così come psiche e soma erano un tutt'uno, contemporaneamente presi in cura da un unico medico.

Nel 1900 la psichiatria diventa scienza autonoma connessa alla neurologia. Furono gli psichiatri (Freud, Jung) ad

approfondire lo studio del funzionamento umano attraverso lo sviluppo della psicanalisi.

Lentamente la crescita della psicanalisi e il suo allontanamento dalla psichiatria hanno condotto parallelamente a un allontanamento di colui che si prendeva cura del corpo e di colui che si prendeva cura della psiche accreditando sempre più l'idea che psiche e soma fossero due entità distinte.

Oggi possiamo contare più di 50 specializzazioni mediche. Se, da una parte, questo ha portato a un aumento dell'accuratezza diagnostica e terapeutica, dall'altra, ha frammentato l'immagine della persona affetta da patologia.

Il malato è stato sottoposto a una sorta di frammentazione sotto l'impulso della tecnica?

Oggi le neuroscienze confermano ciò che biologi e analisti (Pavlov, Darwin, Freud, Jung, ecc.) da più di un secolo e mezzo sostengono è cioè come il funzionamento umano sia condizionato profondamente dalle aree cerebrali che sono localizzate nel "CERVELLO EMOTIVO" (4) (il sistema limbico): la parte del cervello dove nascono le reazioni emotive, la parte che si eccita quando ci emozioniamo per qualunque ragione, rabbia, gioia e così via. Le emozioni si propagano in tutto il corpo attraverso il sistema nervoso autonomo (simpatico e parasimpatico di cui il nervo vago o pneumogastrico è quello maggiormente rappresentato).

Qualsiasi comportamento umano è condizionato primariamente dall'emozione o dal vissuto emotivo che in quel momento il soggetto sta vivendo. Ogni relazione umana è condizionata dal comportamento di quel soggetto e quindi dal vissuto emotivo che in tal momento attraversa il soggetto.

Non esiste un altro ambito professionale più permeato di emozioni e da esse condizionato come quello sanitario, in cui la "partita" della cura la si gioca in un campo caratterizzato da sofferenza fisica e psichica, malattia, limite e impotenza.

L'emozione vive nel corpo e ci fa muovere nel mondo, ci muoviamo infatti sotto l'influsso di sensazioni di piacere o dispiacere (ci avviciniamo o allontaniamo da una persona in base a sensazioni di piacere e dispiacere).

Per esempio la paura che il medico può provare nella scelta delicata per la vita di un suo paziente può condizionarlo nel ragionamento scientifico o nell'approccio al paziente o allo stesso modo il comportamento di un paziente spaventato o in stato d'ansia a causa di una malattia fisica o di una diagnosi di insufficienza renale terminale sarà condizionato dall'emozione che sta provando in quel momento. In entrambi questi casi la capacità di comprendere, di discernere, di comunicare e di relazionarsi sarà condizionata dallo stato emotivo che il soggetto sta attraversando.

Il campo emotivo che si attiverà condizionerà a sua volta la relazione e quindi la comunicazione e la cura.

La capacità di essere (non di fare) in relazione sarà direttamente proporzionale alla consapevolezza che il soggetto ha del proprio stato emotivo.

Maggiore è la consapevolezza della paura che mi fa comunicare una diagnosi infausta a un paziente e maggiore sarà la

mia capacità di gestire questa emozione affinché condizioni meno negativamente possibile il mio comportamento.

Se ci possiamo avvicinare mentalmente alla dimensione emotiva e inconscia nostra e della persona che necessita di cura, la nostra capacità comunicativa e relazionale si trasformerà, perché più consapevoli di ciò che attraversa noi e il nostro interlocutore e quindi capaci di gestire le situazioni relazionali in maniera più efficace.

Per esempio, se abbiamo paura inconsciamente di una certa malattia o ci identifichiamo inconsciamente con un paziente o viviamo un vissuto di impotenza o siamo preoccupati per aver commesso un errore diagnostico e così via, la nostra relazione con l'altro ne sarà inevitabilmente influenzata e di conseguenza la nostra capacità comunicativa sarà alterata.

Potremmo sostenere che le radici della cura siano proprio nella relazione e nello specifico nella relazione operatore-paziente? Potremmo dire che qualsiasi forma di cura tra persone passa attraverso una relazione e quindi una forma di collegamento?

Coloro che lavorano in ambito nefrologico sono consapevoli di come questa area medica non si esaurisca in una diagnosi o in una terapia che viene fornita a domicilio (come accade in molti altri ambiti). Il paziente vive in sala dialisi o in ambulatorio peritoneale o in ambulatorio trapianti e ha come unico punto di riferimento sempre presente il personale medico infermieristico del reparto di nefrologia.

Non può esistere comunicazione se non esiste relazione, non può esistere relazione efficace senza due individui sufficientemente consci di se stessi e del proprio vissuto emotivo.

Ciò che è ancora più importante è che una comunicazione efficace, attraverso la consapevolezza del campo relazionale, comporterà una riduzione e non un aumento del tempo impiegato per la comunicazione, migliorando la capacità di comprensione e di fiducia del paziente, riducendo lo sforzo dell'operatore e migliorando l'outcome terapeutico.

Una comunicazione empatica è più efficace e già terapeutica, perché un paziente sentirà di essere preso in carico e si ridurrà il tempo necessario alla cura del paziente.

La mia esperienza di medico prima e analista poi mi porta a credere nella necessità di ricongiungere le due scienze: quella che si occupa del corpo e quella che si occupa della psiche.

È fondamentale soprattutto nel campo della medicina moderna tornare a un'unione della cura psiche-soma.

Una fusione che ci riporterebbe alle origini, quando mente e corpo erano oggetto comune di cura, ma con l'aggiunta dell'indiscutibile vantaggio di una tecnica meravigliosamente raffinata ed efficiente. Forse è questa fusione, questo ritorno alle origini, che potrebbe aiutare la sopravvivenza della medicina oggi, cioè quella che si occupa della cura della persona.

La medicina di oggi e i "guaritori" di oggi non possono più non occuparsi della gestione della relazione operatore-paziente al fine di far fronte alle numerose richieste che la società e l'organizzazione sanitaria di oggi avanzano nell'ambito medico.

Per questo credo che la “Medicina” di oggi, immersa in una complessità diversa rispetto al passato, non possa non occuparsi anche di fornire nelle scuole di formazione, sia mediche che infermieristiche, una base dei meccanismi psicologici di base che entrano nel campo della relazione umana, quella tra operatore e paziente, ad altissima specificità.

La formazione dovrebbe garantire gli strumenti per creare quel collegamento tra individui che giocano su un campo caratterizzato da sofferenza fisica e psichica, dall’incontro con la morte e dal limite della malattia e caratterizzato spesso da un vissuto di impotenza.

Non credo che gli operatori sanitari e soprattutto i giovani in formazione possano prepararsi alla clinica medica senza una base concreta e funzionale incentrata sugli aspetti psicologici che sottintendono la cura e la relazione terapeutica.

I sanitari iniziano a muoversi sull’onda dell’esigenza di una formazione che sia non solo tecnica ma, direi, individuativo-professionale. Sempre più frequenti sono le richieste di formazioni specialistiche e di supporto alla crescita personale e di equipe nello specifico ambito professionale.

Nella mia esperienza di formatore e terapeuta di equipe sanitarie ho incontrato professionisti tra medici, infermieri e operatori socioassistenziali motivati e interessati alla

conoscenza di se stessi e del proprio funzionamento in ambito professionale. Attraverso il lavoro di gruppi di formazione omogenei o eterogenei (a seconda delle necessità) condotti da un supervisore esperto in ambito sanitario, l’operatore ha modo di incontrare se stesso e il proprio funzionamento in relazione a determinate situazioni o pazienti o dinamiche di equipe e in modo consequenziale e spontaneo di assorbire modalità di comunicazione empatica.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliografia

1. Jung CG. Opere volume 8, La dinamica dell’incontro, La struttura della psiche. Bollati Boringhieri. 2004;157-176.
2. Jung CG. Opere volume 16, Medicina e psicoterapia. Bollati Boringhieri. 2004;95-103.
3. Jung CG. Opere volume 7, La struttura dell’inconscio. Bollati Boringhieri. 2006;263-302.
4. Van Der Kolk B. Il corpo accusa il colpo, “Perdere il corpo, perdere se stessi”. Raffaello Cortina Editore. 101-119.



ANTROPOCENE: la “salute” del villaggio globale e il “Cigno Nero”

Alessandro Capitanini

SOC Nefrologia e Dialisi Ospedale San Jacopo, Pistoia, e ASL Toscana Centro, Pistoia - Italy

ANTHROPOCENE: the “health” of the global village and the black swan

Over the past three centuries, the effects of humans on the global environment have increased. It seems appropriate to assign the term “Anthropocene” to the current geological epoch, which is in many ways dominated by humans. The Anthropocene can be said to have begun in the latter part of the 18th century, when analyses of air trapped in polar ice showed the beginning of the rise in global concentrations of carbon dioxide and methane. This date also coincides with the design of the steam engine by James Watt in 1784. In particular, the 21st century witnessed an unforeseen but predictable resurgence of infectious diseases, not least the COVID-19 pandemic, which had a devastating impact on lives and livelihoods worldwide. The 2003 severe acute respiratory syndrome coronavirus outbreak, the 2009 swine flu pandemic, the 2012 Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreak, and the 2013-2016 Ebola virus outbreak in West Africa all caused significant morbidity and mortality as they spread through the global village across borders to infect people in multiple countries. In the last 70 years, the speed at which human habits have changed through technological, demographic and climatic changes is unprecedented: airline flights have doubled since 2000, more people live in urban than rural areas since 2007, climate change poses a growing threat to society, and humans have stopped following the high road shown by nature with proper nutrition and regular exercise. In this review, we consider the extent to which these recent global changes have increased the risk of infectious disease outbreaks, even though improved sanitation and access to health care have led to significant progress worldwide.

Keywords: Anthropocene, Communicable diseases, Globalization, Health

Introduzione

Negli ultimi tre secoli gli effetti dell’azione umana sull’ambiente globale sono aumentati al punto di poter definire l’era geologica attuale con il termine “Antropocene”.

L’origine di questa epoca può essere collocata temporalmente nell’ultima parte del XVIII secolo grazie al riscontro dell’incremento progressivo di concentrazioni globali di anidride carbonica e metano da parte di studi che analizzano l’aria intrappolata nei ghiacci polari.

Questo momento storico coincide anche con la progettazione del motore a vapore da parte di James Watt nel 1784 (1).

Fin dagli esordi della storia più recente del genere umano sul pianeta terra, il fil rouge è stato l’evidente difetto di consapevolezza su come interagire con la natura (evidenziata tuttavia a livello di alcune società culturali minori, a rischio di estinzione se non già estinte).

I successi del progresso, così come lo intendiamo, hanno evidenziato il loro lato oscuro nella minaccia della salute del nostro pianeta. Ma la salute del pianeta è legata a doppio filo con la salute dell’uomo.

L’umanità non rappresenta che una briciola del totale delle creature che popolano la Terra eppure è arrivata a produrre una quantità di materiale più abbondante di tutta la biomassa (cioè l’insieme di organismi viventi) del Pianeta. Secondo uno studio pubblicato su Nature (2) stiamo varcando, o abbiamo appena valicato, il momento in cui tutte le opere umane sono arrivate a pesare più di piante, microrganismi, persone e animali messi insieme. Il 2020 ha segnato approssimativamente, con un margine di errore di 6 anni, questo punto di non ritorno.

In epoca premoderna, colonizzazione, schiavitù e guerre, hanno portato alla diffusione globale delle malattie infettive, con conseguenze devastanti. Malattie umane come

Received: January 24, 2022
Accepted: March 3, 2022
Published online: March 17, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Alessandro Capitanini
SOC Nefrologia Pistoia
Via Ciliegiole 97
51100 Pistoia - Italy
dracapitanini@gmail.com



la tubercolosi, la poliomielite, il vaiolo e la difterite erano ampiamente diffuse e, prima dell'avvento dei vaccini, queste malattie causavano una morbilità e una mortalità notevoli. Allo stesso tempo, malattie animali come la peste bovina si diffondevano lungo le rotte commerciali e con gli eserciti in viaggio, con impatti devastanti sul bestiame e sulle popolazioni umane dipendenti.

La seconda metà del secolo scorso ha fatto parlare di transizione epidemiologica, ossia il passaggio dalle malattie infettive e trasmissibili alle cosiddette malattie non comunicabili, definite così perché causate dallo stile di vita e da fattori genetici e ambientali, anziché da microrganismi, come i batteri, che possono essere trasmessi da un individuo all'altro.

Il 1978 è l'anno considerato della transizione: una vittoria simbolicamente segnata dall'eradicazione del vaiolo, solennemente annunciata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) a conclusione di una campagna vaccinale planetaria. Nei paesi sviluppati a quel tempo le malattie infettive rappresentavano una minima porzione del totale delle cause di mortalità. Nei paesi in via di sviluppo ci si aspettava, in un lasso di tempo ragionevole, la stessa evoluzione dei paesi più ricchi, avvenuta grazie al miglioramento delle condizioni di vita (in primis alimentazione e igiene) e all'utilizzo di vaccini e antibiotici. Ma l'idea di essere in procinto di liberarsi dal fardello di quelle malattie, che da sempre avevano pesantemente afflitto il genere umano, era destinata ben presto a sfumare. Infatti, a partire dagli anni '80 del secolo scorso, l'umanità si è trovata a fare i conti con un'epidemia tanto inattesa quanto inizialmente letale come quella di HIV/AIDS (3), che ha provocato, soprattutto nel Sud del mondo, decine di milioni di morti. Ma non solo HIV/AIDS, a partire dallo stesso decennio, infatti, si registra l'emersione e la riemersione di una serie di malattie infettive: un fenomeno correlato a molteplici, spesso concomitanti, ragioni, quasi sempre riferibili al contesto della globalizzazione (4). Qui esaminiamo come i recenti cambiamenti climatici, demografici e tecnologici antropogenici, molto influenzati da fattori economici, abbiano alterato il panorama del rischio di malattie infettive negli ultimi due decenni.

Indebolimento delle strutture sanitarie di controllo e crollo degli investimenti in sanità pubblica

Il servizio di igiene e sanità ha un ruolo determinante nella salute dei cittadini ma anche, e soprattutto, nel garantire la salubrità degli ambienti di vita. Un'inadeguata bonifica del territorio ha delle conseguenze devastanti sulla salute della popolazione. È il caso della Dengue (5), una malattia virale veicolata da una zanzara (*Aedes Aegypti*), presente nelle zone tropicali e subtropicali. Prima degli anni '70 solo nove paesi, soprattutto dell'America Latina, riportavano epidemie di Dengue. Nel 1983 epidemie furono registrate in 13 paesi in America Latina e in Asia e nel 1998 i paesi coinvolti furono 56, con 1,2 milioni di casi. Oggi la malattia è endemica in più

di 100 paesi dell'Africa, delle Americhe e dell'Asia; secondo l'OMS oltre 2,5 miliardi di persone sono a rischio di contrarre la Dengue, con una stima di 50-100 milioni di infezioni nel mondo ogni anno. A causa di ciò circa 500.000 persone si ricoverano per forme gravi di tale patologia, gran parte delle quali è rappresentata da bambini. Il 2,5% di questi muore (WHO, 2019). Il motivo della massiva diffusione del virus va ricercato nella carenza delle attività di bonifica e disinfezione delle zone in cui si riproducono le zanzare, vale a dire di tutti i punti in cui l'acqua tende a raccogliersi e a ristagnare, come pneumatici, barili scoperti, secchi e cisterne.

Le deforestazioni

La deforestazione è la riduzione delle aree verdi naturali della terra per sfruttare il terreno a scopo agricolo o industriale, con il conseguente aumento di CO₂ e i relativi effetti serra e cambiamenti climatici. La deforestazione distrugge anche il naturale habitat di animali e di insetti, che sono costretti, per la ricerca di cibo, a entrare in contatto con gli umani. È il caso della malattia di Chagas (6), diffusa soprattutto in America Latina e causata dal *Tripanosoma Cruzi* che viene trasmesso all'uomo dalla puntura di diverse specie di cimici (triatomine). È il caso anche della malattia da virus Ebola (7), dove l'introduzione del virus in comunità umane avviene attraverso il contatto con sangue, secrezioni, organi o altri fluidi corporei di animali infetti. In Africa è stata documentata l'infezione a seguito del contatto con scimmie, antilopi e pipistrelli trovati malati o morti nella foresta pluviale. In entrambi i casi la deforestazione rappresenta il principale fattore che porta in contatto le persone con il vettore della malattia.

Il cambiamento climatico

Diverse malattie infettive sono sensibili ai cambiamenti di temperatura e di condizioni ambientali per il loro sviluppo e la loro diffusione. La malaria (8) ne è un classico esempio. La zanzara *Anopheles*, che trasmette la malattia, richiede temperature al di sopra dei 16 °C per completare il suo ciclo di vita, per questo il riscaldamento climatico ha fatto comparire la malaria nelle aree più montuose dell'Africa orientale dove prima non esisteva. L'OMS stima che, se le temperature globali cresceranno di 2-3 °C, come atteso, la popolazione mondiale a rischio di malaria crescerà dal 3% al 5%, con la conseguenza che nuovi milioni di persone si ammaleranno di malaria ogni anno.

L'urbanizzazione

Nel 2007 la popolazione mondiale che vive nelle aree urbane ha superato il 50% per la prima volta nella storia: 3,3 miliardi di persone che sono destinati, secondo le previsioni, a raddoppiare (6,3 miliardi) nel 2050. Un'urbanizzazione che ha



portato alla creazione di città di enormi dimensioni (megalo-poli): da Tokyo (38 milioni di abitanti) a Shanghai (34 milioni), da Dheli (27 milioni) a New York (23 milioni), a Mexico City, Sao Paulo e Lagos (tutte con 21 milioni di abitanti). Molto spesso queste immense concentrazioni di popolazione si sono realizzate in modo caotico e non programmato, creando così le condizioni ideali, a causa del sovraffollamento abitativo, della povertà della popolazione e della mancanza di infrastrutture igieniche e sanitarie, per la diffusione di malattie infettive (come la tubercolosi) e la riemersione di malattie di altri tempi come la peste (epidemie in India nel 1994 e nel 2002) (9,10).

Le guerre e le calamità

Le guerre (11) rendono difficile per le persone accedere ai servizi sanitari e per il personale sanitario svolgere attività sul territorio e provvedere regolarmente all'approvvigionamento e alla conservazione dei vaccini e del materiale necessario alle vaccinazioni. Le reti fognarie sono colpite dai bombardamenti e le fonti di acqua potabile non sono più accessibili. Molti perdono il lavoro, la fonte di guadagno, la possibilità di nutrirsi adeguatamente. Se aggiungiamo che buona parte della popolazione è costretta a spostarsi e viene ammassata in campi profughi, abbiamo descritto lo scenario perfetto per il diffondersi delle epidemie. A quasi dieci anni dall'inizio della guerra civile in Siria (2011) il bilancio è terrificante: 450.000 morti, più di 1 milione di feriti e 12 milioni di persone sfollate (la metà della popolazione totale), di cui circa 5 milioni in cerca di un rifugio all'estero. Nel 2013 si è verificata un'epidemia di poliomielite, che era scomparsa dal paese 18 anni prima, grazie ai programmi vaccinali. E da allora il virus della polio continua a mietere vittime. La poliomielite è di casa anche in paesi ad alta instabilità politica e militare, come Somalia, Afghanistan, Nigeria e Pakistan. In questi ultimi due paesi sono stati presi di mira i vaccinatori, uccisi nell'adempimento del loro lavoro.

Le calamità naturali, come anche le guerre, sono dunque dei perfetti incubatori di epidemie. Nel gennaio 2010 Haiti, il paese più povero degli Stati dell'America centrale, parte occidentale dell'isola di Hispaniola, fu colpito da un violento terremoto che provocò enormi distruzioni e circa 260.000 morti. Pochi mesi dopo si verificò un'epidemia di colera, la cui rapida diffusione fu facilitata anche dal completo dissesto delle strutture sanitarie: in poco tempo si verificarono 160.000 casi e oltre 3.000 decessi. Quando si andò a ricercare l'origine dell'epidemia si scoprì, con enorme sorpresa, che il vibrione del colera era stato importato a Haiti dal contingente di "Caschi Blu" inviati dalle Nazioni Unite per mantenere l'ordine pubblico: i militari purtroppo provenivano dal Nepal (paradosso della globalizzazione!), paese dove il colera a quel tempo era endemico.

Il colera a Haiti per anni ha continuato a mietere vittime: nel 2010 si registrarono 180.000 casi e circa 4.000 morti. Nel

2018 il vibrione del colera circolava ancora in forma endemica, con numeri nettamente inferiori rispetto al passato: 3.000 casi e 37 decessi (12).

La povertà

Di colera si muore anche a causa della (cattiva) politica e della povertà. È il caso di un'epidemia scoppiata in Sudafrica (in una zona rurale a nord di Durban) nel 2000 che provocò circa 120.000 casi e costò 265 morti. Alla base dell'epidemia ci furono la privatizzazione dell'acqua e l'impossibilità di pagarla da parte della popolazione più povera, che fu per questo costretta a rifornirsi con le acque di un fiume contaminato. Attualmente si stima che nel mondo 780 milioni di persone non abbiano accesso a fonti sicure di acqua e che 2,5 miliardi di persone non abbiano accesso ai servizi igienici basilari (CDC). La povertà è la più importante causa di malattia e di morte, infatti, come si legge nel Rapporto della Commissione OMS sui Determinanti sociali di salute, "I più poveri hanno i più alti livelli di malattia e di mortalità prematura: più bassa è la posizione socioeconomica peggiore è la salute" (13).

Il ribaltamento della realtà

Attività motoria e nutrizione (14), due pilastri dell'evoluzione dell'essere umano, non sono usati con consapevolezza, come veri e propri farmaci naturali, ma sono diventati, sorprendentemente, un potenziale nemico dell'uomo. L'uomo moderno vive in un ambiente che ha esplicitamente progettato e disegnato per eliminare il lavoro fisico quanto più possibile. All'inizio del XX secolo il contributo della spesa energetica umana nelle attività lavorative era di circa il 30%; oggi quella cifra è inferiore all'1%. Da circa settanta anni è iniziato un cambiamento senza precedenti del modo di vivere della specie umana, caratterizzato da una progressione apparentemente inarrestabile verso la sedentarietà, con una progressiva perdita di alcune funzionalità corporee, sino ad arrivare alla cosiddetta "disuse syndrome" (15). L'attività motoria ha un potentissimo potere positivo e, come afferma Blair nel suo studio "Aerobics Center Longitudinal Study", le morti evitabili percentualmente più sostanziose sono quelle dovute a un low fitness cardiovascolare (16), che deriva dalla pratica eccessiva della sedentarietà. Il COVID-19 ha impietosamente evidenziato tutta l'importanza del basso fitness cardiovascolare nel determinare la fragilità delle persone (17).

Anche il cibo, come l'attività motoria, ha subito modifiche, rivelatesi negative, nel tempo e, soprattutto negli ultimi 60-70 anni, più che di evoluzione dobbiamo parlare di una vera e propria trasformazione. L'avvento dell'industrializzazione nel campo alimentare ha portato modifiche molto profonde, mai verificatesi prima, con la creazione, per motivi di business, di alimenti trasformati, fatti cioè con ingredienti molto lontani dal prodotto naturale. La chimica e l'industria alimentare

hanno via via introdotto sul mercato cibi preparati con la caratteristica di saper stimolare l'appetito e il bisogno di mangiare. Sono stati creati cibi in grado di ingannare il nostro innato sistema di ricompensa, inducendo nuove forme di dipendenza. Zucchero e sale sono stati aggiunti a moltissimi preparati alimentari per questo motivo, insieme a coloranti, conservanti e altre sostanze che fino a qualche decennio fa erano completamente sconosciute. I cibi naturali a basso contenuto calorico e ad alto contenuto di nutrienti, fibre alimentari e acqua, come le verdure, gli ortaggi e i cereali integrali, sono stati sostituiti sulla tavola da alimenti ad altissimo contenuto calorico, raffinati e privati sia di nutrienti che di fibre alimentari (di cui si è implementata la produzione pagando costi inferiori ma a scapito della qualità). La malnutrizione, in tutte le sue forme, è il più grande singolo fattore di rischio per il carico globale di malattie (18,19). Accanto ai problemi pervasivi di denutrizione, la prevalenza di sovrappeso/obesità sta aumentando drammaticamente, con il 39% di adulti in sovrappeso od obesi nel 2016. L'obesità sta aumentando nella maggior parte dei paesi, in ambienti sia urbani che rurali e attraverso i livelli socio-economici, aumentando il rischio di NCD (Not Communicable Disease: diabete di tipo 2, ipertensione e dislipidemia) oltre alle malattie trasmissibili (19). Anche in questi casi il peso maggiore ricade sui paesi a basso e a medio reddito (20,21).

Il "Cigno Nero"

La teoria del "Cigno Nero" è stata elaborata dal filosofo e matematico libanese-americano Nassim Nicholas Taleb e rappresenta una metafora che descrive un evento non previsto, che ha effetti rilevanti e che, a posteriori, viene giudicato prevedibile.

Nel 2020, quando tutto sembrava filare liscio con la sigla dell'accordo commerciale epocale Usa-Cina e le borse segnavano dati di record finanziari, si è abbattuta sul mondo la sindemia da COVID-19. Il 30 dicembre 2019 le parole, o meglio la Chat medica, dell'oculista cinese Li Wenliang comunicava un alert sulla necessaria protezione da adottare negli studi medici nel sospetto di un'infezione simile alla SARS. La risposta del regime cinese fu immediata, con il silenziamento e con l'infamia per il medico accusato di minaccia all'ordine pubblico. Ma le bugie hanno le gambe corte e, nel periodo dei festeggiamenti del Capodanno cinese (una festività che, per numero di trasferimenti, è paragonabile al Thanksgiving americano), il Global Times lanciava l'allarme: "Il sindaco di Wuhan, epicentro della diffusione della polmonite da coronavirus, ha dichiarato che oltre cinque milioni di persone hanno lasciato la città a causa della festa di primavera (il Capodanno cinese)". La pandemia ormai era iniziata.

Noi abbiamo due case, il nostro corpo e il pianeta che ci ospita, e oggi, nel "villaggio globale", dove tutto si muove con la massima velocità e dove la massiccia urbanizzazione è la regola, i salti di specie dei virus, anche se sempre

avvenuti, sono in grado di causare effetti amplificati e spesso incontrollabili.

Nella storia dell'ultimo secolo la terribile pandemia definita "Spagnola", determinata dal virus influenzale di tipo A (sottotipi H1N1) nel triennio 1918-1920, ha causato milioni di morti. In quella circostanza il salto di specie era avvenuto tra uccelli e uomo.

Nei due decenni appena trascorsi abbiamo attraversato tre epidemie causate da Betacoronavirus.

Il serbatoio principale dei coronavirus è costituito da varie specie di pipistrelli, che albergano anche altri virus, tra cui la rabbia e l'Ebola.

I coronavirus umani, capaci di provocare malattie gravi, sono stati il SARS-CoV, che ha avuto origine in Cina nel 2002 e che ha ucciso più di 800 persone, il MERS-CoV, il virus della sindrome respiratoria mediorientale da coronavirus, che ha provocato la morte di 850 persone, e infine il SARS-CoV-2, che ha causato finora oltre 5,5 milioni di decessi.

I dati suggeriscono che il nuovo coronavirus si sia evoluto nella provincia cinese dello Hubei, a Whuan, in Cina, un'area che comprende più di cinquanta milioni di persone. L'area geografica è caratterizzata da una massiccia urbanizzazione, da un'alta densità di popolazione e da estese attività di allevamento animale, tutti fattori umani che favoriscono i contatti ravvicinati tra l'uomo e potenziali riserve animali dei virus.

In questa pandemia, di cui cominciamo a intravedere la fine, la scienza ha fatto il suo dovere (riuscendo a produrre in tempi record nuovi ed efficaci vaccini), ma la politica no: i capi di governo dei paesi più ricchi avevano parlato dell'importanza di un equo accesso alla vaccinazione COVID, si erano impegnati a donare le dosi, ma non hanno rispettato la promessa, incapaci di sospendere le regole dei brevetti.

L'asimmetria della vaccinazione (il 75% delle popolazioni ad alto reddito ha ricevuto almeno una dose di vaccino COVID, rispetto al 46% delle popolazioni a medio-basso reddito e al solo 7% delle popolazioni più povere) rappresenta tutt'oggi l'ostacolo principale all'interruzione della pandemia (22). Mentre siamo alla ricerca di una risposta definitiva sull'origine della variante omicron, con certezza sappiamo che, finché tutte le popolazioni della terra non saranno protette dalla minaccia del virus, continueremo a osservare la nascita di nuove varianti che si diffondono per tutto il mondo. Un concetto ribadito dal British Medical Journal (BMJ) con un articolo di Maggie Rae, Presidente della Facoltà di Sanità Pubblica di Londra (23).

Conclusioni

L'Italia e il mondo stanno vivendo un momento surreale, caratterizzato da perdita dell'orientamento e sensazione di impotenza e fragilità. A un'improvvisa perdita di controllo dell'igiene e della salute pubblica nel mondo è seguito uno shock planetario che ci ha posti di fronte a una sfida cruciale per la determinazione del domani della nostra casa comune, il

Pianeta Terra. Le grandi lezioni della scienza e, soprattutto, della Natura devono essere comprese, interiorizzate e applicate, se vogliamo ancora avere un futuro. Ma è finito il tempo di aspettare che gli altri facciano qualcosa: medici e società scientifiche (24) ma anche ogni singolo individuo possono e devono farlo, con scelte consapevoli riguardanti lo stile di vita e la nutrizione e in virtù del profondo rispetto che dobbiamo alla Natura.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.
Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliografia

- Lewis S, Maslin M, Il pianeta umano. Come abbiamo creato l'Antropocene. Trad. Simonetta Frediani. *Einaudi, Le Scienze*. 2020;19.
- Elhacham E, Ben-Uri L, Grozovski J, Bar-On YM, Milo R. Global human-made mass exceeds all living biomass. *Nature*. 2020;588(7838):442-444. [CrossRef PubMed](#)
- Greene WC. A history of AIDS: looking back to see ahead. *Eur J Immunol*. 2007;37(S1)(suppl 1):S94-S102. [CrossRef PubMed](#)
- Maeda K. [Globalization and zoonosis]. *Nihon Rinsho*. 2016 Dec;74(12):1948-1955. Japanese. [PubMed](#).
- Raafat N, Blacksell SD, Maude RJ. A review of dengue diagnostics and implications for surveillance and control. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2019;113(11):653-660. [CrossRef PubMed](#)
- Chao C, Leone JL, Vigliano CA. Chagas disease: historic perspective. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(5):165689. [CrossRef PubMed](#)
- Jacob ST, Crozier I, Fischer WA II, et al. Ebola virus disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):13. [CrossRef PubMed](#)
- Rossati A, Bargiacchi O, Kroumova V, Zaramella M, Caputo A, Garavelli PL. Climate, environment and transmission of malaria. *Infez Med*. 2016;24(2):93-104. [PubMed](#)
- Bloom BR, Atun R, Cohen T, et al. Tuberculosis. In: Holmes KK, Bertozzi S, Bloom BR, Jha P, editors. *Major Infectious Diseases*. 3rd ed. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2017 Nov 3. Chapter 11. [PubMed](#).
- Zietz BP, Dunkelberg H. The history of the plague and the research on the causative agent *Yersinia pestis*. *Int J Hyg Environ Health*. 2004;207(2):165-178. [CrossRef PubMed](#)
- Leggett HC, Brown SP, Reece SE. War and peace: social interactions in infections. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2014;369(1642):20130365. [CrossRef PubMed](#)
- Orata FD, Keim PS, Boucher Y. The 2010 cholera outbreak in Haiti: how science solved a controversy. *PLoS Pathog*. 2014;10(4):e1003967. [CrossRef PubMed](#)
- Drake TL, Devine A, Yeung S, Day NP, White LJ, Lubell Y. Dynamic Transmission Economic Evaluation of Infectious Disease Interventions in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Literature Review. *Health Econ*. 2016 Feb;25 Suppl 1:124-39. [CrossRef PubMed](#).
- Gil A, Ruiz-Lopez MD, Fernandez-Gonzalez M, Martinez de Victoria E. The FINUT healthy lifestyles guide: beyond the food pyramid. *Adv Nutr*. 2014;5(3):358S-367S. [CrossRef PubMed](#)
- Bortz WM II. The disuse syndrome. *West J Med*. 1984;141(5):691-694. [PubMed](#)
- Blair SN, Kohl HW III, Paffenbarger RS Jr, Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA*. 1989;262(17):2395-2401. [CrossRef PubMed](#)
- Christensen RAG, Arneja J, St Cyr K, Sturrock SL, Brooks JD. The association of estimated cardiorespiratory fitness with COVID-19 incidence and mortality: A cohort study. *PLoS One*. 2021;16(5):e0250508. [CrossRef PubMed](#)
- International Food Policy Research Institute (IFPRI). From Promise to Impact: Ending Malnutrition by 2030. *Global Nutrition Report 2016*. Washington, D.C. [Online](#) (Accessed February 2022)
- World Health Organization (WHO). *The double burden of malnutrition. Policy brief*. WHO; 2017.
- Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, et al; NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627-2642. [CrossRef PubMed](#)
- Global Panel. The Cost of Malnutrition: Why Policy Action is Urgent. 2016. [Online](#) (accessed December 2022).
- The Lancet. COVID-19: where do we go from here? *Lancet*. 2021;398(10318):2207. [CrossRef PubMed](#)
- Rae M. Omicron: a failure to act with a global focus will continue the proliferation of new variants of covid-19. *BMJ*. 2021;375(3095):n3095. [CrossRef PubMed](#)
- Atwoli L, Baqui AH, Benfield T et al. Call for emergency action to limit global temperature increases, restore biodiversity, and protect health. *BMJ* 2021;374:n1734 [CrossRef PubMed](#)

Grazie di cuore per il vostro 5x1000



Desidero innanzitutto ringraziare tutti i Soci e Amici dell'Associazione che con il loro **5x1000** hanno contribuito a donare, tra le altre cose, anche degli ecografi portatili ad alcuni Centri di Nefrologia e Dialisi e ai relativi Ambulatori di Rene Policistico.

Novembre 2021: abbiamo consegnato il primo apparecchio al **Dott. Pierluigi**

Fulgnati (Ambulatorio Rene Policistico della Fondazione Policlinico Universitario **A. Gemelli** presidio Columbus di Roma) e il secondo al **Prof. Giuseppe Grandaliano** (Unità Operativa Nefrologia e Dialisi della Fondazione Policlinico Universitario **A. Gemelli** presidio Columbus di Roma).

Gennaio 2022: Vittorio Wirz e Tania Petriccione, nostri Consiglieri, si sono recati al Policlinico di Bari e hanno consegnato l'apparecchio nelle mani del **Prof. Loreto Gesualdo** (direttore U.O. Nefrologia e Dialisi) e un altro ecografo al **Dott. Mario Giordano** dell'Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII di Bari (U.O. Nefrologia e Dialisi).

Febbraio 2022: ho donato l'ecografo al **Prof. Francesco Scolari** (direttore U.O. Nefrologia e Dialisi Spedali di Brescia) consegnando l'apparecchio nelle mani della **Dott.ssa Laura Ecnimo** per l'Ambulatorio Rene Policistico e Malattie Genetiche.

Sono in programma altri ecografi da donare prossimamente e precisamente:

- Ambulatorio Rene Policistico – Ospedale Bambin Gesù di Roma (*Dott.ssa Laura Massella*);
- Ambulatorio Rene Policistico – Ospedale Sandro Pertini di Roma (*Dott. Marco Galliani e Dott.ssa Silvana Chicca*);
- U.O. Nefrologia e Dialisi – AOU Policlinico Gaetano Martino di Messina (*Prof. Domenico Santoro*);
- U.O. Nefrologia e Dialisi – AOU Policlinico Vittorio Emanuele, P.O. San Marco di Catania (*Dott.ssa Carmelita Marcantoni*);

- UOC Nefrologia e Dialisi – Ospedale C. e G. Mazzoni di Ascoli Piceno (*Dott. Giuseppe Fioravanti e Dott.ssa Rosaria Polci*);
- U.O. Nefrologia e Dialisi – Ospedale SS. Annunziata di Chieti (*Prof. Mario Bonomini e Dott. Lorenzo Di Liberato*);
- U.O. Nefrologia Pediatrica – Azienda Ospedaliera Santobono Pausilipon di Napoli (*Prof. Carmine Pecoraro e Dott.ssa Rosamunda D'Arcangelo*);
- Ambulatorio Rene Policistico – Ospedale San Raffaele di Milano (*Dott. Giuseppe Vezzoli e Dott.ssa M. Teresa Alibrandi Sciarrone*);
- Ambulatorio Rene Policistico – AOU Policlinico di Modena (*Prof. Riccardo Magistroni*);
- Ambulatorio Rene Policistico – Azienda Ospedaliera di Universitaria di Parma (*Prof. Enrico Fiaccadori e Dott.ssa Isabella Pisani*);

E questo non è tutto. **Nel 2021 e nel 2022** abbiamo già sostenuto:

- la ricerca della **Dott.ssa Alessandra Boletta** (premiata il 26 febbraio 2022 insieme al Dott. Albert Ong, del Lillian Jean Kaplan International Prize for Advancement in the Understanding of Polycystic Kidney Disease – Premio Internazionale per il progresso nella conoscenza della malattia del rene policistico);
- l'ampliamento e il potenziamento dell'Ambulatorio Rene Policistico e Malattie Genetiche dell'U.O. Nefrologia e Dialisi Spedali Civili di Brescia;
- il progetto di ricerca *“Sviluppo e validazione di un nuovo metodo automatico per la qualificazione del volume delle cisti renali sulle immagini di risonanza pesate in diffusione”* presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri di Bergamo diretto dal **Prof. Giuseppe Remuzzi**.

Il nostro impegno per sostenere il progresso sulla ricerca del PKD continuerà insieme al supporto ai nostri pazienti.

Ci stiamo adoperando, in questo periodo tragico della storia, insieme alla Società Italiana di Nefrologia e alla Fondazione Italiana del Rene, affinché venga assicurato il trattamento dialitico a tutti i pazienti che ne abbiano bisogno e vengano assicurati i farmaci salvavita a tutti i nefropatici e ai trapiantati dell'Ucraina.

Il vostro aiuto è sempre più importante e ve ne siamo grati.

Non dimenticatevi di donarci il vostro 5x1000 anche quest'anno, il nostro codice fiscale è: **97422810156**.

Grazie di cuore a tutti

Luisa Sternfeld Pavia

Presidente

AIRP • Associazione Italiana Rene Policistico

Received: March 10, 2022

Accepted: March 10, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Luisa Sternfeld Pavia

AIRP • Associazione Italiana Rene Policistico

Via Bazzini 2

20131 Milano - Italy

luisa.sternfeld.airp@renepolicistico.it



Un malato di rene policistico ha diritto all'esenzione del ticket e all'invalidità?

Luisa Sternfeld Pavia

Presidente Associazione Italiana Rene Policistico, Milano - Italy



Esenzione del ticket

La malattia renale policistica ora gode delle **esenzioni** di cui al decreto istitutivo dei cosiddetti **L.E.A. (livelli essenziali di assistenza)**, in quanto è diventato operativo il D.P.R. che introduce la malattia policistica sia dominante che recessiva tra le patolo-

gie che possono usufruire delle esenzioni.

Per ottenere l'**esenzione del ticket** è necessario andare presso la ASL di competenza territoriale con la certificazione della malattia rilasciata dallo specialista ospedaliero. L'esenzione non copre però tutte le indagini e gli esami necessari per la patologia.

I codici per l'esenzione sono:

062.753.13 per il Rene Policistico Autosomico Dominante (tra le malattie croniche);

GRUPPO RNG261 per la forma recessiva (tra le malattie rare).

Per poter ottenere un'esenzione più vasta su medicinali, analisi e indagini specialistiche e strumentali, è necessario che sul certificato del medico specialista ospedaliero vengano riportate anche altre patologie connesse al rene policistico (p. es., ipertensione, cardiopatia, IVU, ecc.).

Invalidità

La Tabella che stabilisce il grado di invalidità destinato alle varie patologie attribuisce alla malattia del "Rene Policistico Bilaterale", al codice "**6480**", il **70% di invalidità fisso**.

Come richiedere l'**invalidità minima fissa del 70%** con il codice "**6480**" (**DM 5 febbraio 1992_Tabella invalidità – apparato urinario**)? (Fig. 1).

La procedura non è automatica, ma richiede qualche passaggio:

1. Recarsi dal proprio medico di base che dovrà redigere un certificato medico telematico apposito per richiesta di invalidità. Sul certificato dovrà essere indicato chiaramente che il paziente soffre di malattia del **RENE POLICISTICO AUTOSOMICO DOMINANTE** (codice da indicare **753.13 – vedi classificazione delle malattie ICD9CM – pag. 702**) (Fig. 2) e il paziente deve descrivere chiaramente tutte le altre patologie eventuali e correlate con ulteriori relativi codici.
2. Il medico invia telematicamente una copia del certificato all'INPS e una copia viene consegnata al paziente.
3. Il paziente con la copia del certificato deve recarsi presso un Patronato che (gratuitamente) redige la domanda di invalidità e la invia all'INPS.
4. Entro 30/60 giorni il paziente viene convocato dalla Commissione Medica che deve valutare l'effettivo stato di salute. In quell'occasione è bene ripetere chiaramente che si è affetti da malattia genetica renale policistica autosomica dominante.
5. La Commissione Medica **deve assegnare il 70%** (Fig. 1) di invalidità anche in presenza di una buona funzionalità renale. È possibile che la percentuale possa aumentare in considerazione di eventuali altre patologie.
6. Entro 30 giorni circa verrà comunicata la decisione della Commissione Medica e dopo si potrà ritirare presso la ASL di competenza il tesserino di invalidità da utilizzare presso il proprio medico di base per tutte le prescrizioni.

Si precisa che contro la decisione della Commissione Medica si potrà fare ricorso, entro i termini indicati nella lettera, qualora non rispondesse allo stato delle cose.

Legge 104 e Legge 68, percentuali di invalidità e benefici (da www.laleggepertutti.it)

Quella che noi chiamiamo comunemente **invalidità civile** è una condizione prevista dal nostro ordinamento giuridico, correlata alla riduzione della capacità lavorativa di un individuo.



cod.	APPARATO URINARIO	min.	max.	fisso
6201	STENOSI URETRALE (2 DILATAZIONI MENSILI)	0	0	25
6202	CISTECTOMIA CON DERIVAZIONE NEL SIGMA	41	50	0
6203	CISTITE CRONICA	11	20	0
6204	PROSTATITE CRONICA O IPERTROFIA PROSTATICA	11	20	0
6205	RITENZIONE URINARIA CRONICA CON CATETERE A PERMANENZA	0	0	46
6206	RITENZIONE URINARIA CRONICA CON CATETERISMO SALTUARIO	0	0	25
6207	RITENZIONE URINARIA CRONICA (PLURISETTIMANALE)	0	0	35
6208	MEGAVESCICA	0	0	30
6401	AGENESIA DI UN RENE NON COMPLICATA	0	0	21
6402	ANOMALIE NON COMPLICATE DELLA PELVI RENALE	0	0	21
6422	DUPPLICITÀ OD ECTOPIA URETERALE BILATERALE	0	0	41
6423	DUPPLICITÀ OD ECTOPIA URETERALE MONOLATERALE	0	0	15
6438	GLOMERULONEFRITE DA IMMUNOCOMPLESSI CON INSUFFICIENZA RENALE LIEVE	61	70	0
6439	GLOMERULONEFRITE EREDITARIA	0	0	100
6440	IDRONEFROSI BILATERALE	41	50	0
6450	IPOPLASIA RENALE BILATERALE	0	0	75
6451	IPOPLASIA SEGMENTARIA RENALE SENZA DISTURBI FUNZIONALI	0	0	15
6462	NEFRECTOMIA CON RENE SUPERSTITE INTEGRO	0	0	25
6463	NEFROLITIASI CON NECESSITÀ DI DIETA RIGIDA E DI ALMENO 2 CONTROLLI E/O TRATTAMENTI ANNUALI	21	30	0
6473	PTOSI RENALE BILATERALE NON COMPLICATA	0	0	15
6474	RENE A FERRO DI CAVALLO CON CALCOLOSI	0	0	45
6475	RENE A FERRO DI CAVALLO CON IDRONEFROSI	0	0	55
6476	RENE A FERRO DI CAVALLO NON COMPLICATO	11	20	0
6477	RENE ECTOPICO PELVICO	0	0	11
6478	TUMORE DI WILMS	0	0	95
6479	RENE MULTICISTICO UNILATERALE NON COMPLICATO	0	0	21
6480	RENE POLICISTICO BILATERALE	0	0	70
6481	SINDROME NEFROSICA CON INSUFFICIENZA RENALE GRAVE	81	90	0
6482	SINDROME NEFROSICA CON INSUFFICIENZA RENALE LIEVE	31	40	0
6483	PIELONEFRITE CRONICA	0	0	30
8202	CISTOSTOMIA CON CATETERE A PERMANENZA	61	70	0
8206	ESTROFIA DELLA VESCICA URINARIA	0	0	80
8207	FISTOLA URETRALE	0	0	15
8208	CISTECTOMIA CON DERIVAZIONE ESTERNA O CON NEOVESCICA E SCARSO CONTROLLO SFINTERICO	51	60	0
9203	ESITI DI NEFROPATIA IN TRATTAMENTO DIALITICO PERMANENTE	91	100	0
9330	TRAPIANTO RENALE	0	0	60

Fig. 1 - Tabella delle percentuali di invalidità ordinata per apparati. Da: **Decreto Ministeriale – Ministero della Sanità – 5 febbraio 1992** – “Approvazione della nuova Tabella indicativa delle percentuali di invalidità per le minorazioni e le malattie invalidanti” (Pubblicato nella Gazzetta Ufficiale 26 febbraio 1992, n. 47, S.O.).

Per compensare chi ha una **ridotta capacità lavorativa**, sono previste delle agevolazioni: in particolare, i benefici sono riconosciuti, in maniera differente, a partire dal 33,33% di invalidità. L'invalidità non deve essere confusa con l'**handicap**: il riconoscimento dell'handicap, secondo la **Legge 104**, è una condizione giuridica differente e aggiuntiva rispetto allo stato di invalido civile e dà diritto a benefici fiscali e ad agevolazioni lavorative diverse (come, per esempio, i **permessi retribuiti**). In questo breve vademecum, vediamo quali sono i benefici per l'invalidità, a seconda della riduzione della capacità lavorativa.

Invalidità superiore al 33,33%

Bisogna innanzitutto precisare che lo status di invalido civile è riconosciuto solo a partire da una percentuale di

riduzione della capacità lavorativa superiore a 1/3, cioè al 33,33%. Per la persona con invalidità superiore a tale soglia è previsto il diritto a protesi e ad ausili relativi alla patologia riconosciuta nel verbale di accertamento della Commissione Medica. La Commissione Medica, inoltre, può, indipendentemente dalla percentuale di invalidità, indicare sul verbale il diritto al Contrassegno per usufruire dei **parcheeggi per disabili**.

Invalidità superiore al 45%

Chi possiede una percentuale di invalidità sopra il 45% ha la possibilità di usufruire del **Collocamento Mirato**. Per questi soggetti, nonché per i non vedenti e i sordomuti, è infatti previsto l'accesso ai servizi di sostegno e di collocamento dedicati: per usufruirne, gli interessati devono recarsi presso il centro per l'impiego, presentando, oltre al verbale di invalidità, la Relazione Conclusiva rilasciata dalla preposta Commissione dell'ASL. Ricordiamo che possono iscriversi al Collocamento Mirato, senza dover richiedere la relazione conclusiva all'ASL, anche gli invalidi del lavoro con percentuale oltre il 33%, gli invalidi di guerra, gli invalidi civili di guerra e gli invalidi per servizio con minorazioni ascritte dalla prima all'ottava categoria.

I lavoratori con invalidità civile superiore al 45% possono essere conteggiati dall'azienda nelle **quote di riserva** relative alla legge sul Collocamento obbligatorio, purché assunti almeno con un contratto part-time del 50% più un'ora (per esempio, considerando un orario ordinario di 40 ore settimanali, saranno sufficienti 21 ore a settimana).

Invalidità superiore al 51%

I lavoratori invalidi oltre il 51% potranno fruire di un **congedo per cure** relative all'infermità riconosciuta, per un periodo non superiore a 30 giorni all'anno. I costi sono, però, a carico dell'azienda, diversamente da quanto accade per i permessi Legge 104, pertanto la possibilità di ottenere il permesso per invalidità va verificata all'interno del contratto collettivo di riferimento.

Invalidità superiore al 60%

A partire da questa percentuale, il dipendente ha la possibilità di essere computato nella **quota di riserva** dell'impresa nella quale è già assunto, a prescindere dall'orario del contratto. Il beneficio non è riconosciuto se l'inabilità è stata causata da un inadempimento del datore di lavoro.

Invalidità superiore al 66,66%

Chi ha un'invalidità al lavoro superiore ai due terzi può ottenere dall'INPS l'**assegno ordinario di invalidità** se

753 Anomalie congenite del sistema urinario**753.0 Agenesia e disgenesia del rene**

Assenza congenita del (i) rene (i)
 Atrofia del rene:
 congenita
 infantile
 Ipoplasia del (i) rene (i)

753.1 Malattia cistica del rene

Escl.: cisti acquisite del rene (593.2)

753.10 Malattia cistica del rene, non specificata**753.11 Cisti renale congenita, singola****753.12 Rene policistico, tipo non specificato****753.13 Rene policistico, autosomico dominante****753.14 Rene policistico, autosomico recessivo****753.15 Displasia renale****753.16 Rene midollare cistico**

Nefronoftisi

753.17 Rene con midollare a spugna**753.19 Altre malattie cistiche del rene specificate**

Rene multicistico

753.5 Estrofia della vescica urinaria

Ectopia della vescica
 Estroversione della vescica

753.6 Atresia e stenosi dell'uretra e del collo vescicale

Ostruzione congenita:
 collo vescicale
 uretra
 Formazione di valvole uretrali
 Meato urinario imperforato
 Restringimento congenito di:
 meato urinario
 orifizio vescicouretrale
 uretra (valvolare)
 Uretra impervia

753.7 Anomalie dell'uraco

Cisti
 Fistole
 Pervietà
 Persistente seno ombelicale

753.8 Altre anomalie specificate della vescica e dell'uretra

Accessori:
 vescica
 uretra
 Assenza congenita di:
 vescica

Fig. 2 - Tabella relativa alle anomalie congenite del sistema urinario. Da: **Classificazione delle malattie, dei traumatismi, degli interventi chirurgici e delle procedure diagnostiche e terapeutiche.** Versione italiana ICD-9-CM "International Classification of Diseases 9th revision Clinical Modification". 2007:702.

possiede almeno **5 anni di contributi, di cui tre accreditati nell'ultimo quinquennio**. L'assegno di invalidità è calcolato allo stesso modo della pensione, quindi con sistema retributivo pro rata, misto o contributivo.

Non è obbligatorio uscire dal lavoro se si percepisce l'assegno ordinario, ma bisogna tenere presente che questo è compatibile solo limitatamente con i redditi di lavoro.

Invalidità superiore al 74%

Gli invalidi civili sopra il 74% hanno diritto a un **assegno di assistenza**, concesso dai 18 ai 65 anni, il cui importo è di 287,09 euro mensili per il 2021, con un limite di reddito di € 4.931,29.

L'**assegno di invalidità civile** non richiede, come l'assegno di invalidità ordinaria (categoria IO), il pagamento di un minimo di contributi all'INPS; la prestazione è incompatibile con qualsiasi pensione diretta di invalidità a carico dell'Ago (Assicurazione Generale Obbligatoria) e con tutte le prestazioni pensionistiche di invalidità per causa di guerra, di lavoro o di servizio, comprese le rendite Inail. L'interessato può comunque optare per il trattamento più favorevole.

Invalidità superiore al 75%

Per chi ha un'**invalidità sopra il 75%** sono previsti dei benefici pensionistici: nel dettaglio, per ogni anno lavorato, sono accreditati 2 mesi di contributi in più, sino a un massimo di 5 anni. L'agevolazione può essere riconosciuta dal 2002 in poi.

Invalidità superiore all'80%

Pensione di vecchiaia anticipata per invalidità:

Gli invalidi in una misura almeno pari all'80% e oltre, **se lavoratori dipendenti del settore privato**, possono ottenere un anticipo del requisito di età per la pensione di vecchiaia. In particolare, possono ottenere l'**accesso anticipato alla pensione di vecchiaia**, anziché a 67 anni, a 61 anni, se uomini, e a 56 anni, se donne. A partire dal perfezionamento dei requisiti, si applica una finestra di attesa di 12 mesi per la liquidazione della pensione.

100% di invalidità

Chi è **invalido al 100%** può fruire dei seguenti benefici:

- **esenzione dal ticket** per le prestazioni mediche specialistiche, diagnostiche e sui medicinali;
- **pensione di inabilità**, concessa a chi ha un reddito sino a 16.532,10 euro, compatibile, sino al limite di reddito, con l'assegno ordinario di invalidità o la pensione di invalidità mensile.

Assegno di accompagnamento

Si ha diritto all'**indennità di accompagnamento**, pari a circa 522,10 euro mensili (importo per il 2021 adeguato annualmente). L'assegno è riconosciuto, indipendentemente dal reddito, a chi ha difficoltà a compiere gli atti quotidiani della vita o a chi non può deambulare senza l'aiuto di un'altra persona.

Io, Lei e ... il pupo

La chiamano “il killer silenzioso”, questa malattia, perché spesso decorre senza che tu lo sappia, distruggendoti la funzione renale. Ma la chiamerei anche “il killer invisibile” perché, piano piano, a tua insaputa, si appropria del tuo corpo, stravolgendolo ...

Fino ai 30 anni con la pancia avevo il problema opposto: non potevo mettermi sdraiata in bikini perché ai due lati del bacino si aprivano degli scavi che ... lasciavano intravedere giù in fondo.

Poi finalmente una scrivania tutta per me in redazione, con l’inizio di una pancetta da soddisfazione, dicevo io, perché finalmente ero riuscita a “sedermi” e poi mi accorsi di aspettare un figlio. Presi 8 chili in tutto. Ancora, al settimo mese, in un ufficio postale, un tale che era in fila dietro di me, mi chiamò “signorinella”.

Tornai presto un’acciuga e affrontai così tre anni dopo la seconda gravidanza. Nel frattempo, avevo scoperto di avere la malattia che però allora, quando di anni ne avevo 35, era abbastanza contenuta. Anche per la seconda volta una decina di chilogrammi in tutto e un ritorno in forma assicurato.

Io non lo sapevo ancora, ma la mia vera gravidanza iniziò allora e continua ancora. Peggio di un’elefantessa. La pancia cominciò a crescere piano piano e senza fine e io ho cominciato a fare i conti con un corpo che non riconoscevo (e non riconosco) più. I vestiti? Quelli che mi piacciono non mi stanno e quelli che mi stanno non mi piacciono. Linea ampia? Le mie esili spalle, il mio seno normale e le mie gambe snelle non reggono una misura grande e se mi vesto così sembro ancora incinta. Ovvio scartare i capi attillati e i vestiti interi e cerco di giocare con le giacche, i volumi spezzati e i colori contrastanti. Ma perdo quasi sempre. E poi, quante diete, quanto Pilates e quanti crampi allo stomaco per tirare in dentro gli addominali e apparire meno gonfia. E la schiena che si arcua per sostenere questa eterna gravidanza, con la cassa toracica che si apre per consentire a questa massa di venire su e trovare posto. La digestione faticosa e quelle fitte ... E quella mano sempre sul fianco, per parare qualunque botta potenzialmente pericolosa.

Received: March 10, 2022

Accepted: March 10, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

AIRP • Associazione Italiana Rene Policistico
Via Bazzini 2
20131 Milano - Italy
segreteria.airp@renepolicistico.it

Ma, se questo è il decorso della malattia “da manuale”, quello che i manuali non contemplano sono i commenti della gente sugli effetti di una malattia che non si vede e non si capisce, quando andiamo a spasso io, Lei ... e il pupo. Accadeva venticinque anni fa, quando di anni ne avevo quaranta, e accade ora che ne ho 65.

Pesco qualche perla, ma la battaglia è quotidiana. In boutique: “Signora, mi fa riprovare l’abito di prima? Mi pare che mi stia meglio”. E lei: “Signora mia, ma se lei non mette una panciera, tutti gli abiti le staranno male”. E io: “Bastasse una panciera ...”. Lei: “Perché, la sua è una pancia speciale?”. “Sissignora, è speciale, perché deriva da una malattia”. Si mortificò e l’indomani mattina mi chiamò per scusarsi e per dirmi che durante la notte aveva cucito un abito su misura per me, che mi regalò.

A una festa. Indosso un vestito di seta indiana con tutte le sfumature dell’arancio e anch’io sono abbronzata. A teli sovrapposti, trovo che mi doni, scelto con cura ... Una persona che conosco mi fa i complimenti perché sono incinta. Non faccio in tempo a rispondere che vola via. La rincontro a un’altra festa del comune amico, quasi un anno dopo. Aggrotta la fronte e mi chiede: “Ma sei sempre incinta?”.

Una pacca affettuosa sulla spalla e un sussurro: “È una bella donna, perché non prova un po’ a dimagrire?”.

Un’inchiesta per il giornale per il quale lavoro in un istituto per la fecondazione assistita. Ascolto la spiegazione delle varie tecniche, le relative problematiche, ma anche tante storie di donne alla ricerca disperata di un figlio. Una mi guarda con avidità e mi fa: “Almeno lei c’è riuscita”.

Una volta una signora mi regalò un paio di scarpine di lana rosa. Piansi, lei ha creduto per la commozione.

Nella mia condizione di eterna gravida vorrei tanto passare inosservata. Invece, per il mio lavoro di giornalista e per la mia passione di scrittrice, sono spesso in prima fila, sotto gli occhi di tutti. Un sindaco che era anche medico mi voleva iscrivere d’ufficio in una lista trapianti. Uno mi guarda ammirata mentre lo intervisto e mi fa: “Ed è ancora al lavoro (nonostante l’avanzata gravidanza)?” Lo trovo insopportabile.

Non ho smagliature, fortunatamente, né cellulite evidente, ma i massaggi sono sempre utili. Ma potenzialmente pericolosi, in una condizione come la mia. Due anni fa ero in Romania per un giro del Paese affascinante quanto faticoso. Ero distrutta da sei ore passate in pullman. Nel cinque stelle dove alloggiavamo trovo una Spa con centro massaggi. Ma come fidarsi? Leggo nella lista “Massage for pregnant women”. Mi illumino e chiedo un massaggio “as a pregnant woman”, come se fossi incinta. Uno dei momenti più rilassanti della mia vita.



Le risposte alla faticosa domanda le ho provate tutte. Scartate la trattazione scientifica del PKD per il volgo e una maglietta con su scritto "NON SONO INCINTA" da indossare sempre, ho davvero sbrogliato la fantasia. "No, purtroppo"; "Già fatto in passato"; "Problemi di salute"; "La pancia è piena, ma non di quello che pensa lei"; "Ma quanti anni mi dà?". "La ringrazio, mi ha tolto almeno 15 o 20 anni". Sì, perché anche ora che vado per i 66 anni per la gente continuo a essere incinta, come Santa Elisabetta o Sant'Anna. I commenti si sbizzarriscono: "Due maschi e ora prova per la femmina, vero?". "Manca poco, vero?". "Perché lei aspetta, vero?", "Stia attenta, c'è troppo caldo (o freddo)". Inutile negare, inutile spiegare niente, inutile chiedere che si facciano gli affari propri.

Diciamocelo, mi hanno fregato Gianna Nannini e tutte le altre che si sono intestardite a diventare madri oltre i 50 anni. Da allora, per la gente, tutto è possibile.

C'è un però, però, quello che in Psicologia si definisce vantaggio secondario della malattia. Da quando sono incinta,

attraverso la strada con più facilità, perché le macchine rallentano, in farmacia e al super mi fanno passare avanti e al lido si scostano per farmi scendere le scale che portano in acqua. C'è chi mi ha ceduto un tavolo in un ristorante pieno.

Una volta, giunta in una sala convegni strapiena per seguire un incontro per lavoro, una tizia dell'organizzazione mi si avvicina per dirmi che le avevano detto che sarebbe arrivata una signora incinta e che aveva riservato una sedia per me. Alle mie precisazioni rispose: "Ah, sì, allora niente sedia". Rimasi in piedi per due ore. Così imparo ...

Rossella Jannello

Giornalista, scrittrice e counselor, vive e lavora a Catania. Già cronista per il quotidiano "La Sicilia", continua a collaborare attivamente con il quotidiano. Ha pubblicato "Sogno Arcano" (La Parola, Roma, 2011) con lo psicoanalista Riccardo Mondo, "La Bella Angelina", (Carthago Edizioni) nel 2017 e "Lo Straordinario dell'Elefante, guida ai misteri di Catania" con Mario Bruno nel 2019.

Metformina e rene policistico dell'adulto: tra ricerca e impiego clinico

Giovanni Piscopo

Nefrologia, Dialisi e Trapianto, AOUC Policlinico di Bari - Italy

Metformin and adult polycystic kidney disease: research and clinical application

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) is the most common monogenic nephropathy. It is characterized by the onset of progressively enlarging cysts in kidneys (and in other organs, mainly in the liver) that cause the progressive deterioration of renal function.

Since 2018, Tolvaptan is available for the treatment of the disease (and in Italy also Octreotide), and allows to slow the progression of the disease towards renal failure. This new drug, even representing an epochal revolution in the management of this pathology, is not without side effects as well as potential adverse events that, although rare, should not be neglected (so much so as to make it necessary to monitor, first monthly and then quarterly, some important bio-humoral parameters).

Therefore, the war for the defeat of ADPKD is far from being won and new efforts are needed to increase knowledge about the complex pathophysiology of this disease in order to identify other candidate molecules for the treatment of the disease.

Among these Metformin, a drug that has long been used in the treatment of type 2 diabetes mellitus, according to numerous preclinical and clinical studies, would be able to reduce the development and formation of cysts, with a slowdown in the tissue damage related to them and of the progression to end-stage renal failure.

Keywords: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD), Cyst formation, Metformin, Renal tissue damage



Introduzione

Il rene policistico autosomico dominante (ADPKD) è la più comune malattia renale genetica, con una prevalenza in Europa variabile da 2,41 a 3,89/10.000 (1). È una malattia sistemica che determina la formazione di multiple cisti renali bilaterali, che portano a un aumento volumetrico dei

reni, con progressiva perdita della funzione renale, ed è caratterizzata dalla comparsa di cisti anche in altri organi (fegato, pancreas, milza, vescichette seminali, aracnoide) e dalla formazione, talora, di aneurismi (prevalentemente del circolo cerebrale anteriore) e di ernie della parete addominale (2).

I geni che determinano la malattia sono, nella quasi totalità dei casi, il gene PKD1 (78% delle famiglie) e il gene PKD2 (15% delle famiglie), che codificano per le policistine; tuttavia, il 7-10% dei pedigree rimane GUR (genetically un-resolved), cioè senza una diagnosi genetica, e solo recentemente sono stati identificati altri geni causativi di malattia (GANAB, coinvolto nel 3% dei pedigree, e DNAJB11, coinvolto nell'1% dei pedigree) responsabili di forme atipiche di ADPKD (3).

Le policistine sono espresse principalmente nelle cellule epiteliali tubulari renali, dove svolgono attività strutturali e funzionali all'interno di una struttura denominata ciglio primario, e la loro alterazione determina l'attivazione di una serie di vie di segnale cellulare che comporta l'alterazione della permeabilità cellulare al Calcio, un'aumentata proliferazione cellulare, una perdita di polarità, un'alterazione dell'adesione cellula-cellula e cellula-matrice e una secrezione intracistica di fluido, che avviene in parte tramite il canale CFTR per il cloro (4).

Received: March 10, 2022

Accepted: March 10, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Giovanni Piscopo
Policlinico di Bari
AOUC Nefrologia, Dialisi e Trapianto
Piazza G. Cesare, 11
70124 Bari - Italy
giovanni.piscopo@policlinico.ba.it



Tra le vie cellulari alterate vi sono: Adenylyl Cyclase 6 (AC6), cyclic Adenosine Mono-Phosphate (cAMP), adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK), mammalian Target Of Rapamycin Complex (mTORC) e mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase (MAPK/ERK9) (4).

La via del cAMP è tra le più importanti vie deregolate (in quanto iper-attivate) nell'ADPKD ed è coinvolta in processi cellulari cruciali che determinano la cistogenesi e la secrezione intracistica di fluido. Il Tolvaptan, un antagonista recettoriale dei recettori V2 della Vasopressina (V2R) determina l'inibizione dell'AC6 e la riduzione dei livelli di cAMP, riducendo l'accrescimento delle cisti e ritardando la perdita della funzione renale. Come già detto in precedenza, questo farmaco va utilizzato con accortezza e il suo impiego è limitato esclusivamente alle forme caratterizzate da una rapida progressione (5).

Analogamente, l'Octreotide stimola i recettori SST2 per la Somatostatina con conseguente inibizione dell'AC6 e riduzione dei livelli intracellulari di cAMP. Anche l'Octreotide può essere impiegata (solo in Italia) per ritardare l'insufficienza renale terminale, con non pochi effetti collaterali (6).

Molteplici studi sperimentali hanno sottolineato l'importanza dell'attivazione di mTORC1 nel determinismo della patologia e diversi studi preclinici hanno dimostrato l'efficacia terapeutica degli inibitori di mTORC (7); al contrario, invece, trial clinici randomizzati su questa categoria di farmaci ne hanno dimostrato l'inefficacia e l'inaccettabile profilo di rischio (8,9).

AMPK è un enzima inibitore di mTORC caratterizzato da una struttura eterotrimerica altamente conservata, a localizzazione ubiquitaria nei diversi tessuti, che funziona come sensore energetico delle cellule, regolando svariati processi cellulari (10). Il suo ruolo nefroprotettivo è stato dimostrato in numerosi modelli di malattia renale acuta e cronica (11) e la sua efficacia risiede nella capacità di attivare vie metaboliche che inducono l'autofagia e la beta ossidazione degli acidi grassi e altre che inibiscono lo stress ossidativo e la cascata infiammatoria (12,13). AMPK viene attivato in risposta a stress metabolici o ad altri stimoli cellulari e aiuta a mantenere il bilancio energetico cellulare, ripristinando i livelli di ATP (la "valuta" energetica delle cellule), attraverso la regolazione di enzimi metabolici, aumentando l'efficienza energetica della cellula e inibendo le vie anaboliche.

Attualmente, infatti, si ritiene che l'ADPKD sia una malattia caratterizzata da forti alterazioni metaboliche (14-16) a carico del metabolismo del glucosio (effetto Warburg, in cui la cellula utilizza prevalentemente la glicolisi anaerobia pur in presenza di ossigeno), degli acidi grassi e degli amminoacidi.

Inoltre, AMPK è in grado anche di regolare il funzionamento di un canale per il cloro (CFTR) presente sulle cisti e responsabile dell'accrescimento volumetrico delle cisti attraverso la secrezione intracistica di fluido (17).

La Metformina è un attivatore indiretto di AMPK, da tempo impiegata nel trattamento del diabete mellito di tipo 2,

con un ottimo profilo di sicurezza per il paziente. Essa agisce inibendo la catena respiratoria mitocondriale e l'attività dell'AC e quindi la produzione di cAMP (18, 19), simulando quanto accadrebbe in condizioni di restrizione calorica.

Metformina nell'ADPKD – Studi preclinici

Studi preclinici, condotti su modelli animali di ADPKD (sia *in vitro* che *in vivo*), hanno dimostrato l'efficacia della Metformina nel rallentare la progressione della malattia.

Tra i primi studi condotti ve ne è uno del 2011 (17) in cui sono stati utilizzati modelli animali di ADPKD (di topo e di cane) a progressione molto rapida, nei quali il trattamento con Metformina rallentava la formazione e lo sviluppo di cisti, attenuando la progressione del danno renale. Studi successivi condotti su altri modelli animali hanno confermato la sua efficacia non solo nella malattia renale (20-22), ma anche nella malattia epatica (23). Inoltre, la Metformina, in alcuni modelli sperimentali murini, riduce l'espressione di geni coinvolti nella flogosi e di numerosi marcatori di danno renale (24).

Al contrario, invece, uno studio del 2019 non ha rivelato alcun effetto della Metformina nella progressione del danno renale in un modello murino di ADPKD (25). Analogamente, un recente studio sperimentale cinese su un modello murino di ADPKD suggerirebbe che la Metformina potrebbe addirittura peggiorare il fenotipo cistico nelle fasi avanzate di malattia (26).

Queste discrepanze nei risultati derivano da differenze nelle dosi e nelle vie di somministrazione utilizzate (diversa biodisponibilità e diverse concentrazioni del farmaco a livello delle cellule tubulari renali) e da differenze nei modelli animali impiegati (diversa severità del fenotipo, differenze nel metabolismo dei farmaci) e devono essere tutte considerate con attenzione nella medicina traslazionale, al fine di poter sviluppare un protocollo terapeutico con Metformina nell'Uomo affetto da ADPKD.

Metformina nell'ADPKD – Studi clinici

Uno studio retrospettivo italiano (27) ha confrontato la velocità di peggioramento della funzione renale, nei tre anni precedenti all'arruolamento, in 7 pazienti diabetici affetti da ADPKD e in trattamento con Metformina per il diabete mellito (con un dosaggio di almeno 500 mg due volte al giorno), rispetto a 7 pazienti con caratteristiche analoghe non trattati. Nel primo anno di osservazione, la funzione renale è peggiorata in media del 2,5% nei pazienti trattati con Metformina e del 16% in quelli non trattati, mentre nei due anni successivi la funzione renale è rimasta stabile solo nei pazienti in trattamento con Metformina, raggiungendo una differenza, al termine dei tre anni di follow-up, del 50%.

Un trial clinico randomizzato controllato statunitense (28) ha arruolato 97 pazienti affetti da ADPKD, assegnandoli casualmente al trattamento con Metformina (1.000 mg due



volte al giorno) o con Placebo (rapporto 1:1 tra i due bracci di trattamento). Nei 24 mesi di trattamento, la Metformina ha mostrato un buon profilo di tollerabilità (con la stessa incidenza di eventi avversi dovuti a intolleranza al farmaco rispetto al Placebo) e ha mostrato (anche se in maniera non statisticamente significativa) una tendenza a ridurre la progressione della malattia (sia in termini di peggioramento della funzione renale che in termini di aumento volumetrico dei reni).

Un altro trial clinico statunitense (29) è giunto a risultati del tutto simili trattando per 12 mesi 22 pazienti con Metformina (dose prescritta 2.000 mg al giorno, mentre la dose mediana assunta era di 1.500 mg al giorno) e 23 pazienti con Placebo, evidenziando un buon profilo di rischio e tollerabilità, non diverso da quello del Placebo.

Sono tutti risultati molto incoraggianti, ma ancora siamo molto lontani dal poter affermare con certezza che la Metformina possa effettivamente migliorare l'andamento della malattia; per questo altri studi clinici randomizzati controllati sono in corso.

Tra questi, vi è uno studio tutto italiano di fase III, finanziato con fondi AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) destinati alla Ricerca Indipendente, che vede coinvolte 15 Nefrologie (Ospedale "San Raffaele" – Milano, Spedali Civili – Brescia, Ospedale "San Bortolo" – Vicenza, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata – Verona, Azienda Ospedaliera Policlinico – Modena, Policlinico "Sant'Orsola" – Bologna, Policlinico "Gemelli" – Roma, Ospedale "Pertini" – Roma, Ospedale "Belcolle" – Viterbo, Azienda Ospedaliera Universitaria "Vanvitelli" – Napoli, Casa Sollievo della Sofferenza – San Giovanni Rotondo, Ospedali Riuniti – Foggia, Policlinico "Rodolico" – Catania, Ospedale "Cannizzaro" – Catania), coordinate dalla nefrologia del Policlinico di Bari.

Lo studio (che ha già iniziato gli arruolamenti) prevede di arruolare 150 pazienti affetti da ADPKD (con mutazione troncante nel gene PKD1) e di assegnarli casualmente al trattamento con Metformina (1.500 mg al giorno) o con Tolvaptan. Nel corso dello studio verranno effettuate valutazioni della funzione renale e del volume dei reni, al fine di stabilire eventuali differenze (in termini di efficacia, di tollerabilità e di profilo di rischio) tra i due tipi di trattamento (NCT03764605 – Clinicaltrials.gov).

Infine, è in cantiere un altro trial clinico randomizzato internazionale (coordinato dall'Australia e che vedrà coinvolta anche l'Italia) di confronto tra Metformina+Tolvaptan e Tolvaptan+Placebo in cui, a differenza dei trial precedenti, verrà impiegata Metformina in formulazione a rilascio prolungato (NCT04939935 – Clinicaltrials.gov)

Conclusioni

La gestione ottimale dell'ADPKD non può limitarsi al solo trattamento delle complicanze della Malattia Renale Cronica (MRC) in quanto del tutto inefficace nel cambiare la storia naturale della malattia (30).

La disponibilità degli antagonisti della vasopressina rappresenta una svolta epocale nel trattamento dell'ADPKD, in quanto cinque anni di trattamento permetterebbero di allontanare di un anno il ricorso a terapie sostitutive della funzione renale, potendo arrivare a rallentare del 20% la velocità di progressione del danno renale. Tuttavia, la terapia non è scevra di effetti collaterali, che spesso inducono il paziente ad abbandonarla, e di potenziali eventi avversi. A tal riguardo, attualmente sono in corso due trial clinici randomizzati controllati di fase III (ClinicalTrials.gov NCT04152837, NCT04064346), in cui verrà confrontato, versus Placebo, il Lixivaptan, un antagonista recettoriale della vasopressina che prometterebbe una minore incidenza di eventi avversi epatici rispetto al Tolvaptan (31).

La Metformina si presenta come una molecola molto interessante per via della larga esperienza nell'uso di questo farmaco anche nei pazienti con MRC, con dell'ottimo profilo di rischio e di tollerabilità nonché per il sempre più ampio numero di evidenze di una sua possibile efficacia, prima ancora che insorgano le manifestazioni cliniche dell'ADPKD.

Certo, ancora non vi sono dati sufficienti che permettano di autorizzarne l'impiego clinico nel trattamento dell'ADPKD, tuttavia possiamo ragionevolmente ritenere che i trial clinici in corso, nonché quelli previsti in futuro, possano fornirci dati promettenti o comunque chiarificatori.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.
Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliografia

1. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*. 2007;369(9569):1287-1301. [CrossRef PubMed](#)
2. Torra Balcells R, Ars Criach E. Molecular diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nefrologia*. 2011;31(1):35-43. [CrossRef PubMed](#)
3. Ong AC, Harris PC. Molecular pathogenesis of ADPKD: the polycystin complex gets complex. *Kidney Int*. 2005;67(4):1234-1247. [CrossRef PubMed](#)
4. Gattone VH II, Wang X, Harris PC, Torres VE. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med*. 2003;9(10):1323-1326. [CrossRef PubMed](#)
5. Perico N, Ruggenenti P, Perna A, et al; ALADIN 2 Study Group. Octreotide-LAR in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN 2): A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *PLoS Med*. 2019;16(4):e1002777. [CrossRef PubMed](#)
6. Shillingford JM, Murcia NS, Larson CH, et al. The mTOR pathway is regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(14):5466-5471. [CrossRef PubMed](#)
7. Serra AL, Poster D, Kistler AD, et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010;363(9):820-829. [CrossRef PubMed](#)



8. Walz G, Budde K, Manna M, et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010;363(9):830-840. [CrossRef PubMed](#)
9. Steinberg GR, Carling D. AMP-activated protein kinase: the current landscape for drug development. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(7):527-551. [CrossRef PubMed](#)
10. Rajani R, Pastor-Soler NM, Hallows KR. Role of AMP-activated protein kinase in kidney tubular transport, metabolism, and disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017;26(5):375-383. [CrossRef PubMed](#)
11. Declèves AE, Mathew AV, Cunard R, Sharma K. AMPK mediates the initiation of kidney disease induced by a high-fat diet. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(10):1846-1855. [CrossRef PubMed](#)
12. Peairs A, Radjavi A, Davis S, et al. Activation of AMPK inhibits inflammation in MRL/lpr mouse mesangial cells. *Clin Exp Immunol*. 2009;156(3):542-551. [CrossRef PubMed](#)
13. Bergmann C, Guay-Woodford LM, Harris PC, Horie S, Peters DJM, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):50. [CrossRef PubMed](#)
14. Podrini C, Cassina L, Boletta A. Metabolic reprogramming and the role of mitochondria in polycystic kidney disease. *Cell Signal*. 2020;67:109495. [CrossRef PubMed](#)
15. Haumann S, Müller R-U, Liebau MC. Metabolic Changes in Polycystic Kidney Disease as a Potential Target for Systemic Treatment. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6093. [CrossRef PubMed](#)
16. Takiar V, Nishio S, Seo-Mayer P, et al. Activating AMP-activated protein kinase (AMPK) slows renal cystogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(6):2462-2467. [CrossRef PubMed](#)
17. Hawley SA, Ross FA, Chevtzoff C, et al. Use of cells expressing gamma subunit variants to identify diverse mechanisms of AMPK activation. *Cell Metab*. 2010;11(6):554-565. [CrossRef PubMed](#)
18. Miller RA, Chu Q, Xie J, Foretz M, Viollet B, Birnbaum MJ. Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP. *Nature*. 2013;494(7436):256-260. [CrossRef PubMed](#)
19. Chang M-Y, Ma T-L, Hung C-C, et al. Metformin Inhibits Cyst Formation in a Zebrafish Model of Polycystin-2 Deficiency. *Sci Rep*. 2017;7(1):7161. [CrossRef PubMed](#)
20. Wang J, Chin D, Poon C, et al. Oral delivery of metformin by chitosan nanoparticles for polycystic kidney disease. *J Control Release*. 2021;329:1198-1209. [CrossRef PubMed](#)
21. Lian X, Wu X, Li Z, et al. The combination of metformin and 2-deoxyglucose significantly inhibits cyst formation in miniature pigs with polycystic kidney disease. *Br J Pharmacol*. 2019;176(5):711-724. [CrossRef PubMed](#)
22. Sato Y, Qiu J, Hirose T, et al. Metformin slows liver cyst formation and fibrosis in experimental model of polycystic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021;320(4):G464-G473. [CrossRef PubMed](#)
23. Metformin improves relevant disease parameters in an autosomal dominant. Núria M. Pastor-Soler, Hui Li, Jessica Pham, Daniel Rivera, Pei-Yin Ho, Valeria Mancino, Biagio Saitta, and Kenneth R. Hallows. s.l. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2022;322:F27-F41. [CrossRef PubMed](#)
24. Leonhard WN, Song X, Kanhai AA, et al. Salsalate, but not metformin or canagliflozin, slows kidney cyst growth in an adult-onset mouse model of polycystic kidney disease. *EBioMedicine*. 2019;47:436-445. [CrossRef PubMed](#)
25. Chang MY, Tsai TI, Chou LF, et al. Metformin induces lactate accumulation and accelerates renal cyst progression in Pkd1-deficient mice. *Hum Mol Genet*. 2021. [CrossRef PubMed](#)
26. Pisani A, Riccio E, Bruzzese D, Sabbatini M. Metformin in autosomal dominant polycystic kidney disease: experimental hypothesis or clinical fact? *BMC Nephrol*. 2018;19(1):282. [CrossRef PubMed](#)
27. Perrone RD, Abebe KZ, Watnick TJ, et al. Primary results of the randomized trial of metformin administration in polycystic kidney disease (TAME PKD). *Kidney Int*. 2021;100(3):684-696. [CrossRef PubMed](#)
28. Brosnahan GM, Wang W, Gitomer B, Struempel T, George D, You Z, Nowak KL, Klawitter J, Chonchol MB. Metformin Therapy in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Feasibility Study. *Am J Kidney Dis*. 2021 Aug 12:S0272-6386(21)00790-3. [CrossRef PubMed](#)
29. Spithoven EM, Kramer A, Meijer E, et al; ERA-EDTA Registry; EuroCYST Consortium; WGIKD; EuroCYST Consortium; WGIKD. Analysis of data from the ERA-EDTA Registry indicates that conventional treatments for chronic kidney disease do not reduce the need for renal replacement therapy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2014;86(6):1244-1252. [CrossRef PubMed](#)
30. Woodhead JL, Pellegrini L, Shoda LKM, Howell BA. Comparison of the Hepatotoxic Potential of Two Treatments for Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease Using Quantitative Systems Toxicology Modeling. *Pharm Res*. 2020;37(2):24. [CrossRef PubMed](#)
31. Willey CJ, Blais JD, Hall AK, Krasa HB, Makin AJ, Czerwiec FS. Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in the European Union. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(8):1356-1363. [CrossRef PubMed](#)

La Nefrologia incontra il Nursing e la Medicina Narrativa: una ricerca di triangolazione. Un nuovo approccio alla malattia

Lapo Raugei¹, Marco Lombardi²

¹Nurse, Convitto Ecclesiastico, Firenze - Italy

²Nephrology and dialysis, Mugello Hospital, Azienda Toscana Centro, Borgo S. Lorenzo (FI) - Italy

Nephrology meets Nursing and Narrative Medicine: a methodological triangulation research. A new approach to this disease

Introduction: In the late 20th Century, Kleinman and Good created Narrative Medicine (NM). In the following years, this method made its way in healthcare, reaching the peak in 2009 when R. Charon set up the first academic course of Narrative Medicine.

Nevertheless, NM is still not well known and used. The main goal of this survey is attempting to understand the emotions felt by the patient while telling his/her own illness' experience and then understand whether this approach improves therapy.

Methods: The survey is developed through a methodological triangulation research consisting of a *qualitative* part, where 24 stories selected from the first two editions of "Quirino Maggiore" National Competition were analysed through the Van Kaam method, and a *quantitative* research, performed through a questionnaire submitted to patients suffering from chronic kidney disease thanks to the National Association of Hemodialysis Patients (ANED) and to *Onlus Santa Maria Annunziata, Bagno a Ripoli, Florence*. We received responses from 219 patients between 24 September 2021 and 18 October 2021.

Results: The qualitative research identified 94 expressions grouped in 10 labels in which the most representative themes come to light. Through the questionnaire we can see that most people are not familiar with Nursing and Narrative Medicine, but that they consider the relationship between patients and healthcare workers very important.

Conclusions: Although it's impossible to generalize the results, we can understand that Nursing and Narrative Medicine should be more integrated into the care pathway. Furthermore, healthcare workers should be trained in a suitable way.

Keywords: Chronic Kidney Disease, Illness, Narrative Medicine, Narrative Nursing

Introduzione

Attraverso questo progetto di ricerca abbiamo cercato di proporre il Nursing Narrativo e la Medicina Narrativa come metodologie volte a migliorare il percorso di cure (1). Il raccontarsi da parte dei pazienti, in correlazione con la capacità degli operatori sanitari di ascoltare, fa assumere a queste

discipline la forza di far emergere quello che una persona malata, per natura, vorrebbe nascondere. Dunque, attraverso il Nursing e la Medicina Narrativa, si andrà a creare una vera e propria relazione terapeutica che trova come base il rapporto di fiducia che si instaura fra paziente e sanitario (2,3).

L'obiettivo cardine della Medicina Narrativa è quello di far diventare i racconti dei pazienti una risorsa durante il percorso di cure e di fatto sensibilizzare all'ascolto del paziente. Come è possibile immaginare, l'esperienza di malattia è soggettiva e personale e per questo ci avvaliamo di un vocabolo inglese che ci aiuta a capire l'accezione corretta di "malattia" in questo caso specifico. La parola di cui ci avvaliamo è "illness", vocabolo che definisce la malattia proprio come esperienza soggettiva. Proprio da questo concetto emerge la necessità da parte del paziente di raccontarsi, anche se in maniera disorganizzata, ricercando risposte all'interno di un quadro complesso come quello della malattia.

Received: March 21, 2022

Accepted: March 21, 2022

Published online: April 12, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Lapo Raugei
via Lunga 49/c
50142 Firenze - Italy
lapo.raugei@gmail.com



Riassumendo possiamo dire che il metodo narrativo pone al centro il paziente e aiuta l'operatore ad ampliare la visione della malattia. Nell'assistenza questo metodo si applica principalmente durante l'accertamento, nell'assistenza globale (come approccio olistico) e nell'educazione del paziente. Queste tre dimensioni rappresentano il nodo del progetto assistenziale.

A tal proposito risulta necessario citare J. Launer (4), psichiatra tedesco, che, nel 2002, designò 6 concetti volti a migliorare l'approccio narrativo. Essi sono: conversazione, curiosità, circolarità, contesto, co-creazione e cautela.

Strumenti e Metodi

Il disegno di studio è una ricerca di triangolazione, che prevede sia una ricerca qualitativa che una quantitativa. Il seguente studio si è posto l'obiettivo di rispondere al seguente quesito di ricerca: "Come vivono gli assistiti la possibilità di raccontare la propria esperienza di malattia?" (5) Inoltre sono stati individuati due principali obiettivi di studio:

- Obiettivo principale: comprendere le emozioni che l'assistito prova nel raccontare la propria esperienza di malattia;
- Obiettivo secondario: capire se il Nursing e la Medicina Narrativa risultano strumenti efficaci durante il percorso di cure.

Il risultato atteso è stato appunto quello di individuare la reale efficacia di queste metodologie in pazienti affetti da Malattia Renale Cronica.

Questo studio, a causa della sua specificità in area nefrologica, porta con sé il limite di non poter generalizzare i risultati ottenuti.

Per quanto riguarda l'analisi qualitativa gli strumenti utilizzati sono i racconti ottenuti tramite la 1ª e la 2ª Edizione del Concorso Nazionale "Quirino Maggiore" di Narrativa, Poesia e Fotografia in Nefrologia, Dialisi e Trapianto (6,7). L'analisi degli elaborati è stata effettuata attraverso il Metodo Van Kaam che vede grande impiego nella ricerca fenomenologica. Tale metodo prevede una prima fase di creazione di una lista con parole, frasi ed espressioni che descrivono una determinata esperienza. Successivamente esse vengono raggruppate per somiglianza, andando a costituire delle etichette. Infine risulta necessario eliminare tutte quelle espressioni irrilevanti ai fini della ricerca.

Per una maggiore estensibilità dei dati, tale indagine è stata integrata attraverso un questionario strutturato sottoposto a pazienti maggiorenni, in completa libertà di partecipazione, tramite l'Associazione Nazionale Emodializzati Dialisi e Trapianto – Onlus (ANED) (8) e la Santa Maria Annunziata – ONLUS (9). Il questionario è stato sottoposto attraverso la piattaforma Google – Moduli nel periodo tra il 24 settembre 2021 e il 18 ottobre 2021. Prima di essere aperto è stato

testato su un campione di 6 persone per individuare eventuali quesiti di difficile comprensione. Il questionario era composto da 18 domande così suddivise:

- 7 domande di carattere generale (sesso, età, professione ...);
- 10 domande a risposta chiusa riferite al quesito di ricerca;
- 1 domanda a risposta aperta in riferimento alla nuova condizione di vita del paziente dal momento della diagnosi di Malattia Renale Cronica.

Risultati

Per quanto riguarda la ricerca qualitativa, eseguita un'attenta analisi dei 24 racconti selezionati, sono state costituite 10 etichette per un totale di 94 diverse espressioni. Queste ultime, all'interno delle etichette, si suddividono in:

- Rinascita (15 espressioni);
- Bestia (7 espressioni);
- Non accettazione (8 espressioni);
- Turbine di emozioni (13 espressioni);
- Pianto e tristezza (5 espressioni);
- Consapevolezza (5 espressioni);
- Immaginazione (5 espressioni);
- Incognita per il futuro (10 espressioni);
- Importanza del personale sanitario (12 espressioni);
- Questione tempo (14 espressioni).

L'analisi quantitativa prevedeva un questionario strutturato aperto sulla piattaforma Google – Moduli tra il 24 settembre 2021 e il 18 ottobre 2021, raggiungendo un totale di 219 risposte.

Statisticamente il 65,3% del campione era di sesso maschile e il 34,7% di sesso femminile. Per quanto riguarda le fasce d'età, il 37,9% del campione aveva un'età compresa fra i 46 e i 60 anni, il 29,7% fra 61 e i 70 anni, il 15,1% fra i 71 e gli 80 anni e il rimanente campione si divideva nelle fasce 36-45, 18-35, 81-85 e > 90 anni. Le professioni maggiormente ricoperte erano "pensione" (42,5%), "dipendente" (37,8%) e "libero professionista" (10,5%).

Analizzando le domande successive è emerso che la maggior parte delle persone partecipanti allo studio non conosce il Nursing e la Medicina Narrativa (80,8%) e solo il 19,2% dichiara di averne sentito parlare. Di questa minoranza, il 38,1% dichiara di averne sentito parlare all'interno del presidio ospedaliero, il 26,6% attraverso eventi pubblici/privati, il 14,3% attraverso la televisione o tramite la rete e il 21,3% tramite amici e famiglia.

Entrando dello specifico della ricerca è emerso che il 76,7% dei pazienti si è trovato spesso a raccontarsi con il personale sanitario dichiarando di sentirsi compreso e sereno. Nonostante ciò, il 15,4% dichiara di aver avuto un'esperienza negativa.

Un dato molto importante che emerge da questo studio è che ben il 76,67% ritiene fondamentale il rapporto paziente-operatore sanitario. A tale domanda, l'8,2% dichiara invece di non aver trovato persone adeguate o in grado di ascoltare.

Discussione

Andando dunque a confrontare gli obiettivi di ricerca con i risultati ottenuti possiamo confermare che, per la maggior parte dei partecipanti, la possibilità di raccontarsi, il rapporto con il personale sanitario e il sentirsi compresi e ascoltati sono strumenti fondamentali per un miglior percorso di cure.

Nonostante ciò viene denunciato più volte che, negli ultimi anni, il personale sanitario si sta scordando di avere in cura delle persone, concentrandosi unicamente su quanto emerge dalle analisi di laboratorio o diagnostiche, perdendo così la capacità di ascoltare il paziente. Questa dinamica viene attribuita ai tagli del personale sanitario e in parte agli adempimenti burocratici a carico dei sanitari.

Conclusioni

Pur non potendo generalizzare i risultati a causa della specificità dello studio in area nefrologica, possiamo comunque affermare che il Nursing Narrativo e la Medicina Narrativa dovranno essere maggiormente utilizzati e integrati al percorso di cure in quanto i pazienti trovano la necessità di raccontarsi e cercano nel personale sanitario una figura capace di ascoltarli e comprenderli.

Essi infatti dovranno assumere una maggiore importanza all'interno del percorso di cure e assistenza come vero e proprio strumento terapeutico, non dimenticandosi che

ogni persona è unica e irripetibile e che deve essere seguita secondo un percorso adatto e costruito sulle proprie esigenze.

Risulta inoltre opportuno prevedere una più adeguata formazione universitaria e post-laurea volta a divulgare e a sensibilizzare la Narrativa anche nell'ambito dell'assistenza sanitaria.

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Authors contribution: all authors contributed equally to this manuscript.

Bibliografia

1. Logias F, Vanacore G, Lombardi M. Presentazione di Una Nuova Rubrica: La Nefrologia Narrativa. *Giornale di Clinica Nefrologica e Dialisi*. 2017;29(1):1-2. [CrossRef](#)
2. Cherchi S, Sanna S, Logias F, Sanna P, Carrus A, Sanna S. Medicina Narrativa: La Comunicazione Farmacista-Paziente Migliora L'adesione Alla Terapia? *Giornale di Clinica Nefrologica e Dialisi*. 2017;29(2):130-138. [CrossRef](#)
3. Artioli G, Marcadelli S. 2010 – Nursing narrativo. Un approccio innovativo per l'assistenza. Santarcangelo di Romagna: Maggioli Editore 2010; 1-142.
4. Fiorencis A. Intervista a John Launer. 2014. *MedicinaNarrativa.eu*. [Online](#) (Accessed March 2022).
5. Caputo A. Narrative Based Medicine, perché le malattie senza le persone non esistono. 2018. [Online](#) (Accessed March 2022).
6. Concorso Nazionale Quirino Maggiore 2018 – OSMA Onlus. [Online](#)
7. Concorso Nazionale Quirino Maggiore 2019 – OSMA Onlus. [Online](#)
8. Associazione Nazionale Emodializzati ANED. [Online](#)
9. Onlus OSMA. [Online](#)

La malattia renale cronica: qualità di vita, ansia e depressione in un gruppo di pazienti in fase pre-dialitica

Gianfranca Gerbino¹, Giorgio Soragna¹, Daniele Curci², Derli Fazzari², Maggiorina Bauducco¹, Aspasia Panunzi¹, Laura Fabbrini¹, Giorgia Damilano³, Emiliano Bruno¹, Antonella Laezza³, Corrado Vitale¹

¹SC Nefrologia e Dialisi, AO Ospedale Mauriziano di Torino, Torino - Italy

²Università degli Studi di Torino – Corso di Laurea in Infermieristica, Torino - Italy

³SS Psicologia Clinica, AO Ospedale Mauriziano di Torino, Torino - Italy

Chronic kidney disease: quality of life, anxiety and depression in a group of pre-dialysis patients

Patients with chronic diseases frequently show a marked deterioration in their quality of life (QoL). This paper was aimed at investigating on both the prevalence of psychological disorders and the impact on QoL in patients with chronic renal failure.

The survey was conducted on 155 patients, aged 77±11 years, 104/51 M/F, with renal failure on conservative treatment (stages IV-V) referring to Nephrology Unit in Mauriziano Hospital, Turin. 13 of them (8.4%) were aged 30-64 years, 63 (40.6%) were aged 65-79 years and 79 (51%) 80 years and older. Two validated questionnaires were administered, namely the SF-12 (general state of health) and the HADS (anxiety and depression).

Sixty-five percent of patients believed to have a low QoL associated with health, finding difficulties in daily life activities. The prevalence of all psychologic disturbances was higher in females ($p = 0.09$) and in patients with more comorbidities ($p = 0.05$). Depression was more frequent in elderly ($p = 0.05$) and in females ($p = 0.012$). Among patients aged 80 years or over, we found a prevalence rate of 36% for anxiety and of 51% for depression. In all patients, anxiety and depression were strongly associated ($p < 0.01$).

In conclusion, compared to the general population, patients with chronic renal failure have a higher rate of either anxiety or depression, or both, and present with lower QoL scores. Clinical teams dedicated to the management of chronic renal diseases should pursue an interdisciplinary approach to their patients, in order to provide them with a suitable monitoring of QoL and psychological support if needed.

Keywords: Anxiety, Chronic disease, Depression, Interdisciplinary approach, Pre-dialysis, Quality of Life

Introduzione

La malattia renale cronica (MRC) rappresenta un problema di salute pubblica di prima grandezza su scala mondiale, associato ad alti livelli di morbilità e mortalità. L'insorgenza di una MRC è facilitata dalla compresenza di fattori favorevoli, quali invecchiamento, stili di vita e abitudini dietetiche non corretti, tabagismo, etilismo, abuso di farmaci, ipertensione, diabete mellito e obesità. Tutte queste condizioni, per motivi

differenti, possono essere associate a uno scadimento della qualità della vita (1).

Negli ultimi decenni, la ricerca clinica è stata fortemente indirizzata verso la ricerca di terapie mirate a rallentare l'evoluzione delle nefropatie verso l'insufficienza renale cronica e a migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti (2). Nonostante alcuni importanti passi avanti in tal senso, l'evoluzione delle malattie renali verso l'insufficienza renale terminale è ancora una realtà frequente, di cui questi pazienti sono consapevoli.

È dunque comprensibile come le persone affette da MRC siano particolarmente esposte al rischio di una significativa compromissione della propria qualità di vita, fino, talvolta, a sviluppare condizioni di vera e propria sofferenza psicologica.

Il concetto di Qualità di Vita

La misurazione della Qualità di Vita (QdV), mirando a ottenere un indice predittivo del benessere generale della

Received: March 16, 2022

Accepted: March 17, 2022

Published online: April 12, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Gianfranca Gerbino
SC Nefrologia e Dialisi, AO Ospedale Mauriziano
Via Magellano 1
10128 Torino - Italy
gianfranca.gerbino@gmail.com



persona, costituisce un momento irrinunciabile per la valutazione dell'efficacia dei percorsi assistenziali sanitari.

Nel 1976, Campbell definì la QdV come *“un senso soggettivo di benessere derivato dalla propria esperienza di vita globale [...], in cui vanno presi in considerazione tutti i fattori rilevanti, tra cui primeggiano quelli spirituali, sociali, culturali ed economici [...]”* (3).

Nel 1995 la commissione dell'OMS definì la QdV come *“... a percezione dell'individuo della propria posizione nella vita nel contesto dei sistemi culturali e dei valori di riferimento nei quali è inserito e in relazione ai propri obiettivi, aspettative, standard e interessi”* (4).

La quantificazione della QdV è un problema complesso. Nel corso degli anni sono stati messi a punto strumenti di indagine dedicati, quali questionari e scale di valutazione, indispensabili per associare al concetto di QdV un “valore” misurabile, ossia un parametro utilizzabile per confronti e studi clinici (5).

Il paziente con Malattia Renale Cronica

Le persone affette da MRC in fase conservativa, ossia nel periodo che precede l'inizio della terapia dialitica, spesso devono affrontare, oltre alle limitazioni fisiche, anche notevoli problemi di ordine psicologico e sociale. In particolare, soprattutto nei soggetti di età più avanzata, sono frequentemente osservabili sintomi quali ansia e depressione, che possono impattare in modo non trascurabile sulla QdV-S (6).

Le problematiche organizzative e gestionali connesse al percorso terapeutico della MRC non riguardano soltanto i pazienti, ma anche i loro familiari o i caregiver. Ciò è ben comprensibile se si considera che in Italia l'età media di inizio dei trattamenti dialitici supera i 70 anni e che, non raramente, iniziano la dialisi individui ultraottantenni. Ne consegue che molti pazienti in terapia conservativa hanno necessità di un supporto quotidiano per gestire adeguatamente terapie farmacologiche e dietetiche complesse, quando non vere e proprie disabilità fisiche. Soprattutto nel caso in cui siano i familiari a fornire quotidianamente questo tipo di collaborazione, il più tradizionale rapporto medico-paziente tende a evolvere in una più complessa relazione che coinvolge il paziente, i suoi familiari e/o i caregiver e lo staff nefrologico che segue i pazienti con MRC.

Una soddisfacente risposta alle complesse esigenze assistenziali di questi pazienti è uno degli obiettivi principali del Progetto Ma.Re.A., qui di seguito brevemente illustrato.

Il Progetto Ma.Re.A.

Con la DGR n° 8-6636 del 3 agosto 2007, la Regione Piemonte istituì un *“Progetto integrato di prevenzione dell'insufficienza renale e appropriatezza del percorso assistenziale di diagnosi e cura delle malattie nefrologiche”*, denominato Ma.Re.A. (acronimo di Malattia Renale Avanzata). Dopo una

fase iniziale sperimentale, dal 2013 il progetto fu attivato presso tutti i Centri nefrologici piemontesi.

Il progetto nacque dall'evidente *“... necessità di monitorizzare i processi e di eseguire una programmazione nell'ambito dell'intervento nefrologico per facilitare interventi di prevenzione e ritardare la progressione della malattia renale cronica nella popolazione piemontese”* (7). Fra gli obiettivi più importanti vi erano anche l'agevolazione della scelta consapevole del paziente rispetto al trattamento dialitico e al trapianto renale, effettuabile anche prima dell'inizio della dialisi (c.d. trapianto pre-emptive), così come le eventuali indicazioni a una terapia conservativa alternativa alla dialisi, per i pazienti con peculiari condizioni cliniche, in età molto avanzata o con gravi comorbidità.

Condizione fondamentale per la realizzazione degli ambulatori Ma.Re.A. è stata la profonda ristrutturazione del tradizionale modello organizzativo ambulatoriale, trasformato da mera consulenza ambulatoriale nefrologica a presa in carico del paziente in un contesto di equipe interdisciplinare, costituita da Nefrologo, Personale Infermieristico dedicato, Dietologo e Psicologo.

Il coinvolgimento dello Psicologo nell'ambito dello staff ambulatoriale ha costituito uno degli elementi più innovativi dell'ambulatorio Ma.Re.A., consentendo di includere concretamente nel percorso assistenziale per il paziente con MRC un elemento indispensabile come il sostegno psicologico per lui e per la sua famiglia.

Obiettivo di questo studio

Indagare la presenza di stati di ansia o depressione nei pazienti affetti da MRC in trattamento conservativo. Attraverso la valutazione della QdV, si è perseguita l'identificazione degli specifici problemi delle persone assistite che possono ostacolare la capacità di adattamento alla malattia e alle terapie prescritte (8-10).

Metodi

Disegno dello studio e campione

Per questo studio, di tipo osservazionale descrittivo, sono stati considerati tutti i pazienti con una visita nefrologica programmata presso l'ambulatorio Ma.Re.A. dell'Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano di Torino in un arco temporale di tre mesi.

Di 224 pazienti, 155 sono risultati arruolabili. Le principali cause di esclusione sono state: l'incapacità di rispondere autonomamente alle domande, la presenza di patologia acuta, la mancata conoscenza della lingua italiana, il mancato consenso allo studio e altri impedimenti (p. es., la cecità). Tutti i pazienti manifestavano quadri di Insufficienza Renale Cronica (IRC) riconducibili a uno Stadio NKF IV (eGFR 15-30 mL/min/1,73m²) o V non in dialisi (eGFR <15 mL/min/1,73 m²) (Tab. I).



TABELLA I - Caratteristiche della popolazione esaminata

Numero pazienti	155
Età (media ± DS)	77,06 ± 11,1
Classi di età (n/%)	
30-64	13 (8,4%)
65-79	63 (40,6%)
≥80	79 (51,0%)
Sesso (M/F)	104/51
Stato civile (n/%)	
Celibe/Nubile	15 (10%)
Coniugato	93 (60%)
Vedovo	47 (30%)
Scolarità (n/%)	
Licenza elementare	76 (49%)
Licenza media inferiore	47 (30%)
Licenza superiore	23 (15%)
Laurea	9 (6%)
Creatinina mg/dL (media ± DS)	3,05 ± 1,35
Clearance Creatinica mL/m (media ± DS)	19,3 ± 8,2
Stadio IRC IV-V (n)	113/42
Patologia di base (n/%)	
NAS/Nefropatia non diagnosticata	88 (57,3%)
Nefropatia diabetica	18 (11,5%)
Nefropatia interstiziale	23 (14,6%)
Nefropatia biopsiata	10 (6,2%)
Rene policistico	16 (10,4%)
Numero comorbidità (media – DS)	2,9 ± 1,02
Tipo di comorbidità (%)	
Ipertensione	88,5%
Diabete	32,3%
Dislipidemia	53,1%
Cardiopatia	49%
Vasculopatia	42,7%
Pneumopatia	14,6%
Tireopatia	12,3%
Epatopatia	3,1%

Strumenti di ricerca

L'indagine è stata condotta mediante la somministrazione di due questionari validati: HADS per l'ansia e la depressione e SF-12 per la valutazione della qualità di vita.

I questionari sono stati somministrati al paziente prima della visita nefrologica oppure al termine della stessa, dopo una breve introduzione esplicativa da parte dell'equipe medico-infermieristica.

HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)

La HADS è un questionario utilizzato per rilevare la presenza e l'intensità dei sintomi di ansia e depressione. È composto da quattordici domande, divise in due sotto-scale relative a sintomi d'ansia (*sentirsi agitato e teso, provare un sentimento di apprensione, avere pensieri preoccupanti, non*

riuscire a rilassarsi, provare un sentimento di paura, sentirsi irrequieto, provare un senso improvviso di panico) e a sintomi di depressione (*provare meno piacere rispetto a un tempo, non riuscire a ridere, non sentirsi di buon umore, sentirsi rallentato, curare meno l'aspetto fisico, pregustare con minor piacere le cose, provare o meno piacere con un libro, radio, televisione*). La compilazione della HADS richiede in media cinque minuti.

SF-12 (Short form health survey) Versione Italiana

SF-12 è uno strumento psicometrico composto da 12 domande (ricavate dalle 36 del questionario originale SF-36) utilizzato per misurare due diverse condizioni: la salute fisica (Physical Component Summary, PCS) e quella mentale (Mental Component Summary, MCS). La compilazione del questionario SF-12 richiede in genere non più di dieci minuti.

L'indice denominato PCS prevede 6 domande, di cui 2 relative all'attività fisica (PF02 "attività di moderato impegno fisico", PF04 "salire qualche piano di scale"), 2 inerenti al ruolo e alla salute fisica (RP2 "ha reso meno di quanto avrebbe voluto", RP3 "ha dovuto limitare alcuni tipi di lavoro"), 1 riguardante il dolore fisico (BP2 "in che misura il dolore l'ha ostacolata nel lavoro che svolge abitualmente") e 1 sulla salute in generale (GH1 "in generale direbbe che la sua salute è ...").

L'indice denominato MCS prende in considerazione altre 6 domande, inerenti alla vitalità (VT2 "pieno di energia"), alle attività sociali (SF2 "per quanto tempo la sua salute fisica o il suo stato emotivo hanno interferito nelle sue attività sociali"), allo stato emotivo (RE2 "ha reso meno di quanto avrebbe voluto", RE3 "ha avuto un calo di concentrazione sul lavoro") e alla salute mentale in generale (MH3 "calmo e sereno", MH4 "scoraggiato e triste").

Analisi dei dati

I dati sono stati elaborati attraverso l'utilizzo del programma IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versione 22. Le differenze fra le prevalenze sono state analizzate con il test Chi quadro.

I risultati dei questionari sono stati analizzati e correlati con variabili quali età, sesso, stato civile, livello di istruzione, stadio di insufficienza renale, patologia di base, terapia nutrizionale.

HADS

Per calcolare il punteggio delle due scale occorre sommare i punteggi alle risposte date alle singole domande; tali punteggi vanno da 0 a 3 e variano da domanda a domanda.

Per ogni scala del questionario si può quindi ottenere un punteggio massimo di 21.



I valori da 0 a 7 sono considerati normali (non cases), quelli da 8 a 10 sono considerati indicativi di condizioni a rischio che potrebbero trasformarsi in casi psicopatologici (borderline), mentre i punteggi uguali o superiori a 11 vengono considerati indicativi di casi conclamati (cases) (Tab. II).

TABELLA II - Modello di calcolo

Punteggi	≤7	8 ≤ x ≤ 10	≥11
Scala Ansia	Normale	Ansia (Borderline)	Ansia (Patologico)
Scala Depressione	Normale	Depressione (Borderline)	Depressione (Patologico)

SF-12

Gli indici MCS e PCS sono stati calcolati utilizzando l'algoritmo di Ottoboni et al. ([Online](#)).

In termini assoluti, i punteggi di PCS e MCS più bassi indicano rispettivamente che la salute fisica e la salute mentale sono giudicate scadenti, con conseguente disagio psicologico e disabilità; al contrario, punteggi elevati indicano una salute giudicata nella norma o eccellente.

In mancanza di validazioni di SF-12 in coorti di pazienti affetti da malattia renale cronica a cui fare riferimento, si è scelto di analizzare i punteggi ottenuti dal test confrontandoli con quelli pubblicati da uno studio ISTAT del 2000 nella popolazione generale. Tale analisi riportava un valore medio di $50,03 \pm 9,49$ per il PCS e di $50,07 \pm 9,98$ per il MCS (11). Su queste basi, per definire i soggetti affetti da un peggiore stato di salute fisica e/o mentale, è stato arbitrariamente scelto il cut-off di 31 punti per il PCS (media - 2 DS del dato ISTAT) e 30 per il MCS (Tab. III).

TABELLA III - Descrizione dei livelli alti e bassi di PCS e MCS

Indici	Item	Basso	Alto
PCS	PF02	Sostanziali limitazioni nella cura di sé e nelle attività fisiche	Nessuna limitazione fisica, disabilità o diminuzione del benessere generale
	PF04	Importante dolore fisico	
	RP2	Frequente stanchezza	Elevata vitalità
	BP2	La salute è giudicata scadente	La salute è giudicata eccellente
	GH1	Frequente disagio psicologico	Assenza di disagio psicologico e limitazioni nelle attività sociali e personali dovute a problemi emotivi
VT2	Importante disabilità sociale e personale dovuta a problemi emotivi		
SF2	La salute è giudicata scadente	La salute è giudicata eccellente	
MH4			
MCS	RE2		
	RE3		
	MH3		
	MH4		

Risultati

La popolazione oggetto dell'indagine è costituita da pazienti con insufficienza renale cronica in stadio IV-V, in terapia conservativa, con caratteristiche tipiche di "paziente fragile". Si tratta infatti di persone anziane, affette da più patologie croniche, con esigenze assistenziali determinate non solo da fattori legati alle condizioni cliniche, ma anche da altri determinanti (status socio-familiare, ambientale, ecc.) (Tab. I).

Analisi della HADS – Scala Ansia

Il punteggio della HADS relativo all'ansia è risultato in media di $6,3 \pm 4,5$ (range: 0-19; mediana: 5). Conseguentemente, in 22 pazienti (14,2%), è stato definito un quadro borderline di ansia e, in 29 (18,7%), un quadro di ansia patologica (Fig. 1).

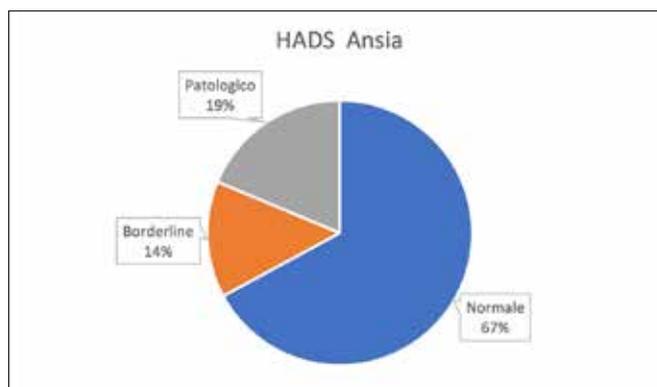


Fig. 1 - HADS – Scala Ansia.

Condizioni di ansia (patologica e borderline) sono di più frequente riscontro nella popolazione anziana, con una prevalenza del 32% nei pazienti con età compresa tra i 65 e i 79 anni e del 36% nei pazienti con età ≥ 80 anni ($p = 0,048$ vs età <64 aa).

Il punteggio della HADS scala ansia ha mostrato inoltre una correlazione diretta, statisticamente significativa, con il numero delle comorbidità ($p = 0,023$). Il sesso femminile ha mostrato una prevalenza di disturbi d'ansia maggiore rispetto a quello maschile ($p = 0,026$) (Fig. 2).

Non sono state rilevate correlazioni statisticamente significative del punteggio HADS scala ansia con età, stato sociale, scolarità e stadio di Insufficienza Renale Cronica ($p = ns$) (Fig. 3).

Analisi della HADS – Scala Depressione

Il punteggio della HADS relativo alla depressione è risultato in media di $7,5 \pm 4,7$ (range: 0-21; mediana: 7). Conseguentemente, in 37 pazienti (23,8%), è stato individuato un

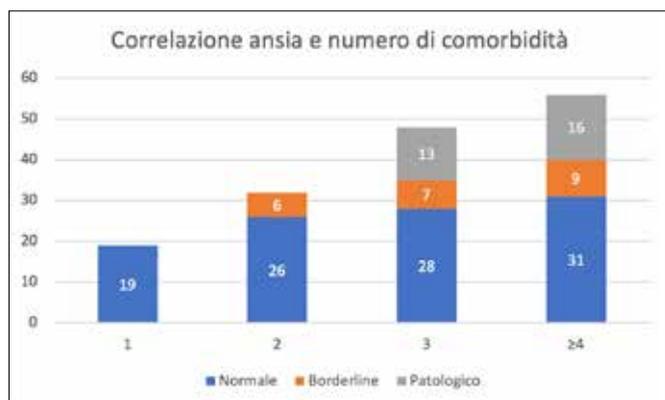


Fig. 2 - Correlazione tra ansia e numero di comorbidità.

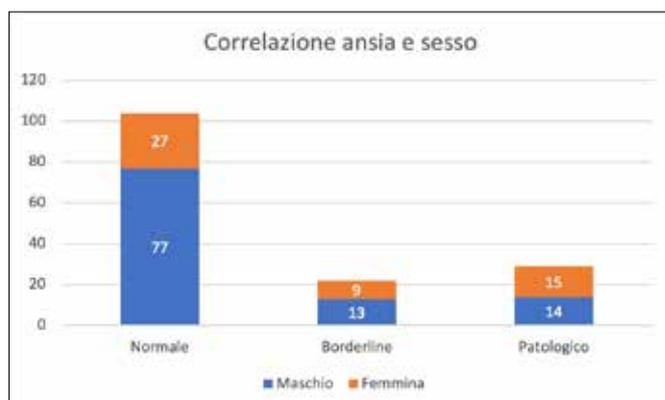


Fig. 3 - Correlazione tra ansia e sesso.

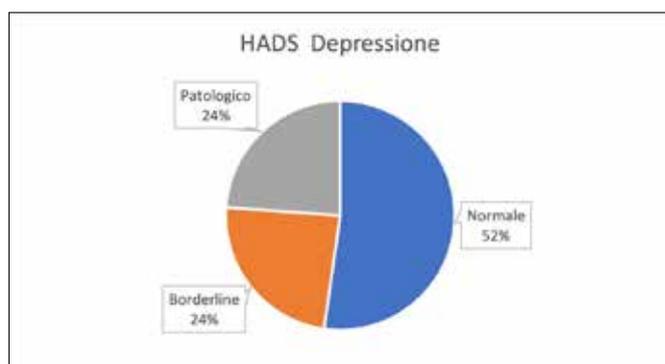


Fig. 4 - HADS – Scala Depressione.

quadro borderline di depressione e, in 37 (23,8%), un quadro di depressione patologica (Fig. 4).

Analogamente a quanto riscontrato nella scala dell'ansia, la prevalenza di depressione (patologica e borderline) è risultata significativamente maggiore nella popolazione più anziana, rappresentando il 47% dei pazienti con età compresa tra i 65 e i 79 anni e il 51% dei pazienti con età ≥ 80 anni ($p = 0,050$) (Fig. 5).

Allo stesso modo, anche nel caso della depressione, sono emerse una correlazione statisticamente significativa tra punteggio HADS e numero delle comorbidità ($p = 0,025$) e una maggiore prevalenza nel sesso femminile ($p = 0,012$) (Fig. 6).

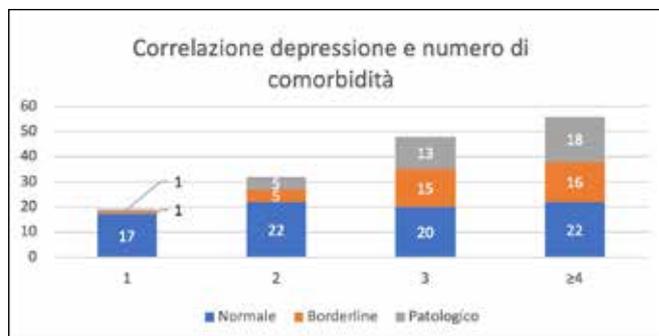


Fig. 5 - Correlazione tra depressione e numero di comorbidità.

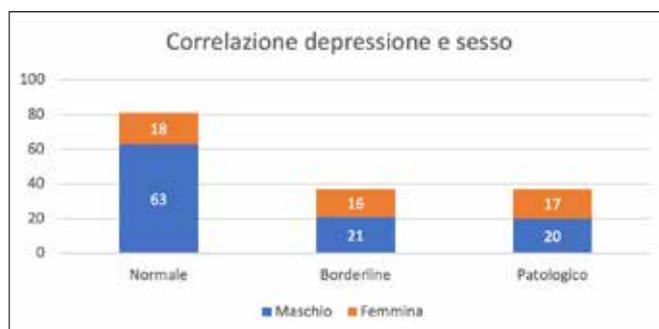


Fig. 6 - Correlazione tra depressione e sesso.

Al contrario, non sono invece state riscontrate correlazioni statisticamente significative tra il punteggio HADS scala depressione con età, stato sociale, scolarità e stadio di IRC ($p = n.s.$).

Analisi del questionario SF-12

L'analisi del questionario SF-12 ha indicato per il PCS un punteggio medio di $36,08 \pm 10,7$ e per il MCS un punteggio medio di $45,9 \pm 12,8$. (Fig. 7).

I dati di uno studio ISTAT condotto nel 2012 nella popolazione generale riportavano un valore medio di $50,03 \pm 9,49$ per il PCS e di $50,07 \pm 9,98$ per il MCS (11). Come già precedentemente descritto, su queste basi, per definire i soggetti affetti da un peggiore stato di salute fisica e/o mentale è stato arbitrariamente scelto il cut-off di 31 punti per il PCS (media $- 2$ DS del dato ISTAT) e di 30 per il MCS.

Dall'analisi dei dati, il 38,6% (60) dei pazienti è risultato avere una peggiore salute fisica (PCS) e il 16,3% (26) una peggiore salute mentale (MCS) (Fig. 8).

Differenze statisticamente significative sono state rilevate tra MCS e sesso femminile ($p = 0,05$), tra PCS e sesso

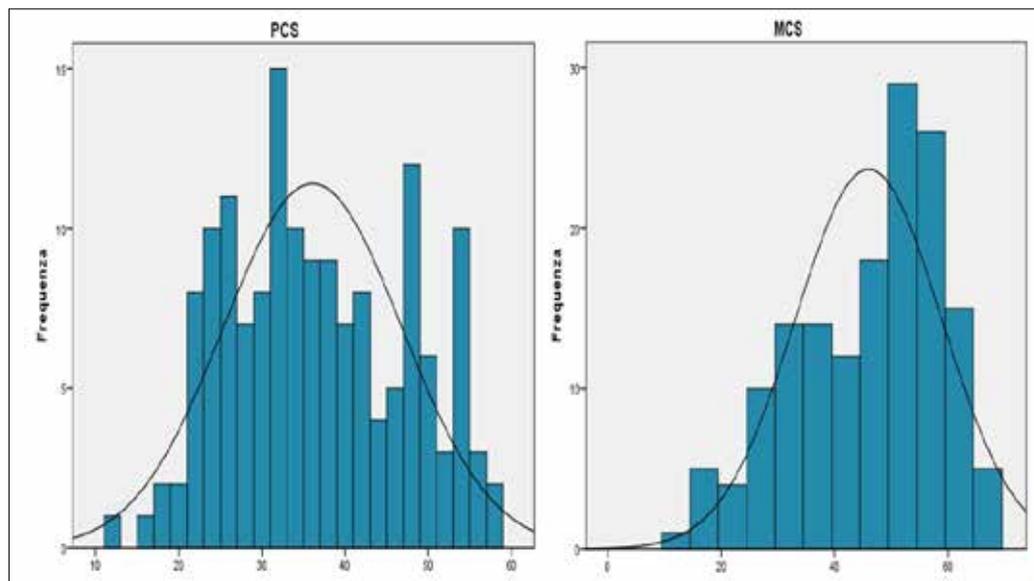


Fig. 7 - PCS, Physical Component Summary; MCS, Mental Component Summary.

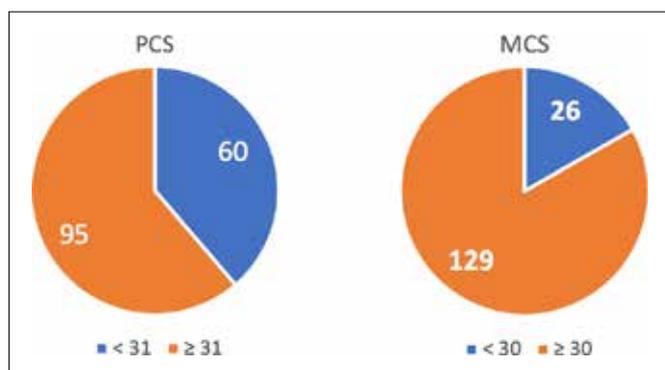


Fig. 8 - PCS < 30 e MCS < 31.

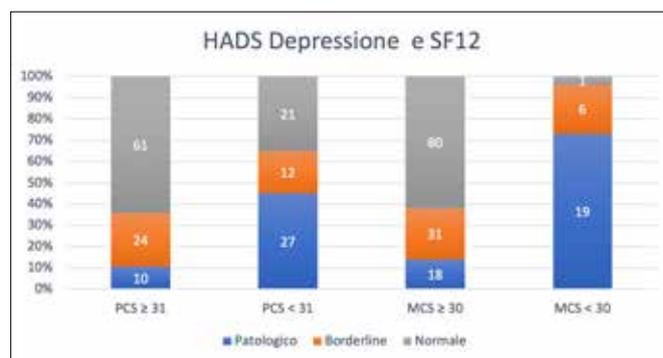


Fig. 10 - Correlazione tra HADS (scala depressione) e SF12 (PCS e MCS).

femminile ($p = 0,009$), tra MCS e numero di comorbidità ($p = 0,026$) e tra PCS e numero di comorbidità ($p = 0,05$).

Analizzando i risultati ottenuti con la HADS (ansia e depressione) e quelli ottenuti con il questionario SF-12 (PCS e MCS) si osserva una correlazione statisticamente significativa tra i due test, come riportato nella Tabella IV e nelle Figure 9 e 10.

TABELLA IV - Significatività tra hads e SF-12

		PCS < 31	MCS < 30
HADS Ansia	P	0,048	0,05
HADS Depressione	p	0,00	0,00

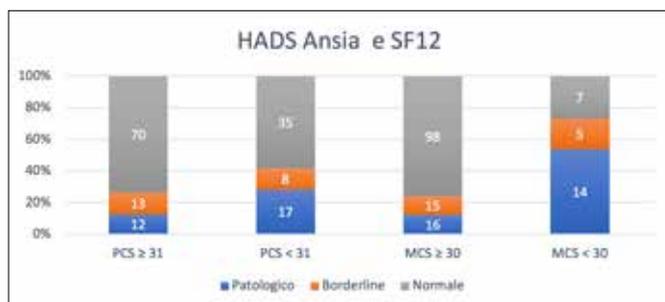


Fig. 9 - Correlazione tra HADS (scala ansia) e SF-12 (PCS e MCS).

Discussione

La malattia renale cronica (includendo le terapie dietetiche e farmacologiche) condiziona la comparsa di cambiamenti fisici e psicologici nei pazienti affetti, progressivi e duraturi. Tale situazione, spesso ancora trascurata, deve invece essere tempestivamente affrontata dall'equipe di cura fin dal momento della diagnosi, con l'obiettivo di fornire al paziente gli strumenti necessari per trovare un nuovo adattamento e un nuovo equilibrio di fronte alla malattia.

Il paziente affetto da malattia renale avanzata è infatti costretto a una revisione profonda della propria persona, assurgendo al ruolo di "malato", che non potrà guarire, ma



dovrà convivere con la propria patologia, sperando, grazie alle cure indicate, di contenerne i sintomi e di rallentarne l'evoluzione.

Il decorso della malattia renale, progressivo e variabile, porta frequentemente il paziente a una situazione di preoccupazione e di ansia per il proprio futuro, su cui grava continuamente la possibilità di un aggravamento del proprio stato clinico.

La letteratura indica un alto rischio di sviluppare una reazione depressiva che può comportare ansia, instabilità e labilità emotiva e perdita di energia vitale e motivazione, a cui conseguono una minore aderenza alla cura e una difficoltà di collaborazione con i curanti.

Affinché il processo di cura sia efficace è indispensabile che i curanti tengano in considerazione non soltanto gli aspetti clinici del paziente ma anche quelli psicologici, che individuino eventuali criticità e possano indirizzarlo, quando necessario, allo Psicologo con una precoce presa in carico.

Si tratta quindi di prevedere, nel contesto della gestione multidisciplinare di un Ambulatorio per la Malattia Renale Avanzata, un atteggiamento di attento monitoraggio della percezione soggettiva che il paziente ha del suo stato di salute, inteso non già quale semplice assenza di malattia ma, secondo la definizione dell'OMS, come "uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale".

Conclusioni

A oggi, sono disponibili pochissime informazioni in merito alle condizioni di ansia e depressione nei pazienti con malattia renale cronica. In particolare, non vi sono esperienze di validazione di percorsi diagnostici codificati per questi pazienti.

Per questo motivo, in questo lavoro abbiamo inteso valutare, in un contesto collaborativo tra lo Staff nefrologico e il Servizio di Psicologia, le potenzialità offerte dall'impiego di due questionari, quali il questionario SF-12 per la qualità di vita e la HADS per l'ansia e la depressione, sinora validati in contesti differenti. I questionari sono stati somministrati al paziente prima della visita nefrologica oppure al termine della stessa, dopo una breve introduzione esplicativa da parte dell'equipe medico-infermieristica.

I risultati dei test hanno suggerito la possibilità che condizioni di ansia e depressione incidano con sorprendente frequenza nell'ambito dei pazienti affetti da malattia renale cronica, raggiungendo rispettivamente valori intorno al 36% per quanto riguarda l'ansia e di circa il 50% per quanto riguarda la depressione.

In particolare, è emerso come entrambi i disturbi psicologici possano essere più frequenti nei pazienti più anziani, in quelli affetti da un maggior numero di comorbidità e nel sesso femminile.

Quanto suggerito dai risultati dei nostri test dovrà naturalmente essere confermato mediante più accurate valutazioni specialistiche, indispensabili per validare l'impiego di SF-12 e HADS nella popolazione da noi studiata.

Nel frattempo, riteniamo che i nostri risultati preliminari sottolineino l'importanza di mantenere alto il livello di sorveglianza sull'impatto dei disturbi psicologici sulla qualità di vita dei pazienti con insufficienza renale cronica, che possono avere ricadute determinanti sul successo del complesso percorso di cura da essi intrapreso.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Authors contribution: All Authors contributed equally to this manuscript.

Bibliografia

1. Istituto Superiore di Sanità, Società Italiana di Nefrologia, Ministero della Salute. Sistema Nazionale Linee Guida 23. Identificazione, prevenzione e gestione della Malattia Renale Cronica nell'adulto. 2012;1-112. [Online](#)
2. Agenzia Regionale per i Servizi Sanitari. Regione Piemonte. Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale nelle patologie ad elevato carico emotivo. 2013;1-83. [Online](#)
3. Campbell A, Converse P, Rodgers W. *The Quality of Life: Perceptions, Evaluations and Satisfaction*. Russell Sage Foundation; 1976.
4. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995 Nov;41(10):1403-9. [CrossRef PubMed](#)
5. Mingardi G, Apolone G. Misurare la Qualità della Vita correlata alla Salute (QdV-S) nel paziente uremico: una review dei concetti, dei metodi, degli strumenti disponibili e dei risultati. *G Ital Nefrol*. 2005;22(5):477-489. [PubMed](#)
6. Pereira RMP, Batista MA, Meira AS, Oliveira MP, Kusumota L. Quality of life of elderly people with chronic kidney disease in conservative treatment. *Rev Bras Enferm*. 2017;70(4):851-859. [CrossRef PubMed](#)
7. Bollettino Ufficiale della Regione Piemonte. D.G.R. n°88-6290 del 2 agosto 2013. [Online](#)
8. Cantekin I, Curcani M, Tan M. Determining the anxiety and depression levels of pre-dialysis patients in eastern Turkey. *Ren Fail*. 2014;36(5):678-681. [CrossRef PubMed](#)
9. Meuleman Y, Chilcot J, Dekker FW et al. Health-related quality of life trajectories during predialysis care and associated illness perceptions. *Health Psychology*. 2017;36(11): 1083-1091. [CrossRef](#)
10. Lee YJ, Kim MS, Cho S, Kim SR. Association of depression and anxiety with reduced quality of life in patients with predialysis chronic kidney disease. *Int J Clin Pract*. 2013;67(4):363-368. [CrossRef PubMed](#)
11. Apolone G, Mosconi P, Quattrocchi L, et al. Questionario sullo stato di salute SF-12 Versione italiana – Versione IRFMN aggiornata al 2005. [Online](#)



Abstracts XXXX Congresso Nazionale SIAN ITALIA

L'evoluzione professionale e la formazione: ieri, oggi e domani Rimini

9-11 Maggio 2022

ACCESSI VASCOLARI

ID-01

L'IMPLEMENTAZIONE DELL'USO DELL'ECOGRAFO NELLA GESTIONE DELLA FAV

M. Galiazzo, O. Torresin, R. Luison, S. Parisotto

Aulss 2 Marca Trevigiana Dipartimento di Medicina Clinica 1PP. OO. di Castelfranco Veneto (TV) e Montebelluna U.O.C. di Nefrologia, Distretto Asolo (TV)

Introduzione: Un accesso vascolare ben funzionante è un requisito fondamentale per un buon trattamento dialitico e per una maggiore sopravvivenza del paziente e, per tale motivo, è necessario salvaguardarlo. Conseguentemente l'uso dell'ecografia per studiare, monitorare e pungere le FAV dovrebbe diventare una skill essenziale per un infermiere che lavora nell'ambito emodialitico. Si è ravvisata quindi l'esigenza di uniformare a livello di equipe la conoscenza dell'ecografia delle FAV per rendere gli operatori autonomi nella venipuntura ecoassistita/ecoguidata al fine di:

- "studiare la FAV" e organizzare le prime venipunture;
- monitorare lo sviluppo della FAV;
- supportare le venipunture difficili;
- ridurre e studiare gli eventi avversi.

Materiali e Metodi: Ecografo, schede di valutazione della FAV.

Corso di quattro ore (durata sette mesi), parte teorica e pratica sul campo con l'ecografo seguiti da tutor formati con percorsi formativi, skill, peer learning sullo studio e monitoraggio di venipunture e FAV, schede di valutazione pre- e post-corso.

La raccolta e l'inserimento dei dati vengono riportati nella cartella informatizzata Sybilla.

Risultati: Dalle schede di autovalutazione più del 90% del personale ha raggiunto una buona autonomia nell'uso dell'ecografo, nella compilazione delle schede di valutazione e di monitoraggio delle FAV e nella revisione di un numero maggiore di fistole artero venose. Non disponendo di dati statistici pre-corso non è possibile una comparazione riguardante le complicanze derivate da venipunture errate che potrebbero aver portato a compromettere definitivamente la FAV e quindi all'inserimento di CVC.

Conclusioni: Per quanto si possa diventare "bravi" a eseguire e a interpretare un'ecografia, questa non sostituirà mai "l'Arte della venipuntura". Infatti l'ecografia è solo un supporto ad essa.

ID-08 POSTER

L'IMPORTANZA DELLA FORMAZIONE CONTINUA NELLA GESTIONE DEI CVC

A. De Marchi, G. Dainese, T. Memo, G.S. Versaci

U.O.S. Emodialisi, ASL 3 Serenissima, O.C. dell'Angelo, Mestre (VE)

Introduzione: Nonostante le raccomandazioni delle comunità scientifiche internazionali volte a ridurre l'uso, il ricorso ai CVC è in crescente aumento. Le principali problematiche cliniche correlate a questa tipologia d'accesso sono le complicanze infettive, che influiscono negativamente su ospedalizzazione, sopravvivenza e incidenza di mortalità, incrementando i costi assistenziali. La formazione, soprattutto quella sul campo, del personale infermieristico ha lo scopo quindi di incrementare e sviluppare le competenze professionali nell'ambito della gestione dei CVC nelle varie realtà che gestiscono il paziente dializzato portatore di CVC.

Materiali e Metodi:

- un report riguardante la statistica sui pazienti portatori di CVC, tipologia, relative complicanze, infezioni, terapie;
- formazione del personale tramite due tipologie di corsi di formazione sul campo;

- creazione e revisione di flow chart per la gestione dei CVC basandosi sulle Linee Guida KDOQI 2018-19;
- creazione di procedure operative per l'attacco e lo stacco del paziente portatore di CVC con 1 operatore.

Risultati:

- aumento della competenza professionale;
- uniformità e adeguatezza delle procedure in uso;
- aumento della vita media dei CVC tunnellizzati nel 2021 di un 4,2% rispetto al 2018 a fronte di un aumento percentuale di CVC tunnellizzati del 126,3%.

Conclusioni: Si evidenzia l'importanza della formazione continua nella condivisione di procedure operative per la prevenzione e il controllo della complicità infettiva.

ID-09 POSTER

IL CONFEZIONAMENTO DELLA FISTOLA ARTERO VENOSA (FAV) AI TEMPI DEL COVID: COLLABORAZIONE INTERDIPARTIMENTALE

S. Parisotto, E. Baldin, R. Squizzato, O. Torresin

Aulss 2 Marca Trevigiana, Dipartimento di Medicina Clinica P.P.OO. di Castelfranco Veneto (TV) e Montebelluna U.O.C. di Nefrologia, Distretto Asolo (TV)

Introduzione: Il confezionamento della FAV un tempo era appannaggio dell'equipe di Nefrologia/Dialisi, ma, negli anni, la tendenza alla specializzazione ha comportato il passaggio di questa competenza ad altri professionisti (chirurghi vascolari e infermieri strumentisti). Per effetto di una riorganizzazione aziendale, il venir meno di queste figure all'interno dell'ospedale di Castelfranco Veneto poteva tramutarsi in un grave vulnus per i pazienti; per questo si è scelto di riappropriarsi di tali competenze. Il progetto è "decollato" solo quando hanno iniziato a parteciparvi anche gli infermieri di dialisi. L'integrazione del personale di altri distretti ha poi consentito di proseguire l'attività anche durante la pandemia.

Materiali e Metodi: Formazione sul campo, videoconferenze, filmati, foto, schede di valutazione.

Risultati: Abbattimento delle liste d'attesa in tre distretti e diminuzione dei posizionamenti di CVC temporanei e a permanenza, pur con il "blocco delle Sale Operatorie" dovuto alla pandemia.

Conclusioni: La formazione è l'unico argine alla perdita di competenze; l'integrazione tra dialisi di diversi ospedali consente un proficuo confronto e l'attuazione dei progetti anche in carenza di personale.

ID-16

ECOGRAFIA INFERMIERISTICA: POTENZIALITÀ DELLO STRUMENTO IN EMODIALISI

C. Candio, O. Verni, S. Brintazzoli, A. Rossini, M. Ballarini, G. Morandi

Piattaforma Dialisi, AUSL Bologna, Bologna (BO)

Introduzione: In ambito dialitico le potenzialità che offre l'utilizzo dell'ecografo sono molteplici. Strumento di imaging, monitoraggio delle fistole artero venose e valutazione dello stato idrico. L'utilizzo in ambito infermieristico si concretizza in diverse possibilità: puntura eco-guidata, puntura eco-assistita e sorveglianza attraverso il monitoraggio della fistola.

Materiali e Metodi: Nei tre centri dialisi dove è presente l'ecografo, sono stati individuati dei referenti infermieristici, che, in collaborazione tra di loro, hanno creato un gruppo di lavoro. Il gruppo di lavoro si è suddiviso in tre sottogruppi, per approfondire i campi di utilizzo dello strumento. È stata fatta una ricerca bibliografica e si è poi deciso di approfondire maggiormente l'ambito del monitoraggio della fistola.

Risultati: Nel Centro Dialisi Bellaria si è dato inizio a un monitoraggio strutturato con utilizzo di un database per la raccolta dati. L'ecografia infermieristica si inserisce come attività dal 2018 prevedendo il seguente impiego: il mapping



post-chirurgico, l'osservazione a intervalli regolari fino a completa maturazione della FAV, la mappatura all'accoglienza di un utente in fase di trasferimento, la valutazione di FAV con problematiche al monitoraggio di primo livello, l'elezione di siti destinati alla puntura a occhio, la venipuntura ecoguidata o eco-assistita, il monitoraggio di eventuali stravasi ematici e la rilevazione di materiale ipocogeno o iperecogeno all'interno del lume del vaso. Il monitoraggio effettuato su 90 persone ha permesso di individuare, gestire e sorvegliare problematiche di varie tipologie su 38 FAV, ottimizzando gli outcome clinico-assistenziali riguardo alla salvaguardia dell'accesso vascolare.

Conclusioni: Le competenze di mappatura e monitoraggio dell'accesso vascolare sono indispensabili al processo assistenziale. Attraverso una formazione strutturata promuoviamo l'utilizzo del database, l'inserimento della mappatura pre-operatoria e la misurazione della portata ematica. Inoltre l'utilizzo dell'ecografo è un supporto valido nella procedura di puntura FAV.

ID-20

LA SORVEGLIANZA DELLA FAV SUL TERRITORIO: UN WORKFLOW PER LA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO PRECOCI DELLE COMPLICANZE

L. Marraro¹, S. Florida¹, C. Borgia^{1,3}, M. Correnti¹, M. Mollica¹, S. Perna¹, S. Rama¹, C. Lo Presti^{2,3}, A. Malignaggi^{2,3}, G. Messina², A. Vita², A. Vittorio²

¹Servizio Nefrodialitico Tike, Unità Operativa di Siracusa (SR)

²Ambulatorio di Emodialisi Floridiano, Florida (SR)

³Servizio Nefrodialitico Tike, Unità Operativa di Palazzolo Acreide (SR)

Introduzione: Il monitoraggio e la sorveglianza dell'accesso vascolare sono parte integrante della cura del paziente in emodialisi.

Nei nostri tre centri di emodialisi convenzionati con il SSN abbiamo implementato un percorso di diagnosi precoce e cura delle complicanze maggiori della fistola artero venosa (FAV) grazie al quale viene perseguito il fondamentale obiettivo strategico dell'integrazione ospedale-territorio.

Materiali e Metodi: Nei nostri ambulatori, fino al primo semestre del 2020, la funzionalità della FAV veniva monitorata attraverso l'esame obiettivo, la registrazione delle pressioni dinamiche e la misurazione periodica del ricircolo e del Kt/V.

Dal secondo semestre del 2020, a tali strumenti abbiamo aggiunto il Qb Stress Test e il calcolo della portata a linee invertite; analizzando il trend di questi indicatori, nonché del Kt/V, e segnalando su scheda sorveglianza sia eventuali difficoltà a raggiungere il Qb prescritto che la presenza di pressioni dinamiche elevate, sono stati individuati pazienti che necessitavano di una consulenza specialistica.

Ci siamo avvalsi della collaborazione di un nefrologo ecografista esterno per l'effettuazione *in house* di ecocolor Doppler della FAV; su sua eventuale segnalazione abbiamo inviato i pazienti a visita ambulatoriale presso l'Ospedale di Modica (RG), dove ogni utente con compromissione dell'accesso vascolare è stato inserito in lista ricoveri per PTA/creazione di nuova FAV. Lo specialista, inoltre, si è servito dell'ecografo anche per darci indicazioni, caso per caso, su siti alternativi di venipuntura che permettono flussi ottimali e/o evitano il ricircolo.

Risultati: Le sedute dialitiche con FAV di giugno 2020 presentavano il 67% di Kt/V di valore maggiore o uguale a 1,2; nel mese di giugno 2021 a raggiungere lo stesso target era il 90% delle sedute.

Il ricircolo delle FAV in trattamento era minore di 1 nel 58% dei casi a giugno 2020, mentre esattamente un anno dopo veniva riscontrato lo stesso risultato nell'83% degli accessi.

In tutti i pazienti in cui l'efficienza dialitica ottimale non era raggiungibile è avvenuto un aumento del Kt/V maggiore del 25%, e ciò è accaduto grazie a un intervento chirurgico nel 75% dei casi e per merito delle indicazioni post-consulenza ecografica nel restante 25%.

Conclusioni: Gli ambulatori che prestano servizio sul territorio hanno esigenze e possibilità differenti rispetto alle unità operative ospedaliere. Un flusso di lavoro ben strutturato permette di agire precocemente al fine di garantire la longevità dell'accesso e il raggiungimento di una dose dialitica adeguata.

NUTRIZIONE

ID-17

LE ABITUDINI ALIMENTARI DEI PAZIENTI IN EMODIALISI: ANALISI DELLE CRITICITÀ E POSSIBILI INDICAZIONI PER UNA DIETA PERSONALIZZATA

E. Livrieri, G. Soragna, D. Curci, E. Bruno, V. Dimonte, C. Vitale
Nefrologia e Dialisi, AO Ospedale Mauriziano, Torino (TO)

Introduzione: Una corretta alimentazione nei pazienti sottoposti a emodialisi è fondamentale per mantenere un adeguato stato nutrizionale, per garantire una buona riuscita del trattamento dialitico e per prevenire eventuali complicanze. Lo scopo è investigare sulle abitudini alimentari dei pazienti sottoposti a emodialisi, valutare quali siano le loro maggiori difficoltà nel seguire lo schema nutrizionale indicato e arrivare a una personalizzazione della dieta adeguandola alle abitudini del singolo.

Materiali e Metodi: Un gruppo di pazienti sottoposti a emodialisi presso il reparto di Nefrologia e Dialisi dell'A.O. Mauriziano di Torino, è stato intervistato riguardo alle proprie abitudini alimentari utilizzando un questionario semi strutturato prodotto per tale indagine.

Risultati: Dall'analisi dei dati emerge come i pazienti dializzati saltino dei pasti (54%) e non occasionalmente (il 99% di chi salta i pasti dichiara di farlo spesso o molto spesso). Il pasto saltato maggiormente è la colazione ($p = 0,05$). Le maggiori criticità legate ad alimentazione e turno di dialisi sono state rilevate in quello pomeridiano in cui frequentemente le persone riferiscono di non pranzare ($p = 0,04$). Le restrizioni alimentari rappresentano per più della metà dei pazienti fonte di stress (50,9%).

Conclusioni: I pazienti intervistati mostrano confusione e insicurezza riguardo all'alimentazione. Contestualmente, l'organizzazione legata agli orari della seduta dialitica rappresenta spesso per loro un problema per un corretto apporto nutrizionale. Una chiara informazione sui vantaggi di un corretto regime alimentare è necessaria e in questo il ruolo educativo dell'infermiere è fondamentale. Una riflessione sulle modalità organizzative dei turni dialitici risulta necessaria così come è necessaria la valutazione su come nutrire il paziente durante la dialisi.

DIALISI PERITONEALE PEDIATRICA

ID-03

APPLICAZIONE DELLA TELEMEDICINA ALLA DIALISI PERITONEALE PEDIATRICA

B. Pucci, F. Torniai, S. Conti, V. Mennella, F. Becherucci, P. Romagnani
AO Meyer, Firenze (FI)

Introduzione: La dialisi peritoneale automatizzata (APD) è una terapia dialitica domiciliare che offre molti vantaggi specialmente in campo pediatrico.

Il presente lavoro si propone di analizzare e di elaborare le evidenze del contributo della tecnologia di telemedicina Sharesource Claria (S.C.) alla dialisi peritoneale pediatrica; in particolare, il lavoro ha lo scopo di valutare il miglioramento della compliance dei pazienti (pz) e dei caregiver (cg) in rapporto con il trattamento dialitico e con il piano terapeutico complessivo, analizzando sia il livello di soddisfazione del bambino e della famiglia sia gli indici clinico-laboratoristici.

Materiali e Metodi: Revisione della letteratura scientifica nelle principali banche dati (PubMed, Cinhal) con particolare attenzione a pubblicazioni sulla tecnica dell'APD standard e sull'utilizzo della telemedicina in APD; analisi dei dati ottenuti da: sistema di S.C., monitoraggio da remoto, monitoraggio con scheda di memoria mensile finora in uso e rilevazione cartacea giornaliera con consegna mensile finora in uso; raccolta di dati clinico-laboratoristici; colloquio con i pz e i cg.

Risultati: La nostra ricerca ha messo in evidenza le barriere della dialisi peritoneale che possiamo suddividere in 4 punti principali:

- psicologiche: rifiuto dei genitori o del paziente all'autocura, paura, depressione;
- cognitive: incapacità dei cg di perseverare nell'esecuzione della terapia;
- fisiche: difficoltà di gestione del bambino, condizioni critiche che richiedono un follow-up intenso;
- sociali: distanza dal centro in quanto unico punto di riferimento in Toscana in ambito pediatrico, differenze culturali e di lingua.

Abbiamo rilevato che il ricorso alla telemedicina associato al supporto infermieristico H24 produce sicuramente una maggiore aderenza alla terapia da ogni punto di vista: dietetico, dialitico, farmacologico e gestione dei liquidi.

Conclusioni: L'analisi da noi effettuata ha evidenziato risultati più che positivi nell'applicazione della tecnologia S.C., anche se, essendo di recente introduzione, ha a sostegno pochi studi e pochi numeri per attribuirle una rilevanza statistica. Abbiamo rilevato i seguenti benefici:

- rilevazione precoce delle problematiche cliniche, monitorando in tempo reale i dati della terapia dialitica;



- possibilità di modificare tempestivamente la prescrizione dialitica in base alle necessità del momento senza lo spostamento al centro grazie anche alla reperibilità H24;
- rilevazione degli scostamenti eseguiti rispetto alla terapia prescritta e intervento immediato;
- riduzione dei costi per la diminuzione degli accessi in ospedale;
- soddisfazione del bambino e della sua famiglia perché non si sentono mai soli.

ID-07 POSTER**IL PERCORSO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE IN DIALISI PERITONEALE: REALTÀ E ORIZZONTE DELL'OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESÙ DI ROMA**

F. Connola, E. Corso, M. Tofani

Nefrologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma (RM)

Introduzione: La dialisi peritoneale è il trattamento sostitutivo di elezione per i pazienti pediatrici. L'obiettivo è quello di rendere la famiglia autonoma nella gestione della malattia e delle sue complicanze. Nel Piano Nazionale delle Cronicità, così come nelle recenti evidenze, si ripete l'interesse di sfruttare le nuove tecnologie di telemedicina, perché siano di supporto all'esperienza e alla formazione avanzata dell'infermiere nello specifico ambito pediatrico. Da qui giunge lo scopo di condividere e descrivere come si presenta il percorso educativo/assistenziale dedicato al paziente e come questo evolve in seguito all'adozione della piattaforma Sharesource offerta da Baxter.

Materiali e Metodi: L'educazione e l'assistenza dedicate alla famiglia sono garantite da un'équipe multidisciplinare, in cui l'infermiere prende posto con le proprie competenze, tenendo conto delle differenze culturali, logistiche e di comunicazione. Nel follow-up delle cure, è stato implementato un monitoraggio da remoto Sharesource che consente agli operatori sanitari la visibilità dell'andamento della terapia dialitica prescritta, di effettuare delle modifiche alla stessa e di monitorare l'aderenza terapeutica.

Risultati: Garantire l'esecuzione della terapia dialitica domiciliare in sicurezza. Ottenere l'autonomia del caregiver nella gestione del bambino e nell'utilizzo del Cycler. Realizzare un'assistenza a distanza che sia continuativa e personalizzata, garantendo un'intervento tempestivo in caso di necessità che consentirebbe di evitare ricoveri inappropriati e di riservare la degenza alle situazioni acute.

Conclusioni: Afferiscono al nostro centro 10 pazienti, di cui 7 della regione Lazio, con l'intento di portare risultati positivi e affermare questa metodica di follow-up. Il progetto futuro mira a creare un ambulatorio infermieristico di dialisi peritoneale che possa garantire un'assistenza qualificata di eccellenza.

FORMAZIONE**ID-10****CASE MANAGEMENT E PERSONA SOTTOPOSTA A TRATTAMENTO EMO-DIALITICO: SVILUPPO DI UN IMPIANTO FORMATIVO PER LA REVISIONE DELLA PRESA IN CARICO**

M. Casati, S. Cesa, D. Marchetti, C. Spada, B. Cantamessa, M.B. Stasi
ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo (BG)

Introduzione: L'ASST Papa Giovanni XXIII, sin da quando era Ospedali Riuniti di Bergamo, nel suo ruolo di struttura di alta specializzazione, ha sempre rappresentato un punto di riferimento per la presa in carico di persone affette da patologie croniche, tra cui anche l'insufficienza renale. Dal 2011, la Direzione Professioni Sanitarie e Sociali (DPSS) si è impegnata a diffondere la metodologia del case management per la presa in carico della cronicità, un investimento consolidato nel tempo che ha trovato continue conferme in letteratura e nelle norme, statali e regionali. Nel 2021, analogamente a quanto compiuto per altri ambiti aziendali, si è deciso di introdurre la metodologia del case management anche in Emodialisi e nei Centri Dialisi Assistenza Limitata (CRA), a fronte della richiesta di revisione e sviluppo da parte dei professionisti del contesto stesso.

Materiali e Metodi: È stata realizzata un percorso formativo, propedeutico all'introduzione del case management, che ha previsto una Formazione sul Campo dedicata e due Eventi Formativi Residenziali destinati a tutto il personale DPSS.

Conclusioni: Il percorso formativo, coinvolgendo una parte rappresentativa del personale di Emodialisi e CRA, è stato propedeutico a una revisione della presa in carico delle persone uremiche attraverso l'introduzione del case management prevista per l'anno 2022. I lavori proseguiranno anche nel prossimo futuro al fine di consolidare l'implementazione della nuova metodologia che sembra coniugarsi particolarmente con le caratteristiche peculiari dell'ambito.

ID-24**PRIMARY NURSING: LA PRESA IN CURA DEL PAZIENTE IN DIALISI**

R. Oriani¹, F. Mastroianni², T. Botti³, R. Fragata³

¹SITRA, Esigenze strategiche-Ricerca e progetti trasversali, U.O. Dialisi Saint Vincent, Donnas, Aosta

²Coordinatore Infermieristico Dialisi, U.O. Dialisi Saint Vincent, Donnas, Aosta

³Infermiere Primary Nurse, U.O. Dialisi Saint Vincent, Donnas, Aosta

Introduzione: La AUSL Valle d'Aosta ha iniziato nel 2014 un percorso formativo inerente a Primary Nursing (PN), in collaborazione con il CESPI (Centro Studi Professioni Sanitarie) coinvolgendo 563 professionisti dell'assistenza operanti presso l'area ospedaliera. L'obiettivo del progetto era l'implementazione del nuovo modello assistenziale in tutta l'area ospedaliera. Dal 2017 il modello è stato implementato in tutte le realtà ospedaliere, tra cui la dialisi. Seppur con qualche difficoltà iniziale, i professionisti infermieri hanno saputo applicare il modello con responsabilità ed autonomia, migliorando la presa in cura del paziente.

Materiali e metodi: Dal 2020 si è proceduto ad assegnare i singoli pazienti al PN, misurando la complessità assistenziale attraverso il Metodo Assistenziale Professionalizzante (MAP). Il MAP pone l'attenzione sul paziente e sulle variabili cliniche che incidono sulla complessità assistenziale (CA), classificando i bisogni della persona in analisi con le condizioni cliniche, le risorse individuali, l'ambiente per giungere ad un massimo grado di autonomia possibile. Tale strumento analizza il carico assistenziale che suddivide i pazienti in base alla loro complessità assistenziale (bassa, medio-bassa, medio-alta, alta). La complessità dell'individuo è articolata in tre principali dimensioni: stabilità clinica, responsabilità e indipendenza. Il MAP riesce a individuare le condizioni di salute dell'assistito, i bisogni assistenziali, gli interventi appropriati, le azioni proprie degli infermieri e quelle attribuibili ad altri operatori, il grado di integrazione professionale, il grado di coinvolgimento del caregiver. Si è proceduto a elaborare due strumenti Excel:

- una scheda di assegnazione casi;
- una scheda di programma di gestione del carico intradialitico.

Risultati: il primo strumento (scheda di assegnazione casi) ha permesso di migliorare la visibilità delle assegnazioni identificando il PN: ciò ha garantito un miglior flusso informativo tra medico e PN, tra infermiere associato e PN e viceversa. Inoltre, il coordinatore infermieristico ha giornalmente una visione di chi è deputato alla presa di decisioni rispetto al singolo caso, considerando la CA rilevata. A ciascun infermiere sono stati assegnati in media 4-5 casi, considerando la competenza consolidata degli infermieri che operano in dialisi. Un infermiere, neofornato, ha la responsabilità di un unico paziente con CA 0,75 e quindi bassa. Inoltre, è stato rilevato che, a seguito della corretta assegnazione dei casi al PN, per l'80% dei pazienti si sono ridotti ricoveri nelle strutture di nefrologia per complicanze correlate alla dialisi. Il secondo strumento (scheda di programma di gestione del carico intradialitico) permette di gestire il carico di complessità durante la seduta dialitica: il giorno antecedente la seduta viene organizzata la sala dialisi, considerando la CA del paziente, al fine di avere un'adeguata presa in cura durante il turno sia per il PN che per l'associato.

Conclusioni: In dialisi il binomio paziente-infermiere è indispensabile in quanto la cronicità della malattia nonché la "frequentazione" del servizio da parte dell'utente, determina una conoscenza e una relazione di cura a 360°. Il PN è un modello che ben si adatta a tale contesto, in quanto la relazione è il punto di partenza e di continuità del legame infermiere-paziente. La definizione della complessità assistenziale aiuta a rendere oggettivo il carico di lavoro e la responsabilità di ciascun operatore e quindi anche a migliorare la relazione nell'équipe chiarendo i ruoli.

ID-15**TARGETING ZERO NELLE CRBSI: QUANTO INCIDE LA VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA FORMATIVA?**

M. Sgreccia, S. Salvatori, E. Ticchi, N. Martiradonna, V. Fedeli
Centro Dialisi Rimini – AUSL Romagna – Rimini (RN)



Introduzione: L'utilizzo dei cateteri venosi centrali (CVC) per il trattamento emodialitico è in costante aumento. Le infezioni rappresentano una tra le maggiori complicanze che mettono a rischio la sopravvivenza del paziente. Nel Centro Dialisi di Rimini la prevalenza al 31/12/2021 dei portatori di CVC permanente era pari al 36%. Nel 2021, in concomitanza con un elevato turnover del personale infermieristico e con la modifica del kit di gestione dei CVC, l'incidenza delle infezioni catetere-correlate (CRBSI) è cresciuta improvvisamente nell'arco dell'ultimo trimestre.

Lo scopo è valutare l'aderenza degli infermieri alle Linee Guida per la corretta gestione dei CVC e ridurre l'incidenza delle CRBSI.

Materiali e Metodi: È stata eseguita una revisione della procedura di gestione dei CVC aggiornata alle più recenti Linee Guida, adattandola al materiale a disposizione; è stato offerto un evento formativo a tutta l'equipe infermieristica durante il quale sono state messe a disposizione delle skill station. Per la valutazione dell'efficacia formativa è stata predisposta una scheda osservazionale che raggruppa le azioni in 5 momenti essenziali della procedura, prendendo come esempio la scheda di raccolta dati igiene mani OMS. Durante il turno di servizio, alcuni osservatori hanno valutato l'aderenza alla procedura nel momento dell'attacco, del distacco e della medicazione.

Risultati: Sono state compiute 388 osservazioni, con un'aderenza totale pari all'81,94%.

Conclusioni: La formazione è funzionale alla modifica dell'outcome (targeting 0) se viene valutata l'efficacia, consentendo il miglioramento attraverso il confronto tra professionisti.

ID-06

RUOLO DEL TRAINING NELL'INCIDENZA DELLE PERITONITI IN DIALISI PERITONEALE

M. Pirocchi, S. Di Girolamo

U.O.C. Nefrologia e Dialisi, P.O. "G. Mazzini", ASL Teramo, Teramo (TE)

Introduzione: Lo studio è nato partendo dall'ipotesi che l'esperienza del personale infermieristico dedicato al training del paziente alla dialisi peritoneale possa influenzare l'incidenza delle peritoniti.

È stata effettuata un'analisi retrospettiva dell'incidenza di peritoniti nei pazienti trattati con Dialisi Peritoneale nel Centro Dialisi di Teramo nel periodo che va da gennaio 2011 a dicembre 2020.

Un basso tasso di peritoniti è considerato un indicatore di qualità delle cure offerte dal Centro, basandosi sull'ipotesi che un buon training sia in grado di formare pazienti che non commettono errori tali da determinare l'insorgenza dell'infezione.

Gli scopi sono:

- analizzare il ruolo educativo dell'infermiere all'interno del processo di training in dialisi peritoneale;
- analizzare se l'esperienza del personale infermieristico possa influire sull'incidenza delle peritoniti.

Materiali e Metodi: I dati relativi agli episodi di peritonite nel periodo osservato sono stati recuperati dalla Cartella Informatizzata SINED®, in uso nel Centro Dialisi di Teramo dal 2011. L'indagine statistica è stata effettuata mediante il Software R e il package ASBIO per l'analisi della varianza a una via sui 3 campioni, mediante l'uso del test non parametrico di Kruskal-Wallis.

Conclusioni: Lo studio, che ha preso in considerazione l'attività infermieristica rivolta a 98 pazienti, ci porta a concludere che l'esperienza del personale infermieristico ha un ruolo positivo sull'incidenza delle peritoniti solo quando sono avanzate, ma rimane pressoché sovrapponibile se il training è condotto da un'infermiera con moderata e/o bassa esperienza poiché non modifica direttamente l'incidenza delle peritoniti.

MISCELLANEA

ID-14 POSTER

TAPING NEUROMUSCOLARE

M. Ippolito, C. Aldrigo, P. Di Giovanni

ASST Santi Paolo e Carlo, Milano (MI)

Introduzione: Il taping neuromuscolare (NMT) è una terapia biomeccanica che si basa sull'applicazione di particolari nastri ("tape") che formano pliche cutanee che, grazie al movimento corporeo, facilitano il drenaggio linfatico, favoriscono la vascolarizzazione e riducono il dolore. L'uso del NMT offre un approccio innovativo e non farmacologico.

Materiali e Metodi: Nell'ambulatorio delle fistole artero venose (FAV) da due anni si è sperimentata l'applicazione del "tape" per la riduzione dell'edema post-confezionamento o la revisione della FAV e per ridurre la presenza di ematomi da stravasamento da venipuntura. Un'infermiera formata, in accordo con i chirurghi vascolari, valuta la condizione dell'arto interessato, rileva le circonferenze contrassegnando con penna dermatografica i punti di repere e valuta la riduzione della mobilità e il dolore. Vengono quindi scattate delle foto e applicati i nastri.

Risultati: Il trattamento è durato dai 3 ai 20 giorni, con rilevazioni delle misure e sostituzione dei "tape", se necessario. Soggettivamente il paziente avverte da subito "un senso di leggerezza" all'arto e una riduzione della sintomatologia dolorosa. Oggettivamente si rileva in genere la riduzione dell'edema con un risultato variabile. Nel caso più eclatante abbiamo osservato la riduzione di 3,5 cm in un arto dopo revisione della FAV avvenuta tre giorni prima.

Conclusioni: L'utilizzo di questa tecnica ha evidenziato un'ottima risposta nella riduzione dell'edema e degli ematomi e nel controllo del dolore. In attesa di avere un numero più significativo di casi trattati possiamo ipotizzare che l'utilizzo dei "tape" possa entrare a far parte delle opportunità di assistenza terapeutica infermieristica. Questo apre un nuovo orizzonte di competenze trasversali del personale sanitario.

ID-21 POSTER

IL RUOLO DELL'INFERMIERE NELLA SALA OPERATORIA DI NEFROLOGIA

G. Spadaro¹, S. Adamo², A. Baglieri¹, G. Belluardo¹, R. Bongiardino¹, V. Bucchieri¹, M. Buscema¹, F. Carrubba¹, I. Caschetto¹, E. Criscione², G. Damasco², R. Denaro¹, L. Di Raimondo¹, C. Distefano², C. Di Tommasi¹, L. Galota¹, D. Gambuzza¹, M. Giavatto¹, M.G. Gurrieri², M. Fava¹, D. Gury¹, M.R. Interlandi¹, P. La Cognata², G. Mania³, A. Medica¹, G. Migliore¹, B. Mirabella¹, D. Nania³, R. Napolitano¹, R. Noto¹, C. Occhipinti¹, M. Palazzolo³, N. Pavone³, C. Piazzese¹, M. Roccasalva¹, G. Rizza¹, M. Savoca¹, S. Sgarlata², G. Statello³, R. Pitino¹, I. Sammito¹, L. Selvaggio³, G. Selvaggio¹, W. Morale²

¹UOC di Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Maggiore" Modica (RG)

²CAL di Emodialisi, Ospedale Busacca, Scicli (RG)

³CAL di Emodialisi, Ospedale Maria Paternò Arezzo, Ragusa (RG)

Introduzione: Il reperimento di un accesso vascolare ben funzionante è il requisito fondamentale per garantire il successo del trattamento dialitico. La fistola artero venosa (FAV) su vasi nativi rappresenta l'accesso di scelta per la maggiore sopravvivenza e per un ridotto rischio di complicanze a lungo termine. Il monitoraggio della maturazione, la registrazione di eventi avversi, l'intercettazione precoce delle disfunzioni e il loro trattamento rappresentano la conditio sine qua non per la longevità dell'accesso vascolare.

Materiali e Metodi: Nella nostra UOC di Nefrologia abbiamo istituito la figura professionale dell'infermiere di sala operatoria, professionista che si muove trasversalmente tra la sala dialisi e la sala operatoria di pertinenza della nefrologia. L'opera dell'infermiere di sala operatoria comincia con la sorveglianza degli accessi vascolari dei pazienti (in sinergia con il personale della sala dialisi, addestrato all'esame obiettivo e alla valutazione dell'accesso vascolare) e la registrazione di eventi sentinella (anomalie nelle pressioni dinamiche, venipunture infruttuose, stravasi, sanguinamenti prolungati, brusche variazioni sul Kt/V, ricircolo) per segnalarli al team multidisciplinare (nefrologo, radiologo interventista). Nel contesto della sala operatoria, l'infermiere addestrato assume parte attiva nell'intervento configurandosi come strumentista dedicato, fornendo il materiale chirurgico e per le angioplastiche percutanee oltre che manovrando l'amplificatore di brillantezza. A intervento concluso, si dedica alla venipuntura ecoguidata dell'accesso vascolare sottoposto a revisione.

Risultati: Nel periodo dell'osservazione, compreso tra il 01.01.2020 e il 31.12.2020, 82 pazienti (m = 56%) venivano inviati al doppler (metodica di riferimento). Il 40% presentava stenosi dell'inflow che condizionava la portata, il 47% trombosi dell'outflow e il 13% stenosi di un vaso centrale. Per tale motivo, per l'11% dei pazienti era necessaria la prossimalizzazione dell'anastomosi, per il 49% dei pazienti era necessaria la procedura di angioplastica percutanea in modalità ecoassistita e il 20% dei pazienti, infine, veniva riferito al radiologo interventista per fistolografia e correzione mediante PTA della stenosi dei vasi centrali. Il restante 20% è stato avviato a un monitoraggio attivo mediante ecodoppler.

Conclusioni: La sinergia delle competenze, vale a dire quelle dell'infermiere di sala, del nefrologo e del radiologo interventista, permette l'azione repentina sull'accesso vascolare e il risparmio del patrimonio vascolare. Nei casi osservati, l'intervento precoce su segnalazione degli infermieri di sala ha permesso il mantenimento dei siti di venipuntura.



ID-23

IL TRIAGE TELEMATICO DELL'ACCESSO VASCOLARE NELL'ERA DELLA TRANSIZIONE DIGITALE

G. Spadaro¹, S. Adamo², A. Baglieri¹, G. Belluardo¹, R. Bongiardina³, V. Bucchieri¹, M. Buscema², F. Carrubba¹, I. Caschetto¹, E. Criscione², G. Damasco², R. Denaro¹, L. Di Raimondo¹, C. Distefano², C. Di Tommasi¹, L. Galota¹, D. Gambuzza¹, M. Giavatto¹, M.G. Gurrieri³, M. Fava¹, D. Gury¹, M.R. Interlandi¹, P. La Cognata², G. Mania³, A. Medica¹, G. Migliore¹, B. Mirabella¹, D. Nania², R. Napolitano¹, R. Noto¹, C. Occhipinti¹, M. Palazzolo³, N. Pavone³, C. Piazzese¹, M. Roccasalva¹, G. Rizza¹, M. Savoca¹, S. Sgarlata², G. Statello³, R. Pitino¹, I. Sammito¹, L. Selvaggio³, G. Selvaggio¹, C. Zoretta¹, W. Morale¹

¹UOC di Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Maggiore" Modica (RG)

²CAL di Emodialisi, Ospedale Busacca, Scicli (RG)

³CAL di Emodialisi, Ospedale Maria Paternò Arezzo, Ragusa (RG)

Introduzione: Il primo step della sorveglianza dell'accesso vascolare appena confezionato risiede nel monitoraggio dell'iter maturativo che porta alla venipuntura.

Gli step successivi, invece, prevedono la ricerca di eventuali complicanze (che possono generare stenosi o trombosi) in grado di alterare la funzionalità dell'accesso, scadendo in dialisi dalla scarsa performance. La finalità della sorveglianza risiede nella possibilità di un intervento tempestivo così da recuperare l'accesso e da risparmiare il patrimonio vascolare (già esiguo) del paziente.

Materiali e Metodi: Al fine di garantire l'intercettazione tempestiva delle complicanze legate al malfunzionamento delle FAV, abbiamo fornito i centri di emodialisi convenzionati del territorio di un algoritmo per item volto alla stratificazione delle problematiche dell'accesso vascolare al fine di "triaggiare" i pazienti da sottoporre a eventuale revisione (intervento chirurgico o angioplastica in modalità radio interventistica). I medici del territorio hanno inviato tale algoritmo in PDF, scansionato, al nostro centro via email.

Risultati: Nel corso dei due anni di pandemia ci siamo limitati a far compilare l'algoritmo al medico del centro dialisi decentrato per ciascun paziente. Ad ogni item presente nell'algoritmo abbiamo attribuito uno score sulla base della pungibilità, del ricircolo e dell'andamento delle pressioni dinamiche e assegnato un codice colore a seconda dell'urgenza del trattamento.

Siamo in fase di transizione da un form in formato PDF verso un programma telematico di triage. Ciascun centro, collegandosi a un URL in dotazione all'azienda, sarà in grado di segnalare la disfunzionalità dell'accesso vascolare già all'esordio dei sintomi, così da garantire l'intervento tempestivo ed evitare la perdita del patrimonio vascolare.

Conclusioni: Lo scopo del nostro progetto risiede nello screening della popolazione dializzata, definendo un profilo che funga da "carta di identità" dell'accesso vascolare per lo scambio di dati tra il paziente, il centro convenzionato del territorio e il nostro centro. Inoltre abbiamo a individuare e, quindi, a potenziare i percorsi volti alla sorveglianza dell'accesso vascolare, al fine di intercettare e trattare precocemente le lesioni in grado di produrre il fallimento funzionale dell'accesso vascolare del paziente.

Il ruolo del medico nella visione sanitaria olistica della salute

Aurora Pianigiani¹, Francesco Romizi²

¹Esperta di comunicazione, ufficio stampa ISDE - Italy

²Giornalista scientifico, responsabile comunicazione ISDE - Italy

The doctor's role in the holistic vision of health

Instability in the more recent years has made us more aware of how interconnected climate issues and human health are. We can no longer ignore the development of a holistic vision of health, based on the integration and collaboration of multiple disciplines, in order to protect the health of people, animals and the ecosystem. If it is essential to foster prevention and treatment - and consequently health - what the role of the doctor will be must still be defined. The authors interviewed two doctors from different generations, at first sight distant, but in close proximity with their views and belief that, if we are all responsible for the environment, perhaps doctors are even more called to action.

Keywords: Climate crisis, Environment, One health, Prevention

Questi ultimi anni di instabilità ci hanno reso ancora più coscienti di quanto la crisi climatica e la nostra salute siano interconnesse. Non si può quindi prescindere dallo sviluppo di una visione sanitaria olistica, basata sull'integrazione e sulla collaborazione di più discipline, al fine di tutelare la salute delle persone, degli animali e del nostro ecosistema.

Se è fondamentale educare alla cura, alla prevenzione e di conseguenza alla salute, **qual è il ruolo del medico in questa nuova visione?**

L'abbiamo chiesto a due medici che appartengono a due diverse generazioni, a prima vista distanti, ma uniti dalla stessa consapevolezza e dall'idea che, se tutti siamo responsabili per l'ambiente, forse i medici lo sono ancora di più.



*La dottoressa **Stefania Borgo** si è laureata in Medicina e Chirurgia presso l'Università "La Sapienza" di Roma, specializzata in Neurologia e Psichiatria ed esperta di Tossicologia Clinica. Già docente di Promozione della salute e di Psichiatria presso l'Università "La Sapienza" di Roma, è attualmente Direttore Scientifico del Centro per la Ricerca in Psicoterapia (C.R.P.), Direttore della Scuola di specializzazione di Terapia cognitivo-comportamentale e Intervento psico-sociale e Direttore della rivista telematica Psychomed. Stefania Borgo è **componente della giunta nazionale di ISDE Italia (Associazione Medici per l'Ambiente).***

*Il dottor **Salvatore Mazzeo (ORCID)** ha conseguito la laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università San Raffaele di Milano e la specializzazione in Neurologia presso l'Università di Firenze. Ha lavorato in precedenza nel reparto di Neurologia dell'Ospedale San Raffaele ed è attualmente Dottorando di ricerca in Neuroscienze. È membro del Coordinamento dell'associazione "Chi si cura di te?" e referente nazionale della campagna "Doctors4Future", la quale promuove l'impegno da parte dei professionisti della salute nell'affermazione di un modello basato sulla salute e sulla cura delle persone e dell'ambiente.*



Received: May 26, 2022

Accepted: May 26, 2022

Published online: June 14, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Francesco Romizi
Via Erbosa, 31
52100 Arezzo - Italy
romizifrancesco@gmail.com

Da quanti anni svolge questa professione? Quali sono i cambiamenti che sta notando rispetto al passato?

SB: Mi sono laureata nel 1972, da cinquanta anni sono medico, specializzata in Neurologia e Psichiatria dal 1975 e Psicoterapeuta fin dall'istituzione dell'albo. Quindi, di cambiamenti ne ho visti molti, inizialmente positivi, come per esempio il Servizio Sanitario Nazionale. La Psichiatria



sociale ha portato alla chiusura dei manicomi e a una maggiore attenzione verso i contesti comunitari e l'ambiente. Sono nate le associazioni ambientaliste e, in ambito medico, è stata fondata l'Associazione Medici per l'Ambiente, ISDE Italia (1). Poi, gradualmente, il clima sociale è cambiato a seguito dei grandi mutamenti intervenuti: il mondo si è allargato e il potere dei cittadini è diminuito, le conoscenze scientifiche sono aumentate e il ruolo del medico si è ristretto, la medicina è divenuta più tecnologica e meno umana, più aggressiva e quindi più difensiva. Gli interessi economici orientano le scelte: la prevenzione primaria, più costosa e meno redditizia, cede il passo a quella farmacologica. Mentre questo è per l'umanità uno dei migliori periodi della storia, prevalgono il pessimismo e la consapevolezza di una catastrofe ambientale incombente. Tuttavia, mentre se ne continua a parlare, la pressione antropica sugli ecosistemi continua ad aumentare.

SM: Sono medico dal 2015, specializzando in Neurologia dal 2016 e dal 2020 lavoro come neurologo nell'ambito di un dottorato di ricerca in Neuroscienze e come neurologo riabilitatore delle gravi cerebrolesioni acquisite. Nonostante non abbia una lunga esperienza di lavoro credo, purtroppo, di aver visto ben pochi cambiamenti per quanto riguarda l'attenzione alla persona e all'ambiente, sia dal punto di vista dei professionisti che da parte delle autorità. C'è ancora tanto da fare perché tutta la medicina e, più in generale, tutto il servizio sanitario guardino alla persona inserita in un contesto sociale e ambientale.

Cosa ama di più del suo lavoro e che suggerimenti darebbe ai giovani che si affacciano per la prima volta a questo mestiere?

SB: L'aspetto umano, l'interesse per le persone e le loro storie di vita, che raccontano anche il mondo in cui viviamo. L'entusiasmo e l'interesse trasformano un mestiere in un'attività che dà molto e permettono anche di compensare la sofferenza con cui il medico spesso entra in contatto.

SM: La possibilità di trasformare la cura dei pazienti di oggi in miglioramento dell'assistenza per i pazienti di domani, sia attraverso la ricerca che attraverso l'esperienza. Vedere come le acquisizioni della ricerca si trasformano man mano in pratica clinica permette di toccare con mano il progresso scientifico e, soprattutto, di comprenderne l'importanza.

Siete attivi in associazioni importanti dedicate proprio alla tutela della salute, con approcci diversi.

SB, lei è componente della giunta nazionale di ISDE Italia, come è nata l'associazione e di cosa si occupa?

SB: L'ISDE Italia è nata alla fine degli anni '80, quando l'interesse per l'ambiente veniva in primo piano. Allora un gruppo di medici, tra cui c'ero anche io, decise di fondare un'associazione che allo stesso tempo fosse scientifica e ambientalista, per coniugare le conoscenze mediche e ambientali in una visione ecologica, cioè unitaria. L'anno successivo l'associazione si è allargata a livello internazionale dando luogo all'International Association of Doctors for the Environment (2), che collabora con numerosi enti governativi.

SM, lei è responsabile di Doctors4Future (3), come è nata l'associazione e di cosa si occupa?

SM: Doctors4Future è una delle campagne portate avanti dall'associazione "Chi si cura di te?", nata per offrire uno spazio e una rete ai giovani professionisti della salute per tutelare i propri diritti e difendere il diritto alla salute della popolazione. Abbiamo iniziato a impegnarci per la giustizia climatica perché crediamo che il medico debba mirare a salvaguardare la salute di tutti, in ogni parte del mondo. La crisi climatica non minaccia tutti allo stesso modo, ma già ora le popolazioni più povere ne subiscono le conseguenze e continueranno a pagare le spese di scelte che hanno, invece, arricchito una minoranza della popolazione mondiale. Non stiamo affrontando insieme una catastrofe imprevedibile e inarrestabile, ma stiamo lasciando che una parte della popolazione subisca l'innalzamento degli oceani, gli eventi climatici, la siccità, e gli effetti dell'esposizione ad agenti inquinanti. Questo non è un comportamento da medico. Ed è per questo che abbiamo deciso di essere Doctors4Future.

La salute degli individui e quella ambientale sono legate in modo imprescindibile, anche in un'ottica di possibile prevenzione delle malattie. Pensa che adesso si presti più attenzione alla prevenzione? E quanto può essere funzionale quest'ultima per le cure?

SB: Questo è esattamente l'assunto di una visione ecologica: l'interdipendenza degli esseri viventi all'interno di un ecosistema.

È difficile mantenere uno stato di salute in un ambiente malato, sia in senso fisico che sociale. La prevenzione primaria (dalla conservazione degli equilibri ambientali al contrasto dell'inquinamento e delle disuguaglianze sociali) si è dimostrata la strategia migliore per la salute delle comunità e anche quella più vantaggiosa sul piano economico. Ma questa visione stenta ad affermarsi, anche perché spesso a guadagnare sono alcuni e a pagare sono altri.

SM: Non abbastanza. Soprattutto la prevenzione non viene ancora intesa in termini di comunità, ma solo individuali. Per esempio, si conoscono ampiamente i benefici dell'astensione dal fumo e dell'utilizzo della bicicletta sul benessere

dell'individuo, ma non vengono abbastanza sponsorizzati gli effetti benefici sulla comunità. O anche l'utilizzo e, soprattutto, il potenziamento dei mezzi pubblici dovrebbero essere visti come fattori protettivi verso le patologie legate all'inquinamento e al cambiamento climatico. Invece, lo scarso impegno che la politica riserva ai temi ambientali dimostra quanto sia povera la consapevolezza del rapporto tra singolo e comunità: non c'è benessere individuale senza benessere sociale e viceversa.

I cittadini e le istituzioni, anche a seguito della crisi climatica ed energetica aggravata dal recente conflitto in Ucraina, stanno acquisendo maggiore consapevolezza su queste tematiche. Quale crede che sia il ruolo dei medici in questo panorama?

SB: La crisi climatica e le scelte energetiche, legate a un modello di sviluppo difficilmente sostenibile, hanno profonde implicazioni per la salute umana. Non sorprende quindi che i medici, per comprendere e contrastare molte patologie, debbano allargare l'ottica di studio e di intervento dalla prevenzione/cura del singolo alla salvaguardia della comunità e dell'ambiente in cui vive.

SM: Il medico, per le proprie conoscenze ma anche per il ruolo che svolge in termini di lavoratore della salute, dovrebbe essere coinvolto in prima persona nella difesa dell'ambiente e nella giustizia climatica. Essere medico e non interessarsi a ciò che succede nel mondo e non provare a correggere ciò che può essere lesivo alla salute di tutti è un controsenso.

Gli interventi dei due medici, entrambi impegnati attivamente nelle questioni ambientali, ci fanno comprendere che tutti possiamo e dobbiamo fare di più per riuscire a contenere il più possibile l'emergenza climatica. Siamo di fronte a una delle sfide più complicate, cambiare il comportamento umano, che non può trovare la giusta spinta senza una cultura in materia e senza una presa di coscienza collettiva.

I rischi di malattie legati all'inquinamento ambientale e il rischio di nuove pandemie aggravato dal cambiamento climatico sono due esempi di problemi che siamo chiamati a risolvere nell'attualità e che sono legati da una stessa verità: non possiamo mantenere uno stato di salute duraturo se l'ambiente non è sano.

John Donne, nel suo poema *"Devotions Upon Emergent Occasions"* suggerisce: *"Nessun uomo è un'isola, completo in se stesso; ogni uomo è un pezzo del continente, una parte del tutto"*. Non siamo e non potremo mai essere organismi isolati, ognuno di noi vive in un ecosistema dagli equilibri sottili e viviamo in un mondo in cui non esistono confini.

Se vogliamo davvero vivere in salute, non basterà agire nell'ottica di curare le malattie, ma dovremo chiederci come prevenirle, riducendo l'impatto negativo che le attività umane esercitano su di esse.

Medici e professionisti sanitari giocano in questo un ruolo fondamentale, guidandoci verso le giuste scelte e aumentando la sensibilità dei pazienti e non solo verso comportamenti ecologicamente orientati. Le decisioni di ognuno di noi oggi saranno determinanti nel definire quale sarà lo stato di benessere dell'intero ecosistema e del nostro pianeta, la casa di tutti, domani.

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.
Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliografia

1. ISDE Italia, International Society Doctors for the Environment (Italian Chapter?) [Online](#)
2. International Association of Doctors for the Environment [Online](#)
3. Chi si cura di te? Doctors 4 future [Online](#)

... #insiemesipuò#

Care Amiche e cari Amici,
nello scorso numero vi avevo anticipato che erano in programma altri ecografi da donare. Sono stati donati precisamente nel:



Marzo 2022: il Sig. Giovanni Crupi (Responsabile Sezione Periferica Sicilia Nord) ci ha rappresentati nel consegnare il primo ecografo nelle mani del **Prof. Domenico Santoro** presso l'U.O. Nefrologia e Dialisi dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Gaetano Martino di **Messina**



Io ho consegnato il secondo ecografo nelle mani della **Dott.ssa Carmelita Marcantoni** presso l'U.O. Nefrologia e Dialisi dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Vittorio Emanuele, P.O. San Marco di **Catania**



Aprile 2022: il Dott. Stefano Zanardi (Vice Presidente AIRP) ha consegnato una sonda ecografica all'U.O.C. Nefrologia e Dialisi – Ambulatorio Rene Policistico del **Prof. Gabriele Donati** e del **Prof. Riccardo Magistroni** del Policlinico di **Modena**



Un'altra all'U.O. Nefrologia e Dialisi – Ambulatorio Rene Policistico dell'Ospedale Maggiore di **Parma** nelle mani del **Prof. Enrico Fiaccadori** e della **Dott.ssa Isabella Pisani**



Sempre nel mese di aprile abbiamo donato altre due sonde ecografiche. Una al **Prof. Mario Bonomini** e al **Dott. Lorenzo Di Liberato**, all'Ospedale SS. Annunziata, Clinica Nefrologica e Dialisi di **Chieti**



L'altra all'Unità Operativa e Dialisi dell'Ospedale C. e G. Mazzonei Area Vasta 5 di **Ascoli Piceno**. L'apparecchio è stato consegnato nelle mani del **Dott. Giuseppe Fioravanti** e della **Dott.ssa Rosaria Polci**, Responsabile dell'**Ambulatorio Rene Policistico**. Era presente anche

il Direttore Direzione Medica AV5, **Dott. Giancarlo Viviani** in rappresentanza della Direzione di Area Vasta. In queste due occasioni ci ha rappresentati l'Avv. Marina Demaria (Responsabile Sezione Periferica Marche)



Maggio 2022: abbiamo donato un ecografo all'Ospedale Santobono Pausilipon di **Napoli**, U.O. Nefrologia Pediatrica e Ambulatorio Rene Policistico, consegnandolo al **Prof. Carmine Pecoraro** e alla **Dott.ssa Rosamunda D'Arcangelo**. In questa occasione ci hanno

rappresentati il Sig. Andrea Mezzacapo (Consigliere AIRP), il Sig. Antonio Mastrodonardo (Responsabile della Sezione Periferica della Campania) e la Sig.ra Anna Iodice (Volontaria AIRP)

Received: June 21, 2022

Accepted: June 21, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Luisa Sternfeld Pavia
AIRP • Associazione Italiana Rene Policistico
Via Bazzini 2
20131 Milano - Italy
luisa.sternfeld.airp@renepolicistico.it





Giugno 2022: il Sig. Mario Simeoni (Consigliere AIRP) ci ha rappresentati nel consegnare la sonda ecografica all'U.O. Nefrologia Dialisi – Ambulatorio Rene Policistico del **Dott. Antonio Paone** e del **Dott. Marco Galliani** dell'Ospedale Sandro Pertini di **Roma**

Prima dell'estate altri due ecografi verranno consegnati all'Ambulatorio Rene Policistico – Ospedale Bambino Gesù di **Roma** (*Dott.ssa Laura Massella*) e all'Ambulatorio Rene Policistico – Ospedale San Raffaele di **Milano** (*Dott. Giuseppe Vezoli e Dott.ssa M. Teresa Alibrandi Sciarrone*).

La tutela della salute dei più fragili rappresenta un valore universalmente condiviso soprattutto in un momento di grave difficoltà come quello che stiamo attraversando e siamo certi che tutti i pazienti ne trarranno beneficio.

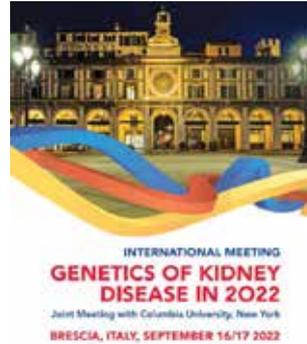
Tutte queste donazioni sono state possibili grazie alle vostre donazioni e al vostro 5x1000.



Il **23 maggio** il Sig. **Maurizio Vannucci** ha organizzato una **Cena Benefica** presso l'Hotel Rex a Riccione e tutto il ricavato aiuterà la ricerca sul rene policistico. È stata una bellissima occasione per stare insieme e ringraziamo la Sig.ra Lidia Tonini che ci ha rappresentati e il Sig. Vannucci per l'organizzazione.



Il **28 maggio** abbiamo organizzato un **Webinar** trasmesso dall'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma alla presenza di: Dott.ssa Laura Massella (*Roma*) – Prof. Francesco Emma (*Roma*) – Prof. Francesco Scolari (*Brescia*) – Dott.ssa Alessandra Boletta (*Milano*) – Dott.ssa Claudia D'Alessandro (*Pisa*) – Dott. Andrea Pietrobattista (*Roma*) – Dott. Antonio Mastrangelo (*Milano*) – Luisa Sternfeld Pavia (*Milano*) – Dott. Pierluigi Fulignati (*Roma*) – Dott. Marco Galliani (*Roma*) – Dott. Giovanni Montini (*Milano*) – Dott.ssa Claudia Izzi (*Brescia*) – Alessandra Troncarelli (*Roma*)



Prossimo appuntamento, **in presenza**, da non perdere sarà il **17 settembre a Brescia** con il **"Second joint Meeting Brescia-Columbia NY on Kidney Diseases"**, dove si parlerà di Rene Policistico e avrete la possibilità di porre domande a illustri specialisti sia italiani che internazionali. Vi è stata inviata una mail con tutti le informazioni per parteciparvi.

Sarà un'ottima occasione per riabbracciarci.

Non tutti sanno che c'è la possibilità di richiedere all'Inps la **Carta Europea della Disabilità**. Sul nostro sito ([Online](#)) ci sono tutte le informazioni per richiedere la carta e a tal proposito vi consiglio di visitare il nostro sito, la pagina Facebook e Instagram per vedere tutte le novità di AIRP.

Un altro progetto di AIRP è quello di realizzare un secondo libro di ricette. Questa volta saranno solo **ricette vegetariane**. Il libro sarà interamente curato dalla **Dott.ssa Claudia D'Alessandro**, Nutrizionista del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Nefrologia Trapianto e Dialisi.

Sarà cura della Dott.ssa D'Alessandro dare indicazioni su come combinare i piatti per creare una giornata alimentare completa.

Aspettiamo le vostre ricette che devono seguire queste indicazioni per la scelta degli ingredienti:

- Cereali (grano, grani antichi, farro, orzo, mais e polenta ...)
- Grano saraceno e quinoa
- Legumi (fagioli, ceci, piselli ecc.)
- Patate, tutte le verdure e gli ortaggi
- Frutta
- Latti vegetali (riso, cocco, avena, mandorle)
- Olio
- Panna vegetale
- Uova, burro



Ringrazio tutti coloro che ci hanno rappresentato con le bomboniere AIRP ([Online](#)).

Il vostro aiuto è sempre più importante e ve ne siamo grati.

Vi anticipo che a settembre, con una conferenza stampa, verrà annunciata l'uscita del nostro nuovo libro **"Il cammino di Cristalda, prendiamoci per mano"**.



E, per finire, non dimenticatevi di donarci il vostro 5x1000 anche quest'anno.

Da parte mia e di tutto lo staff di AIRP auguro una serena estate a tutti voi. Un saluto e un abbraccio

Luisa Sternfeld Pavia
Presidente

AIRP • Associazione Italiana Rene Policistico

**Scrivi il codice fiscale AIRP
97422810156**

Nella tua dichiarazione dei redditi firma nella casella riservata a:
"Sostegno degli Enti del Terzo Settore Iscritti nel RUNTS di cui all'art. 46, C. 1, del D.lgs. 3 luglio 2017, n. 117, comprese le Cooperative Sociali ed escluse le Imprese Sociali Costituite in forma di Società, nonché sostegno delle ONLUS iscritte all'anagrafe"

Possiamo fare un passo avanti verso l'ignoto e immaginare che sarà stupendo



Basta un momento per cambiare la tua vita per sempre, per cambiare la tua prospettiva, colorare il tuo pensiero, per costringerti a riconsiderare tutto quello che credi di sapere. Per forzarti a porti le domande più difficili. Come vivrò il mio futuro? Una delle tante domande che a 12 anni non dovresti porti.

Sono Agnese e ho i reni policistici.

Il rene policistico è una delle malattie genetiche più comuni con un'incidenza di 1 su 1.000 ed è la principale causa genetica di insufficienza renale dell'adulto.

La caratteristica principale di questa malattia è il formarsi di cisti in entrambi i reni. Le cisti aumentano in numero e dimensioni durante la vita di un individuo fino a causare la perdita totale di funzionalità renale nella metà dei pazienti.

La malattia è tuttavia sistemica perché altri organi oltre al rene possono essere colpiti. Talvolta sono presenti cisti anche in altri organi (fegato e pancreas). Il sistema cardiovascolare può anche essere interessato in questa patologia con l'insorgere di ipertensione e di aneurismi ([Online](#)).

"Bevi tanto, fai una dieta iposodica e a basso apporto di grassi, non fumare, evita l'assunzione di alcolici, evita sport di contatto e carichi pesanti per non correre il rischio che le cisti renali si possano rompere ...". Chi non si è sentito oppresso da queste frasi?

Chi ha avuto il coraggio di non sentirsi sopraffatto dal cambiamento totale delle nostre vite quando abbiamo scoperto la malattia?

Ho negato per tantissimo tempo di stare male. Ho negato di essere stanca, ho negato di avere paura. E ho negato di stare negando. A volte vediamo solo quello che vogliamo vedere e crediamo solo a quello che vogliamo credere. E funziona! Mentiamo così tanto a noi stessi che dopo un po' le menzogne cominciano a sembrare realtà. Mentiamo così tanto che non sappiamo più riconoscere la verità, neanche quando l'abbiamo di fronte.

Ho vissuto per la maggior parte della mia vita a chiedermi il perché. Ma oggi mi chiedo perché no?

Non ho mai privato me stessa di nulla nella vita: ho mangiato anche io non so quante volte al McDonald come un adolescente qualsiasi, mi sono ubriacata a Ferragosto e ho fumato in mansarda. Ho ballato fino a stancarmi. Niente divieti. Ho solo imparato con gli anni ad ascoltare il mio corpo e ho letto meno gli articoli su Internet.

No, non esiste una cura. Se non una cura sperimentale di non so quante migliaia di euro. Il dolore cronico, la chirurgia palliativa, l'insufficienza renale, la dialisi, il trapianto sono tutte conseguenze di questa malattia genetica che non ha ancora una terapia medica per rallentare o arrestare la sua progressione.

Ma non puoi arrestare la tua vita e io non posso fermarmi qui. Fa parte di me, di noi e lo sarà per sempre, ma vivere nel tormento non servirà a nulla.

Sono una ragazza di 23 anni che non si è arresa di fronte a una malattia, che ha dato voce al suo corpo con serenità e dedizione.

Sono una sportiva e un'amante della sana cucina e, anche se a volte è difficile, amo il mio corpo in tutte le sue sfaccettature. Amo essere in sintonia con il mio fisico.

Oggi sono qui per dirti che ogni volta che pensiamo di conoscere il futuro, anche per un secondo, il futuro cambia. A volte il futuro cambia in fretta e completamente. E possiamo solo scegliere cosa fare dopo. Possiamo scegliere di avere paura, di restare lì a tremare, immobili, e di immaginare che può capitare il peggio o possiamo fare un passo avanti verso l'ignoto e immaginare che sarà stupendo.

Received: June 21, 2022

Accepted: June 21, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

AIRP • Associazione Italiana Rene Policistico
Via Bazzini 2
20131 Milano - Italy
segreteria.airp@renepolicistico.it

Agnese B. 
#insiemesipuò #AIRPerLaVita 

Inibitori del SGLT2: suggerimenti dal mondo degli anfibi

Stefano Michelassi

SOC Nefrologia e Dialisi Firenze 2, USL Toscana Centro, Firenze - Italy

SGLT2 inhibitors: suggestions from the amphibian world

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors are a class of antidiabetic drugs that inhibit glucose reabsorption in the proximal renal tubules. In many trials these drugs have shown unpredictable major cardio- and nephroprotective properties. Multiple hypotheses have been raised to elucidate the mechanisms underlying the last effects. Some authors suggest they may be due to the contemporary urinary loss of energy (as glucose) and water (by osmotic diuresis). This particular condition could induce metabolic changes resulting in more efficient energetics at cardiac and renal levels and in less oxidative stress. These changes might really be part of a series of evolutionarily conserved metabolic switches that allow organisms to survive in arid habitats with restricted nutrients and water availability, well studied in amphibians and collectively named "estivation".

Keywords: Chronic kidney disease, Diabetes, Estivation, Ketonic bodies, SGLT2 inhibitors

Introduzione

Il cotrasportatore 2 sodio-glucosio (SGLT2), espresso a livello del segmento S1 del tubulo contorto prossimale (TCP) renale, è responsabile del riassorbimento di oltre il 90% del glucosio presente nel filtrato glomerulare. L'ultima classe di farmaci antidiabetici messi in commercio, gli inibitori del SGLT2, causa pertanto una perdita netta di glucosio, da cui l'effetto antidiabetico, e una diuresi osmotica dovuta all'aumentata quantità di glucosio e (nei primi giorni di trattamento) di sodio nel lume tubulare.

Inaspettatamente questi farmaci hanno mostrato significative capacità cardio- e nefroprotettive in pazienti diabetici e non diabetici. In trials randomizzati controllati su pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 essi hanno diminuito del 40% il rischio relativo di progressione di malattia renale e del 30-40% quello di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (1-4). Nell'EMPEROR-Reduced Trial (5) empaglifozin ha ridotto del 25% il rischio combinato di morte o ospedalizzazione per cause cardiovascolari in 3.730 pazienti cardiopatici con frazione di eiezione (FE) $\leq 40\%$ seguiti per un FU medio di 16 mesi, indipendentemente dalla presenza o meno di

diabete. Nel DAPA-CKD (6) dapaglifozin ha diminuito del 44% il rischio combinato di riduzione del filtrato glomerulare (FG) $\geq 50\%$, di malattia renale cronica terminale o di morte per cause renali in 4.304 pazienti nefropatici proteinurici (con FG 25-75 mL/min/1,73 mq e rapporto albuminuria/creatininuria 200-5.000 g/die) seguiti per un FU medio di 2,4 anni, indipendentemente o meno dalla presenza di diabete. Tutti questi effetti benefici erano apprezzabili già precocemente, entro pochi mesi dall'inizio del trattamento.

Varie ipotesi (7,8), di cui *nessuna mutuamente esclusiva*, sono state formulate per cercare di spiegare questi benefici su cuore e rene: l'effetto diuretico osmotico, il miglior controllo del peso, della pressione arteriosa e della glicemia in pazienti diabetici e così via. L'effetto sul rene è stato attribuito all'attivazione del feedback tubulo-glomerulare indotta dal maggior carico di soluti che giunge alla macula densa e che induce vasocostrizione dell'arteriola glomerulare afferente diminuendo l'iperfiltrazione glomerulare. Questo meccanismo non spiega comunque la cardioprotezione che non può essere neanche dovuta a un effetto farmacologico diretto sul miocardio, dal momento che SGLT2 è presente solo sui TCP renali. Inoltre, nessun intervento terapeutico o sullo stile di vita che abbia prodotto un simile controllo su pressione arteriosa, emoglobina glicata o peso corporeo è mai riuscito finora a ottenere un grado di protezione cardiaca o renale pari e con altrettanta rapidità rispetto a quello raggiunto dagli inibitori del SGLT2 (9-11). Si è cercato quindi di esplorare meccanismi diversi e possibilmente "comuni" con cui questi farmaci potrebbero risultare vantaggiosi per la funzione sia cardiaca che renale.

Un aspetto peculiare degli inibitori del SGLT2 è che essi tendono a instaurare *contemporaneamente* un bilancio

Received: May 18, 2022

Accepted: July 4, 2022

Published online: July 25, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Stefano Michelassi
SOC Nefrologia e Dialisi
Ospedale S.M. Annunziata - Firenze 2
USL Toscana Centro
Firenze - Italy
stefano.michelassi@uslcentro.toscana.it



negativo di energia (per la perdita di glucosio come fonte energetica) e di acqua (per la diuresi osmotica). Questo è un fenomeno già noto nel regno animale, in particolare in quegli organismi che vanno incontro al processo di *estivazione*.

L'estivazione è il processo con cui durante i periodi di siccità estiva alcuni animali *estivatori* resistono alla carenza di acqua e di risorse energetiche nell'ambiente entrando in uno stato catabolico in cui l'organismo contemporaneamente: 1) sfrutta le fonti energetiche endogene ridistribuendole in modo da privilegiare gli organi vitali e la conservazione di acqua; 2) rallenta al minimo indispensabile l'attività metabolica nei vari organi, in particolare in quelli non vitali, diminuendo la produzione di specie ossidative.

Queste modificazioni, che si sono evolute nell'arco degli ultimi 350 milioni di anni, forniscono una risposta integrata fra la conservazione contemporanea di acqua ed energia e durante l'evoluzione hanno permesso il passaggio di organismi dall'ambiente acquatico a quello terrestre. Esse sono ben note in pesci polmonati, rane, salamandre e altri anfibi e sono state descritte anche in mammiferi, in particolare in roditori da laboratorio, ma finora sono state poco studiate nell'uomo (12). Alcuni autori (13) hanno ipotizzato che, provocando una perdita di acqua e di energia, gli inibitori del SGLT2 inducano durante le ore notturne, quando l'assunzione di energia e acqua è scarsa o nulla, modificazioni metaboliche simili a quelle degli animali estivatori che si tradurrebbero in un vantaggio per la sopravvivenza degli organi e dell'individuo.

La redistribuzione delle risorse energetiche endogene...

Il mantenimento di un sufficiente apporto calorico per il funzionamento degli organi vitali e la conservazione dell'acqua sono due processi non completamente distinti ma accomunati dal fatto che anche la conservazione di acqua è un processo che consuma energia e che quindi in condizioni di siccità deve essere effettuato nel modo più "economico" possibile. Infatti, per riassorbire acqua i reni degli animali estivatori utilizzano come osmolita prevalentemente l'urea (14), che è il meccanismo più efficiente di concentrazione urinaria. Essa infatti permette loro di conservare acqua anche in ambienti necessariamente iperosmotici (p. es., pesci polmonati e cartilaginei che vivono in acque ad alta salinità) e può essere generata da substrati endogeni (il loro fegato ridistribuisce l'energia disponibile verso la produzione di urea (15)), rendendo il processo di conservazione di acqua più autonomo e indipendente da fattori ambientali. Anche nei mammiferi però sono presenti meccanismi analoghi. Topi alimentati con una dieta a elevato contenuto di sodio (modello di stress disidratativo) aumentano sia il riassorbimento di acqua urea-dipendente (mediato da un'aumentata attività del trasportatore di urea UT-A1 a livello della midollare interna del rene) sia la sintesi epatica di urea (16). Il trattamento con inibitori del SGLT2 sembra indurre modificazioni simili. L'incremento del volume urinario indotto dall'effetto osmotico di questi

farmaci scompare dopo i primi giorni di trattamento (17) per un aumentato riassorbimento di acqua mediato da una iper-espressione di UT-A1 (18) e probabilmente anche per un'aumentata secrezione di ormone antidiuretico (ADH) (19) che a sua volta potenzierebbe ulteriormente l'espressione di UT-A1 nel dotto collettore (20). È stato quindi proposto (13) che durante il trattamento a lungo termine con gli inibitori del SGLT2 questi meccanismi simil-estivatori rappresentino una risposta fisiologica adattativa per limitare la diuresi osmotica e conservare l'acqua corporea. Da sottolineare che in questo contesto l'aumentata concentrazione sierica di urea (secondaria a un'aumentata produzione epatica e a un aumentato riassorbimento tubulare renale) perderebbe il tradizionale significato negativo, rappresentando invece una risposta fisiologica necessaria per impedire la disidratazione (16).

In condizioni di scarse risorse ambientali l'organismo ha non solo la necessità di conservare acqua ma anche quella di continuare a produrre energia e glucosio in quantità sufficienti per soddisfare le richieste dei tessuti glicolitici obbligati. Energia sotto forma di ATP può essere prodotta a partire sia da carboidrati che da lipidi e proteine. Tuttavia la conservazione di acqua urea-dipendente richiede anche consumo di azoto (per la sintesi dell'urea), e l'azoto può essere ricavato solo dal catabolismo proteico. Nello stesso modello animale (topi sottoposti a stress disidratativo) la ridotta produzione di insulina stimola la proteolisi muscolare attivando il "ciclo di Cahill", che trasporta energia dal muscolo al fegato sotto forma di alanina e la riporta eventualmente al muscolo sotto forma di glucosio (*shuttle* glucosio-alanina) (16). Nel tessuto muscolare il gruppo aminico degli aminoacidi viene trasferito al piruvato (derivante dal catabolismo dei carboidrati) per formare alanina che è rilasciata in circolo e captata dal fegato. Qui lo scheletro carbonioso dell'alanina è ritrasformato in piruvato e utilizzato per la produzione locale di energia (una volta trasformato in acetil-CoA per entrare nel ciclo di Krebs) oppure avviato alla gluconeogenesi epatica per produrre glucosio che potrà essere riversato in circolo e sfruttato come fonte energetica in primis dai tessuti glicolitici obbligati ma anche dal tessuto muscolare scheletrico dove sarà metabolizzato (attraverso la glicolisi) ad acido piruvico e potrà perpetuare il ciclo. Il gruppo aminico dell'alanina entra invece nel ciclo dell'urea, che sarà trasportata ai reni per essere impiegata nel processo di concentrazione urinaria. Ecco come il catabolismo proteico può sopperire contemporaneamente alle necessità di conservare acqua e produrre energia e glucosio.

Il ciclo di Cahill è stato descritto anche nell'uomo in condizioni di digiuno protratto (21,22) e alcuni autori (13) hanno ipotizzato che esso possa attivarsi anche in pazienti trattati con inibitori del SGLT2 durante le ore notturne, quando la persistente perdita urinaria di glucosio (e quindi di energia) non è compensata da un adeguato introito calorico (23). In questi casi, come negli animali estivatori, esso servirebbe quindi non solo a mantenere una sufficiente produzione di glucosio ma anche a prevenire la perdita di acqua.



Dal momento che l'ureagenesi e la gluconeogenesi epatica sono processi *energy-intensive*, cioè richiedono consumo di ATP, lo shuttle glucosio-alanina fra muscolo e fegato aumenta in modo significativo la spesa energetica. Questa è però attenuata dall'attivazione del metabolismo lipidico. In corso di carenza energetica, infatti, l'aumentato rapporto glucagone/insulina induce nel fegato l'ossidazione degli acidi grassi (β -ossidazione) che in queste circostanze è dirottata verso la chetogenesi e in particolare verso la produzione di acido β -idrossibutirrico (BHOB). La chetogenesi è favorita dal fatto che non tutto l'acetil-CoA prodotto nel fegato dalla β -ossidazione può essere impiegato nel ciclo di Krebs: primo perché (principio generale) le cellule possono produrre ATP solo in quantità pari a quella di cui necessitano, secondo perché la gluconeogenesi epatica consuma ossalacetato che è il necessario substrato dell'acetil-CoA per entrare nel ciclo di Krebs. Quindi il surplus di acetil-CoA prodotto dal metabolismo degli acidi grassi può essere solo convogliato nella produzione di corpi chetonici che saranno riversati in circolo e captati da quegli organi (come encefalo, muscolo scheletrico, cuore e reni) in grado di ossidarli per produrre energia. La produzione di corpi chetonici da acetil-CoA risparmia energia perché è un processo *energy-free*, cioè avviene senza consumo di ATP, e permette di conservare il glucosio per i tessuti glicolitici obbligati. Inoltre, la proteolisi muscolare aumenta anche la liberazione in circolo degli aminoacidi ramificati valina, leucina e isoleucina. Questi aminoacidi costituiscono una fonte speciale di energia perché, diversamente dalla maggior parte degli altri aminoacidi, non sono catabolizzati nel fegato (che manca delle transaminasi specifiche necessarie) bensì nei tessuti viscerali come cuore e rene (in cui invece tali enzimi sono espressi) dove possono essere trasformati in acidi grassi liberi e corpi chetonici per soddisfare le esigenze energetiche locali e contribuire così a dirottare il metabolismo energetico dalla glicolisi alla β -ossidazione (24).

Queste ipotesi ben si adattano anche alle modificazioni metaboliche osservate in corso di terapia con inibitori del SGLT2: aumento del rapporto glucagone/insulina, stimolazione del catabolismo degli aminoacidi, attivazione del ciclo dell'urea, preferenziale uso di grassi come fonte di energia e promozione della chetogenesi epatica (25-27). E proprio quest'ultimo punto, lo *shift* da glucosio/lipidi a corpi chetonici come substrati preferenziali da ossidare per la produzione energetica, sembrerebbe avere un ruolo rilevante nella cardio- e nefroprotezione esercitata dagli inibitori del SGLT2.

A prima vista questo concetto può apparire almeno "curioso" perché, essendo solitamente associati alla chetoadidosi, nel pensiero comune i corpi chetonici hanno generalmente una valenza negativa, ma in realtà i loro effetti sono molto più complessi. Il ruolo del BHOB come substrato energetico è presente nella scala evolutiva da oltre 2-3 bilioni di anni, ha avuto un ruolo significativo nella sopravvivenza dell'uomo durante periodi di carestie, rende un contributo sostanziale al metabolismo del neonato, è utilizzato dalla

maggior parte dei batteri ed è già presente negli Archaea. È possibile che sia stato selezionato per questo scopo dai bassi livelli ambientali di ossigeno presenti nel corso dell'Archeano, Proterozoico e Paleozoico (28).

... e le sue conseguenze sul cuore

Nel soggetto sano il metabolismo energetico del miocardio è affidato per il 95% alla fosforilazione ossidativa mitocondriale. I "carburanti" utilizzati sono soprattutto acidi grassi (60-70%), glucosio (30%) e lattato mentre altri substrati (fra cui i chetoni) lo sono in misura molto minore. Tuttavia i miocardiociti hanno la capacità di modificare sia il tipo di metabolismo sia il tipo di substrato a seconda delle circostanze e del combustibile più disponibile in quel momento. Mentre dopo i pasti sono soprattutto fosforilazione ossidativa e glucosio alla base della produzione di energia, durante il digiuno il substrato principale è rappresentato dagli acidi grassi e in condizioni di ipossia il metabolismo energetico si sposta verso la glicolisi e la produzione di lattato (29). Gli inibitori del SGLT2 aumentano la produzione e la concentrazione ematica di corpi chetonici e il cuore, che ne è grande consumatore soprattutto in condizioni di insufficienza d'organo (30), può aumentarne l'utilizzo in modo direttamente proporzionale alla loro disponibilità nel sangue circolante, riducendo contemporaneamente l'ossidazione di acidi grassi e glucosio. Ciò risulta vantaggioso perché l'aumentata ossidazione degli acidi grassi e l'iperglicemia aumentano la produzione di ROS risultando tossiche per il miocardio (31) ma soprattutto perché i corpi chetonici costituiscono una fonte energetica particolarmente efficiente per le cellule, tanto da essere stati definiti un "*superfuel*" (32).

Il glucosio è un carburante più efficiente degli acidi grassi perché ha una maggiore resa di ATP per ogni atomo di ossigeno consumato (rapporto P/O). L'ossidazione completa del glucosio genera 31 molecole di ATP consumando 12 atomi di ossigeno (P/O 2,58) mentre quella del palmitato produce 105 molecole di ATP ma consuma 46 atomi di ossigeno (P/O 2,33). Un aumentato affidamento energetico agli acidi grassi a spese del glucosio si traduce perciò in una minore efficienza cardiaca e in un'aumentata propensione all'insufficienza cardiaca (33). Il BHOB costituisce una fonte di energia ancora più efficiente del glucosio perché pur avendo un rapporto P/O simile (2,50) produce più energia. In una bomba calorimetrica l'ossidazione completa del BHOB libererebbe 243,6 Kcal/mol di 2 unità di carbonio contro le 185,7 del piruvato (prodotto terminale della glicolisi) (34). La maggiore efficienza del BHOB è probabilmente dovuta al più elevato rapporto fra atomi di idrogeno e atomi di carbonio (H/C) rispetto al piruvato (2 per BHOB vs 1,3 per piruvato). In altre parole il BHOB è una molecola "più ridotta" del piruvato e quindi può essere ossidata in misura maggiore (32). La combustione del palmitato genererebbe anche più energia (298 Kcal/mol di 2 unità di carbonio) ma la sua efficienza "in vivo" è minore di quella del BHOB per vari motivi: 1) durante la β -ossidazione solo la metà degli

elettroni entra nella catena respiratoria a livello della NADH deidrogenasi (complesso I) mentre gli altri entrano a livello della succinato-coenzima Q reductasi (complesso II) che porta alla sintesi solo di 5 delle 6 molecole di ATP teoricamente possibili (equivalente a una perdita di efficienza di circa il 5%) (32); 2) l'aumento degli acidi grassi induce un'aumentata trascrizione di proteine mitocondriali disaccoppianti che dirottano l'energia verso la produzione di calore invece che di ATP; 3) l'aumentata β -ossidazione avviene in parte nei perossisomi in cui (diversamente dalla β -ossidazione mitocondriale) non produce energia ma solo calore (32). Questi concetti possono spiegare alcune osservazioni sperimentali. In un modello di cuore di ratto perfuso con soluzione tamponata di glucosio, l'aggiunta di una dose fisiologica di corpi chetonici nel liquido di perfusione indusse un *aumento* del lavoro e contemporaneamente una *diminuzione* (N.B: diminuzione) del consumo di ossigeno, aumentando complessivamente l'efficienza cardiaca (rapporto lavoro/ossigeno consumato) del 25% (35). In un modello animale di insufficienza cardiaca postischemica (maiali non diabetici sottoposti a occlusione dell'arteria interventricolare anteriore) il trattamento con un inibitore del SGLT2 dirottò il metabolismo energetico miocardico dal consumo di glucosio verso quello di corpi chetonici, acidi grassi e aminoacidi ramificati e contemporaneamente ridusse le alterazioni anatomico-funzionali ventricolari sinistre e l'attivazione neuro-ormonale (24).

In sintesi, quindi, gli inibitori del SGLT2 operano uno *switch* metabolico andando a "tassare" le inutilizzate (e spesso sovrabbondanti) risorse lipidiche, "risparmiando" invece quelle di carboidrati per gli organi glicolitici obbligati. E proprio per questa saggia redistribuzione delle risorse alcuni Autori (36) li hanno paragonati a Robin Hood, che rubava ai ricchi per aiutare i poveri!

I corpi chetonici sembrano poi avere anche altri effetti, in particolare antinfiammatori e antiossidanti, che possono contribuire alla protezione cellulare. Per esempio, il BHOB blocca l'attivazione dell'inflammosoma *NOD-like receptor protein 3* (NLRP3) e attiva l'*hydroxycarboxylic acid receptor 2* (HCAR2) che stimola un sottogruppo di macrofagi con attività antinfiammatoria (37,38). Anche l'effetto antiossidante sembra esplicarsi a diversi livelli. In un modello di cellule embrionali renali il BHOB inibisce l'attività delle istone-deacetilasi già a concentrazioni (1-2 mMol/L) fisiologicamente riscontrabili dopo un digiuno prolungato o un esercizio strenuo (39). La persistente acetilazione di questi istoni attiva alcuni geni (FOXO3a, MT2) che proteggono dallo stress ossidativo stimolando le superossido-dismutasi (Mn-SOD) e catalasi mitocondriali. Il BHOB attiva anche il *nuclear factor erythroid 2-related factor-2* (NRF2), un fattore di trascrizione che regola l'espressione di diverse centinaia di geni coinvolti nella protezione dal danno ossidativo e dall'infiammazione (40). La maggiore ossidazione del coenzima Q da parte del BHOB ne potenzia l'azione antiossidante diminuendone la forma ridotta che, reagendo spontaneamente con l'ossigeno, rappresenta la

principale fonte mitocondriale di radicali liberi (41). Infine, il metabolismo dei corpi chetonici induce nel cytosol una diminuzione del rapporto NADP/NADPH che è in equilibrio con il glutatione e quindi ne aumenta la frazione ridotta ad attività antiossidante (37). A conferma di questi effetti, l'impianto di una pompa sottocutanea a rilascio di BHOB ha soppresso la perossidasi proteica e lipidica in topi trattati con paraquat e.v. (che induce accumulo di specie ossidative) (39).

... e sul rene

Gli effetti benefici degli inibitori del SGLT2 sui reni sono stati inizialmente attribuiti a una riduzione dell'iperfiltrazione glomerulare secondaria all'attivazione del feedback tubuloglomerulare (42) ma una parte importante può probabilmente averla anche una migliore efficienza energetica dell'organo. Come il miocardio, il rene può utilizzare come carburanti per la fosforilazione ossidativa substrati differenti (lattato, acidi grassi liberi, glucosio, corpi chetonici, ecc.) a seconda della loro disponibilità (43). Durante la terapia con inibitori del SGLT2 il rene (come cuore e muscolo scheletrico) sembra ridurre il consumo di glucosio e aumentare quello di acidi grassi e/o aminoacidi (13) e anche l'estrazione renale di corpi chetonici, bassa alle loro usuali concentrazioni fisiologiche, può aumentare significativamente quando i livelli sierici di BHOB si innalzano durante la terapia con questi farmaci, risultandone prevedibilmente una produzione di energia più efficiente.

Una maggiore efficienza energetica renale in condizioni di carenti risorse ambientali è fondamentale perché il rene è un organo metabolicamente molto attivo, con un consumo di ossigeno (QO₂) per grammo di tessuto secondo solo al cuore (2,7 vs 4,3 mMol/Kg/min) (44), in gran parte (80% circa) dovuto all'attività della pompa ATPasi Na/K delle cellule tubulari. Recentemente è stato ipotizzato che l'ipossia renale, intesa come mismatch fra richiesta e disponibilità di ossigeno, giochi un ruolo significativo nella progressione della malattia renale cronica (45). Nel diabete il maggior riassorbimento tubulare prossimale di glucosio (e sodio), ulteriormente aumentato dall'iperfiltrazione glomerulare (46), aumenta il consumo di ossigeno dell'organo. Inibendolo, gli inibitori del SGLT2 possono non solo ridurre l'iperfiltrazione glomerulare ma anche abbassare il consumo di ossigeno e il conseguente stress ipossico nel rene diabetico.

Durante il decorso cronico della nefropatia diabetica la progressiva perdita di nefroni (e quindi di FG) diminuisce la glicosuria e quindi anche l'effetto degli inibitori del SGLT2 sulla glicemia va progressivamente riducendosi. Tuttavia anche in tal caso la loro funzione nefroprotettiva può essere mantenuta a livello dei nefroni residui che si trovano a dover riassorbire, per la concomitante iperfiltrazione glomerulare, un aumentato carico di glucosio e sodio nel TCP (47). Peraltro l'iperfiltrazione glomerulare dei nefroni residui in corso di nefropatia cronica è un fenomeno più generale e non limitato alla sola nefropatia diabetica (48). In un modello di rene

di ratto non diabetico è stato calcolato che l'uninefrectomia e la perdita dei 5/6 della popolazione nefronica aumentino rispettivamente del 43% e del 77% il carico di glucosio nei nefroni residui (47), che si trovano così ad affrontare il riassorbimento di un surplus di soluti con un maggiore consumo di ossigeno. Come logica conseguenza di queste osservazioni, un significativo grado di nefroprotezione da parte degli inibitori del SGLT2 potrebbe essere atteso fino a valori di FG sostanzialmente bassi.

Il rallentamento dell'attività metabolica

Mentre da un lato l'estivazione causa un reindirizzamento delle risorse energetiche verso la conservazione di acqua e il mantenimento delle funzioni vitali, dall'altro essa presuppone una contrazione metabolica per risparmiare energia. La maggior parte degli animali estivatori è pecilotermica e, se necessario, può spingere questo processo fino a giungere in uno stato simil-stuporoso nel quale i processi metabolici sono ridotti al minimo. I mammiferi omeotermi (e quindi l'uomo) non possono abbassare il loro metabolismo in modo così massivo perché devono bruciare costantemente energia per mantenere costante la loro temperatura interna. Tuttavia in particolari condizioni essi sembrano in grado di poter parzialmente utilizzare alcuni di questi processi, che potrebbero essere ulteriormente potenziati dagli inibitori del SGLT2. In un modello animale di diabete iperinsulinemico (ratti ob/ob) questi farmaci riducono la concentrazione di intermedi del ciclo di Krebs e di specie reattive dell'ossigeno nella corticale renale, reperti compatibili con una diminuita attività metabolica (49). In quest'ottica è interessante l'osservazione che in roditori sani esposti a una dieta iperosmotica i meccanismi di conservazione dell'acqua (*energy-intensive*) inducono un rallentamento della frequenza cardiaca tramite un'inibizione dell'attività del sistema nervoso simpatico (16,50). Questo fenomeno non solo partecipa al risparmio energetico diminuendo il consumo di ossigeno cardiaco ma potrebbe avere anche altre conseguenze vantaggiose per l'organismo. È noto infatti che nell'insufficienza cardiaca e renale un'iperattività del sistema nervoso simpatico non solo è costantemente presente ma può rivestire un ruolo significativo nella progressione del danno funzionale e anatomico di questi organi (51). Gli inibitori del SGLT2 si sono dimostrati capaci di inibire l'attività simpatica in vari modelli animali diabetici e non diabetici (24,52,53). Questo effetto, che contribuisce a distinguerli da altre classi di diuretici, potrebbe pertanto concorrere alla protezione d'organo di questi farmaci e a rendere il loro meccanismo d'azione sempre più reminiscente dei fenomeni di adattamento all'ambiente degli animali estivatori.

Conclusioni

Gli inibitori del SGLT2 causano contemporaneamente un bilancio negativo di glucosio, energia e acqua, che sembra

indurre modificazioni metaboliche simili a quelle che avvengono durante il fenomeno dell'estivazione. Negli animali estivatori queste modificazioni comportano da un lato una diminuita attività metabolica con una conseguente riduzione dello stress ossidativo e dall'altro una redistribuzione delle risorse endogene per mantenere una sufficiente produzione di energia e glucosio e la necessaria conservazione di acqua. Questi effetti richiedono l'attivazione del catabolismo proteico nel muscolo scheletrico che però, di per sé, condurrebbe alla distruzione della massa muscolare e a un ulteriore consumo energetico. Queste conseguenze negative sembrano limitate da uno *shift* metabolico che dirotta dai carboidrati verso i grassi la fonte principale di energia e in particolare si affida alla produzione di corpi chetonici. Questi ultimi, dotati di particolari proprietà che li rendono un carburante particolarmente efficiente, possono avere un ruolo nel ridurre il carico di lavoro e lo stress ossidativo a livello cardiaco e renale, partecipando così alla protezione di questi due organi.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.
Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliografia

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-2128. [CrossRef PubMed](#)
2. Wanner Ch, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1801-1802. [CrossRef PubMed](#)
3. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-657. [CrossRef PubMed](#)
4. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-357. [CrossRef PubMed](#)
5. Packer M, Anker SD, Butler J, et al; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-1424. [CrossRef PubMed](#)
6. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-1446. [CrossRef PubMed](#)
7. Filippatos TD, Lontos A, Papakitsou I, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors and cardioprotection: a matter of debate and multiple hypotheses. *Postgrad Med.* 2019;131(2):82-88. [CrossRef PubMed](#)
8. Miyata KN, Zhang S-L, Chan JSD. The rationale and evidence for SGLT2 inhibitors as a treatment for nondiabetic glomerular diseases. *Glomerular Dis.* 2021;1(1):21-33. [CrossRef](#)
9. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes



- in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9590):829-840. [CrossRef PubMed](#)
10. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al; Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(2):145-154. [CrossRef PubMed](#)
 11. Fitchett DH, Udell JA, Inzucchi SE. Heart failure outcomes in clinical trials of glucose-lowering agents in patients with diabetes. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(1):43-53. [CrossRef PubMed](#)
 12. Storey KB, Storey JM. Aestivation: signaling and hypometabolism. *J Exp Biol*. 2012;215(Pt 9):1425-1433. [CrossRef PubMed](#)
 13. Marton A, Kaneko T, Kovalik JP, et al. Organ protection by SGLT2 inhibitors: role of metabolic energy and water conservation. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(1):65-77. [CrossRef PubMed](#)
 14. Hyodo S, Kakumura K, Takagi W, Hasegawa K, Yamaguchi Y. Morphological and functional characteristics of the kidney of cartilaginous fishes: with special reference to urea reabsorption. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014;307(12):R1381-R1395. [CrossRef PubMed](#)
 15. McBean RL, Goldstein L. Renal function during osmotic stress in the aquatic toad *Xenopus laevis*. *Am J Physiol*. 1970;219(4):1115-1123. [CrossRef PubMed](#)
 16. Kitada K, Daub S, Zhang Y, et al. High salt intake reprioritizes osmolyte and energy metabolism for body fluid conservation. *J Clin Invest*. 2017;127(5):1944-1959. [CrossRef PubMed](#)
 17. Yasui A, Lee G, Hirase T, et al. Empagliflozin induces transient diuresis without changing long-term overall fluid balance in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther*. 2018;9(2):863-871. [CrossRef PubMed](#)
 18. Chen L, LaRocque LM, Efe O, Wang J, Sands JM, Klein JD. Effect of dapagliflozin treatment on fluid and electrolyte balance in diabetic rats. *Am J Med Sci*. 2016;352(5):517-523. [CrossRef PubMed](#)
 19. Masuda T, Muto S, Fukuda K, et al. Osmotic diuresis by SGLT2 inhibition stimulates vasopressin-induced water reabsorption to maintain body fluid volume. *Physiol Rep*. 2020;8(2):e14360. [CrossRef PubMed](#)
 20. Bankir LT, Trinh-Trang-Tan MM. Renal urea transporters. Direct and indirect regulation by vasopressin. *Exp Physiol*. 2000;85(Spec No):2435-2525. [CrossRef PubMed](#)
 21. Felig P, Owen OE, Wahren J, Cahill GF Jr. Amino acid metabolism during prolonged starvation. *J Clin Invest*. 1969;48(3):584-594. [CrossRef PubMed](#)
 22. Felig P. The glucose-alanine cycle. *Metabolism*. 1973;22(2):179-207. [CrossRef PubMed](#)
 23. Esterline RL, Vaag A, Oscarsson J, Vora J. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: SGLT2 inhibitors: clinical benefits by restoration of normal diurnal metabolism? *Eur J Endocrinol*. 2018;178(4):R113-R125. [CrossRef PubMed](#)
 24. Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, et al. Empagliflozin ameliorates adverse left ventricular remodeling in nondiabetic heart failure by enhancing myocardial energetics. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(15):1931-1944. [CrossRef PubMed](#)
 25. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest*. 2014;124(2):499-508. [CrossRef PubMed](#)
 26. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest*. 2014;124(2):509-514. [CrossRef PubMed](#)
 27. Kappel BA, Lehrke M, Schütt K, et al. Effect of empagliflozin on the metabolic signature of patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Circulation*. 2017;136(10):969-972. [CrossRef PubMed](#)
 28. Cahill GF Jr. Fuel metabolism in starvation. *Annu Rev Nutr*. 2006;26(1):1-22. [CrossRef PubMed](#)
 29. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev*. 2005;85(3):1093-1129. [CrossRef PubMed](#)
 30. Bedi KC Jr, Snyder NW, Brandimarto J, et al. Evidence for intramyocardial disruption of lipid metabolism and increased myocardial ketone utilization in advanced human heart failure. *Circulation*. 2016;133(8):706-716. [CrossRef PubMed](#)
 31. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation*. 2007;115(25):3213-3223. [CrossRef PubMed](#)
 32. Veech RL. The therapeutic implications of ketone bodies: the effects of ketone bodies in pathological conditions: ketosis, ketogenic diet, redox states, insulin resistance, and mitochondrial metabolism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004;70(3):309-319. [CrossRef PubMed](#)
 33. Stanley WC, Lopaschuk GD, McCormack JG. Regulation of energy substrate metabolism in the diabetic heart. *Cardiovasc Res*. 1997;34(1):25-33. [CrossRef PubMed](#)
 34. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1115-1122. [CrossRef PubMed](#)
 35. Sato K, Kashiwaya Y, Keon CA, et al. Insulin, ketone bodies, and mitochondrial energy transduction. *FASEB J*. 1995;9(8):651-658. [CrossRef PubMed](#)
 36. Kalra S, Jain A, Ved J, Unnikrishnan AG. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and health benefits: The Robin Hood effect. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(5):725-729. [CrossRef PubMed](#)
 37. Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, et al. The ketone metabolite β -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med*. 2015;21(3):263-269. [CrossRef PubMed](#)
 38. Rahman M, Muhammad S, Khan MA, et al. The β -hydroxybutyrate receptor HCA2 activates a neuroprotective subset of macrophages. *Nat Commun*. 2014;5(1):3944. [CrossRef PubMed](#)
 39. Shimazu T, Hirschey MD, Newman J, et al. Suppression of oxidative stress by β -hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. *Science*. 2013;339(6116):211-214. [CrossRef PubMed](#)
 40. Rojas-Morales P, Pedraza-Chaverri J, Tapia E. Ketone bodies, stress response, and redox homeostasis. *Redox Biol*. 2020;29:101395. [CrossRef PubMed](#)
 41. Miller VJ, Villamena FA, Volek JS. Nutritional ketosis and mitohormesis: potential implications for mitochondrial function and human health. *J Nutr Metab*. 2018;2018:5157645. [CrossRef PubMed](#)
 42. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation*. 2016;134(10):752-772. [CrossRef PubMed](#)
 43. Little JR Jr, Spitzer JJ. Uptake of ketone bodies by dog kidney in vivo. *Am J Physiol*. 1971;221(3):679-683. [CrossRef PubMed](#)
 44. Singh P, et al. Metabolic basis of solute transport. In: Skoreck K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu ASL, eds. *Brenner & Rector's the Kidney*. 10th ed. Elsevier; 2016:122-143.
 45. Neugarten J, Golestaneh L. Blood oxygenation level-dependent MRI for assessment of renal oxygenation. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:421-435. [CrossRef PubMed](#)
 46. Vallon V, Thomson SC. Renal function in diabetic disease models: the tubular system in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Annu Rev Physiol*. 2012;74(1):351-375. [CrossRef PubMed](#)



47. Layton AT, Vallon V. SGLT2 inhibition in a kidney with reduced nephron number: modeling and analysis of solute transport and metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018; 314(5):F969-F984. [CrossRef PubMed](#)
48. Kaufman JM, Siegel NJ, Hayslett JP. Functional and hemodynamic adaptation to progressive renal ablation. *Circ Res*. 1975;36(2):286-293. [CrossRef PubMed](#)
49. Tanaka S, Sugiura Y, Saito H, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition normalizes glucose metabolism and suppresses oxidative stress in the kidneys of diabetic mice. *Kidney Int*. 2018;94(5):912-925. [CrossRef PubMed](#)
50. Morisawa N, Kitada K, Fujisawa Y, et al. Renal sympathetic nerve activity regulates cardiovascular energy expenditure in rats fed high salt. *Hypertens Res*. 2020;43(6):482-491. [CrossRef PubMed](#)
51. Kaur J, Young BE, Fadel PJ. Sympathetic overactivity in chronic kidney disease: consequences and mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8):1682. [CrossRef PubMed](#)
52. Herat LY, Magno AL, Rudnicka C, et al. SGLT2 inhibitor-induced sympathoinhibition: a novel mechanism for cardiorenal protection. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5(2):169-179. [CrossRef PubMed](#)
53. Wan N, Fujisawa Y, Kobara H, et al. Effects of an SGLT2 inhibitor on the salt sensitivity of blood pressure and sympathetic nerve activity in a nondiabetic rat model of chronic kidney disease. *Hypertens Res*. 2020;43(6):492-499. [CrossRef PubMed](#)

Intradialytic hypotension frequency is reduced by levocarnitine supplementation

Stefano Aterini, Anna Maria Ciciani, Franco Bergesio, Lorenzo Aterini, Barbara Vadalà, Marco Gallo

S.O. Nefrologia e Dialisi, Istituto Fiorentino di Cura e Assistenza—IFCA, Firenze - Italy

ABSTRACT

Introduction: Intradialytic hypotension (IDH) is a frequent complication of hemodialysis. IDH causes intradialytic discomfort and subclinical ischemia, resulting in a higher rate of morbidity and mortality. Levocarnitine (LC) administration has been suggested for the treatment of IDH, but conflicting reports about its efficacy have been published. We describe the effect of LC supplementation in patients experiencing recurrent IDH episodes, in spite of common strategies used to prevent it.

Methods: Sixteen hemodialysis patients were studied. IDH was defined as a drop in systolic blood pressure ≥ 20 mmHg, with or without symptoms, prompting an intervention by the dialysis staff, such as reducing/stopping ultrafiltration rate and/or fluid administration. Blood pressure was recorded for 192 hemodialysis sessions, before LC supplementation. Thereafter LC (30 mg/kg dry weight) was administered at the beginning of each hemodialysis, registering blood pressure for 384 hemodialysis treatments. The difference between the predialysis systolic blood pressure and the minimum systolic blood pressure of each hemodialysis was evaluated (Δ SBP), before and after LC supplementation. Cardiac ejection fraction was also measured.

Results: Predialysis and postdialysis systolic, diastolic, and mean arterial pressures did not differ before and after LC supplementation. Before LC supplementation, 36 episodes of IDH occurred (19%), while after LC supplementation, the IDH episodes were 29 during 384 hemodialysis sessions (8%; $\chi^2 = 16.03$; $p = 0.0001$). Δ SBP was lower after LC supplementation, even though the difference was not significant ($p = 0.22$).

Conclusion: IDH frequency was significantly reduced by predialysis LC supplementation, which can be helpful for patients' well-being and reduction in IDH-associated risks.

Keywords: Carnitine, Hemodialysis, Intradialytic hypotension

Introduction

Intradialytic hypotension (IDH) is one of the most frequent complications of hemodialysis. Preventive strategies for IDH include regular review of dry weight; dietary fluid and salt restriction in order to minimize interdialytic weight gain; optimizing dialysate composition; cooling the dialysate; prohibiting food ingestion during hemodialysis; reassessment of antihypertensive medications; longer/more frequent dialysis treatment time. However, some patients remain prone to IDH. IDH reported prevalence ranges between 7% and 40% of hemodialysis

sessions and varies depending on patient characteristics and which definition of IDH is used (1,2). IDH results in unpleasant symptoms such as abdominal discomfort; yawning; sighing; nausea or vomiting; muscle cramps; restlessness; dizziness; or fainting (3). Apart from intradialytic discomfort, IDH brings about subclinical ischemia in various organs, especially heart and brain, resulting in chronic organ dysfunction (4,5), ending in a higher rate of morbidity and mortality (6-8).

Carnitine has an important role in fatty acid metabolism and modulates the resulting adenosine triphosphate (ATP) mitochondrial energy production. Dialysis patients are known to be deficient in levocarnitine (LC), and its supplementation has been proposed to improve cardiac and vascular smooth muscle function, owing to stimulation of heart glucose oxidation (9). In relation with these effects, LC administration has been suggested for the treatment of patients with recurrent symptomatic intradialytic hypotensive events (10-12). However, conflicting and uneven reports about the efficacy of LC on IDH have been published (13). In the present study we describe 16 hemodialysis patients experiencing recurrent

Received: July 14, 2022
Accepted: August 4, 2022
Published online: August 31, 2022

Corresponding author:

Marco Gallo
Istituto Fiorentino di Cura e Assistenza—IFCA
Via del Pergolino 4-6,
50139 Firenze - Italy
m.gallo@giomi.com



intradialytic hypotensive episodes, in spite of common strategies used to prevent IDH. LC supplementation was introduced in their treatment schedules to verify its capability in preventing, or at least reducing, the number of intradialytic hypotensive events.

Materials and methods

We observed 16 hemodialysis patients, regularly attending their scheduled hemodialysis sessions, thrice a week. All of them had received hemodialysis for at least 6 months and had experienced two or more IDH episodes in the past 6 months. None of them had ever received LC in the previous 6 months. IDH occurrence was defined as a drop in systolic blood pressure ≥ 20 mmHg with or without the presence of the above-mentioned symptoms, prompting an intervention carried out by the dialysis staff, such as reducing/stopping ultrafiltration rate and/or fluid administration (11,14).

Blood pressure measures were recorded for 4 weeks, for a total of 192 hemodialysis treatments. Following basal observation period, LC was administered at the beginning of each hemodialysis session, at a dose of 30 mg/kg dry weight, registering blood pressure values for 8 weeks, for a total of 384 hemodialysis treatments. Furthermore, the difference between the predialysis systolic blood pressure and the minimum systolic blood pressure of each hemodialysis was evaluated (Δ SBP), before and after LC supplementation.

During the pretreatment time, patient cardiac function was studied with echocardiography measuring ejection fraction. Demographic information and comorbidities (diabetes, hypertension) were obtained from individual medical records. Laboratory data were routinely scheduled every month. The primary outcome was the number of IDH episodes.

All patients were dialyzed with bicarbonate dialysis, thrice weekly, for 4 hours, with the medium cutoff polyarylether-sulfone and polyvinylpyrrolidone Theranova dialyzer (Baxter, Hechingen, Germany). The blood flow rate was 300 mL/min, dialysate flow rate was 500 mL/min, dialysate temperature used was 36.0°C or lower, according to patient's tolerance. The dialysate composition was: sodium 138 mmol/L, potassium 2.0 mmol/L, calcium 1.5 mmol/L, bicarbonate 34 mmol/L, acetate 3 mmol/L, glucose 1 g/L. Throughout the study, no change occurred in hemodialysis prescription, individual dry weight and pharmacological treatment.

Numerical comparisons were performed using Student's *t*-test. Categorical variables were compared using χ^2 test. Statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences, SV release 6.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

Results

Demographic and clinical characteristics of patients are shown in Table I. Predialysis and postdialysis systolic, diastolic and mean arterial pressure did not differ before and after

TABLE I - Demographic characteristics of patients

Female/male	9/7
Age, years	68 \pm 15
Dry weight, kg	75 \pm 17
AVF/permanent catheter	10/6
Sessions/week	3
DM, n (%)	6 (38%)
Hypertension, n (%)	3 (18%)
UFR max, mL/kg/h	<13
Hb, g/dL	10.8 \pm 1.6

AVF = arteriovenous fistula; DM = diabetes mellitus; Hb = hemoglobin; UFR = ultrafiltration rate.

TABLE II - Blood pressure metrics before and after LC supplementation

	Before LC supplementation	After LC supplementation
	Mean \pm SD Median Range Interquartile range	
Predialysis SBP	113 \pm 19 109 80-166 99-125	113 \pm 17 110 77-176 102-123
Predialysis DBP	60 \pm 11 60 34-95 53-66	60 \pm 10 60 31-96 54-66
Predialysis MAP	77 \pm 12 75 58-117 68-84	78 \pm 11 77 55-116 71-83
Postdialysis SBP	110 \pm 13 110 70-145 102-119	111 \pm 12 111 82-147 104-118
Postdialysis DBP	60 \pm 10 60 30-89 54-67	61 \pm 11 61 30-90 55-69
Postdialysis MAP	77 \pm 9 77 51-101 70-83	78 \pm 9 78 56-103 72-84

DBP = diastolic blood pressure; LC = levocarnitine; MAP = mean arterial blood pressure; SBP = systolic blood pressure; SD = standard deviation.

LC supplementation (Tab. II). During the 4 weeks of basal observation, 36 episodes of IDH occurred throughout 192 hemodialysis treatments (19%). After LC supplementation, the IDH episodes were less frequent and 29 events during

384 hemodialysis treatments were recorded, corresponding to 8% ($\chi^2 = 16.03$; $p = 0.0001$) (Tab. III). Δ SBP was lower after LC supplementation, even though the difference was not significant in comparison with baseline measurements ($p = 0.22$) (Tab. IV). Two out of 16 hemodialysis patients suffered from reduced cardiac ejection fraction (45% and 32%, respectively), but no difference in number or frequency of IDH was found when compared with subjects with preserved cardiac ejection fraction (data not shown).

TABLE III - Number (%) of hemodialysis sessions with (IDH positive) and without (IDH negative) intradialytic hypotension, before and after LC supplementation

	IDH positive (n; %)	IDH negative (n; %)
Before LC supplementation	36 (19%)	156 (81%)
After LC supplementation	29 (8%)*	355 (92%)

IDH = intradialytic hypotension; LC = levocarnitine.

* $\chi^2 = 16.03$; $p=0.0001$.

TABLE IV - Difference between predialysis SBP and the minimum SBP of each hemodialysis (Δ SBP)

	Before LC supplementation	After LC supplementation
Δ SBP		
Mean \pm SD	16 \pm 7	13 \pm 5
Median	15	12
Range	10-39	10-29
Interquartile range	14-21	12-18

LC = levocarnitine; SBP = systolic blood pressure; SD = standard deviation.

Discussion

In this study LC administered intravenously prior to each hemodialysis session significantly reduced IDH episodes. Previous clinical trials reported conflicting results, making studies difficult to compare due to definition of IDH, dose and route of administration of LC or differences in the observed population (13). Since definite sound evidences are uncertain so far, LC supplementation is still underrated in hypotension-prone hemodialysis patients (15). However, our results are in agreement with previous reports, which showed a remarkable and significant risk reduction in preventing and suffering from IDH (10,16). Carnitine deficiency is well known in hemodialysis population and its deficiency has been involved in a variety of complications, such as fatigue, weakness, lipid metabolism, muscle cramps, anemia, hypotension and cardiomyopathy. The hemodynamic mechanism of LC action may be related to an improvement in vascular and cardiac muscle functioning and the stronger cardiac contractility probably brings about the positive vasoactive effects (9,17). In our series only two

subjects suffered from reduced cardiac ejection fraction and no correlation could be inferred on the potential usefulness of LC supplementation in myocardial functions.

This complication is still one of the most distressing experiences for hemodialysis patients, but its minimization and prevention go beyond the bounds of intradialytic well-being. Actually, it has been shown that the frequency of minimum systolic blood pressure <90-100 mmHg in serial dialysis sessions significantly increased the risk of mortality, likely related to organ ischemia (18). The main limitation in our study is the number of patients evaluated, although comparable to similar papers (10).

In spite of various prevention strategies being set in motion (low dialysate temperature, increased dialysis time or frequency, pharmacologic therapies), IDH continues to challenge nephrologists and nursing staff attending hemodialysis patients. Considering its safety and lack of adverse effects, LC supplementation is worth trying for patient well-being and reduction in morbidity and mortality risk associated with IDH.

Acknowledgments

The authors thank the IFCA Hemodialysis Centre nursing team for their invaluable help and application in data collection.

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors. Authors contribution: All authors contributed equally to this manuscript.

References

1. Kanbay M, Ertuglu LA, Afsar B, et al. An update review of intradialytic hypotension: concept, risk factors, clinical implications and management. *Clin Kidney J.* 2020;13(6):981-993. [CrossRef PubMed](#)
2. Flythe JE, Xue H, Lynch KE, Curhan GC, Brunelli SM. Association of mortality risk with various definitions of intradialytic hypotension. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(3):724-734. [CrossRef PubMed](#)
3. Kuipers J, Oosterhuis JK, Krijnen WP, et al. Prevalence of intradialytic hypotension, clinical symptoms and nursing interventions—a three-months, prospective study of 3818 haemodialysis sessions. *BMC Nephrol.* 2016;17(1):21. [CrossRef PubMed](#)
4. Stefánsson BV, Brunelli SM, Cabrera C, et al. Intradialytic hypotension and risk of cardiovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(12):2124-2132. [CrossRef PubMed](#)
5. Sands JJ, Usvyat LA, Sullivan T, et al. Intradialytic hypotension: frequency, sources of variation and correlation with clinical outcome. *Hemodial Int.* 2014;18(2):415-422. [CrossRef PubMed](#)
6. Chou JA, Streja E, Nguyen DV, et al. Intradialytic hypotension, blood pressure changes and mortality risk in incident hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(1):149-159. [CrossRef PubMed](#)



7. Tislér A, Akócsi K, Borbás B, et al. The effect of frequent or occasional dialysis-associated hypotension on survival of patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(12):2601-2605. [CrossRef PubMed](#)
8. Shoji T, Tsubakihara Y, Fujii M, Imai E. Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2004;66(3):1212-1220. [CrossRef PubMed](#)
9. Takashima H, Maruyama T, Abe M. Significance of levocarnitine treatment in dialysis patients. *Nutrients*. 2021;13(4):1219. [CrossRef PubMed](#)
10. Ibarra-Sifuentes HR, Del Cueto-Aguilera Á, Gallegos-Arguijo DA, et al. Levocarnitine decreases intradialytic hypotension episodes: a randomized controlled trial. *Ther Apher Dial*. 2017;21(5):459-464. [CrossRef PubMed](#)
11. Kooman J, Basci A, Pizzarelli F, et al. EBPB guideline on haemodynamic instability. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(Suppl 2):ii22-ii44. [CrossRef PubMed](#)
12. K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(4)(Suppl 3):S1-S153. [PubMed](#)
13. Lynch KE, Feldman HI, Berlin JA, Flory J, Rowan CG, Brunelli SM. Effects of L-carnitine on dialysis-related hypotension and muscle cramps: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(5):962-971. [CrossRef PubMed](#)
14. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2004 May;43(5 Suppl 1):S1-290. [PubMed](#)
15. Reilly RF. Attending rounds: a patient with intradialytic hypotension. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(4):798-803. [CrossRef PubMed](#)
16. Kudoh Y, Aoyama S, Torii T, et al. Hemodynamic stabilizing effects of L-carnitine in chronic hemodialysis patients. *Cardiorenal Med*. 2013;3(3):200-207. [CrossRef PubMed](#)
17. Katalinic L, Krtalic B, Jelakovic B, Basic-Jukic N. The unexpected effects of L-carnitine supplementation on lipid metabolism in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res*. 2018;43(4):1113-1120. [CrossRef PubMed](#)
18. Kim KY, Park HS, Kim JS, et al. Comparison of intradialytic blood pressure metrics as predictors of all-cause mortality. *Clin Kidney J*. 2021;14(12):2600-2605. [CrossRef PubMed](#)

Approccio nutrizionale all'ipofosforemia post-trapianto di rene: uno studio pilota

Alessandra Zattarin¹, Francesco Francini-Pesenti¹, Claudia Da Col¹, Paolo Spinella¹, Marianna Alessi², Lucia Federica Stefanelli², Lorenzo A. Calò²

¹UOC Dietetica e Nutrizione Clinica, Dipartimento di Medicina (DIMED), Università di Padova - Italy

²UOC Nefrologia, Dipartimento di Medicina (DIMED), Università di Padova - Italy

Nutritional approach to kidney post-transplantation hypophosphatemia: a pilot study

Renal transplantation is the gold standard for the treatment of ESRD patients. During the early-stage post-transplantation, metabolic and electrolytic alterations may develop, including hypophosphatemia and the treatment includes a diet rich in phosphorus, sometimes with the addition of oral or intravenous phosphorus supplement. Forty-four kidney transplanted patients with hypophosphatemia were evaluated retrospectively. They were divided into two groups based on whether patients received (group A, 14 patients) or not (group B, 30 patients) dietary prescription for hypophosphatemia. Group A was further divided into two subgroups: group A1 (8 patients), with baseline phosphatemia ≥ 0.5 mmol/L, treated only with a diet rich in animal phosphorus, and group A2 (6 patients), with baseline phosphatemia ≤ 0.5 mmol/L, who received a potassium phosphate supplement in addition to the same dietary prescription. Three months after transplantation, group A had a greater increase of phosphatemia compared with group B (group A: 0.58 ± 0.12 vs 0.93 ± 0.22 mmol/L; group B: 0.59 ± 0.11 to 0.8 ± 0.13 mmol/L). Furthermore, in group A2 the increase of phosphatemia was lower than in group A1.

In conclusion, dietary approach supported by dietary counseling was effective in treating post kidney transplantation hypophosphatemia. The results of this pilot study might represent a useful working hypothesis for studies with a larger cohort of enrolled patients in order to confirm for these patients the efficacy of the nutritional approach and of the dietary counseling to post renal transplantation hypophosphatemia.

Keywords: Diet, Hypophosphatemia, Kidney transplantation

Introduzione

Il trapianto di rene è il gold standard del trattamento della malattia renale cronica terminale (ESKD) in quanto restituisce la funzionalità renale al paziente, migliora la qualità di vita e ne prolunga la sopravvivenza (1,2). Nonostante il ripristino della normale funzione renale, il trapianto di rene induce cambiamenti specifici nel metabolismo del fosforo che possono causare una grave ipofosfatemia (2).

L'ipofosfatemia colpisce fino al 93% dei pazienti sottoposti a trapianto di rene nei primi 4 mesi dopo il trapianto (3,4).

Diverse sono le cause alla base della sua origine: la disfunzione tubulare post-trapianto, dovuta al danno ischemico conseguente alla riperfusione dell'organo (4), l'iperparatiroidismo persistente (2,4) e gli elevati livelli di FGF-23, che comportano un'aumentata escrezione di fosforo attraverso le urine a causa della ridotta espressione dei co-trasportatori del fosforo a livello del tubulo renale prossimale (2), l'ipovitaminosi D, che contribuisce alla riduzione dell'assorbimento intestinale e del riassorbimento renale di fosforo (2,5) e la terapia immunosoppressiva, che aggrava la perdita renale di fosforo (2,6).

Il significato clinico dell'ipofosfatemia varia a seconda che si sviluppi nella fase post-trapianto precoce o tardiva (4). A breve termine gli effetti includono astenia, debolezza muscolare e osteomalacia; se l'ipofosfatemia è grave (valori al di sotto di $0,3$ mmol/L), si possono avere complicanze acute come anemia emolitica, rhabdmiolisi, ridotta contrattilità cardiaca e insufficienza respiratoria (3,7,8). A lungo termine l'ipofosfatemia può favorire o esacerbare la persistenza o la comparsa di una complicanza molto diffusa nei pazienti con malattia renale cronica, l'osteodistrofia (9-11), nonché contribuire allo sviluppo

Received: July 26, 2022

Accepted: August 8, 2022

Published online: September 14, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Alessandra Zattarin
UOC Dietetica e Nutrizione Clinica
Azienda Ospedale Università di Padova
Via Nicolò Giustiniani 2
35128 Padova - Italy
alessandra.zattarin@unipd.it



di complicanze cardiovascolari e a una ridotta funzionalità del rene trapiantato (2).

La terapia per l'ipofosfemia comprende innanzitutto una dieta ricca di fosforo (12) talvolta accompagnata da un'integrazione orale o endovenosa. Livelli sierici di fosfato al di sotto di 0,5 mmol/L sono considerati come cut-off per l'inizio di una terapia integrativa, così come la presenza di sintomi clinici (principalmente debolezza muscolare) in presenza di valori di fosfato al di sotto di 1,0 mmol/L (5,13).

Pochi studi hanno indagato sul metabolismo dei minerali nel periodo post-trapianto renale (7) e nessuno ha valutato l'efficacia di un intervento dietetico personalizzato per la correzione dell'ipofosfemia.

Soggetti e metodi

Pazienti

Sono stati valutati retrospettivamente 44 pazienti sottoposti a trapianto renale nel periodo tra ottobre 2019 e giugno 2021 presso il Centro Trapianti Rene e Pancreas dell'Azienda Ospedale-Università di Padova, 30 maschi (68%) e 14 femmine (32%), età media di 52 ± 11 anni, che presentavano ipofosfemia ($0,30 \leq$ fosforo plasmatico $\leq 0,75$ mmol/L) (Tab. I).

TABELLA I - Caratteristiche generali e parametri antropometrici del campione in esame (44 pazienti): gruppo A (14 pazienti) e gruppo B (30 pazienti). I dati sono espressi come media \pm DS

	Gruppo A (14 pazienti)	Gruppo B (30 pazienti)
Femmine	7 (50%)	8 (27%)
Maschi	7 (50%)	22 (73%)
Età (anni)	49 ± 13	$53,2 \pm 11,2$
Peso (kg)	$70,1 \pm 13,7$	$69,2 \pm 11,11$
Altezza (m)	$1,68 \pm 0,1$	$1,69 \pm 0,2$
BMI (kg/m ²)	$24,7 \pm 3,8$	$24,2 \pm 3,6$

I pazienti arruolati sono stati suddivisi in due gruppi a seconda che avessero ricevuto (gruppo A, 14 pazienti) o meno (gruppo B, 30 pazienti) prescrizioni nutrizionali per l'ipofosfemia.

Il valore medio della fosfemia alla prima osservazione non differiva significativamente tra i due gruppi.

Il gruppo A è stato ulteriormente suddiviso in due sottogruppi in base al valore della fosfemia alla prima osservazione: sottogruppo A1 (8 pazienti) con valori di fosfemia alla prima osservazione $\geq 0,5$ mmol/L e sottogruppo A2 (6 pazienti) con valori di fosfemia alla prima osservazione $\leq 0,5$ mmol/L.

Trattamento

Il sottogruppo A1 è stato trattato esclusivamente con intervento nutrizionale mediante una dieta ricca di fosforo

di origine animale, mentre il gruppo A2 è stato trattato con la stessa dieta integrata da una supplementazione orale di fosfato di potassio (Kphos, Biohealth Italia, Corso Francia, 233/D 10098 Rivoli, Torino) variabile da 250 mg di P e 500 mg di K/die (1 bustina) a 750 mg di P e a 1.500 mg di K/die (3 bustine) in base all'entità dell'ipofosfemia (2,13).

Protocollo

I pazienti sono stati seguiti a livello ambulatoriale per un periodo di tre mesi dopo il trapianto.

L'intervento dietetico consisteva in tre diete di differente apporto energetico e proteico a elevato contenuto di fosforo di origine animale (Tab. II). Il fabbisogno energetico di ciascun paziente è stato stimato tramite la formula di Harris Benedict corretta per il livello di attività fisica secondo i valori medi riportati dai Larn 2014 (17) e su questa base ad ogni paziente è stata assegnata una delle tre diete.

TABELLA II - Composizione bromatologica dei piani alimentari impiegati

	Dieta 1.500- 1.600 kcal	Dieta 1.700- 1.800 kcal	Dieta 1.900- 2.000 kcal
Energia (kcal)	1.567	1.784	1.942
Proteine (%)	17	19	19
Proteine (g)	64	80,6	88
Proteine vegetali (g)	31	35	39
Proteine animali (g)	33	45	49
Carboidrati (%)	50	48	49
Carboidrati (g)	202	241	247
di cui zuccheri (g)	84	85	86
Lipidi (%)	33	33	32
Lipidi (g)	57	64	68
Fibra (g)	24	26	28
Colesterolo (mg)	227	260	295
Calcio (mg)	1.031	1.077	1.213
Fosforo (mg)	1.215	1.426	1.574
Sodio (mg)	1.051	1.284	1.456
Potassio (mg)	3.158	3.484	3.574
Magnesio (mg)	267	288	308

Nelle tre diete circa il 60% del fosforo derivava da fonti di origine animale, in quanto maggiormente biodisponibile, contrariamente a quello di origine vegetale il cui assorbimento è limitato dal fatto che è principalmente presente sotto forma di fitato (14,15).

Durante un colloquio individuale della durata di circa un'ora un dietista dava istruzioni affinché venisse compilato un diario alimentare settimanale al fine di valutare in modo più preciso gli effettivi introiti alimentari di ciascuno e illustrava le diete ai pazienti.

Per il calcolo delle diete e dei diari alimentari sono state utilizzate le Tabelle di composizione degli alimenti italiane aggiornate, CREA 2019 (18).

Esami ematochimici

I pazienti sono stati osservati ai tempi T0 (2 settimane dopo il trapianto), T1 (7 settimane dopo il trapianto) e T2

(12 settimane dopo il trapianto). Sia a T0 che a T2 abbiamo sottoposto i pazienti al controllo del peso corporeo e dei seguenti parametri plasmatici: urea, creatinina, filtrato glomerulare (eGFR) calcolato mediante formula CKD-EPI, calcio, magnesio, paratormone (PTH), 25 OH Vit D, colesterolo totale, trigliceridi e fosfaturia delle 24 ore; a T1 sono stati ripetuti i dosaggi di urea, creatinina, fosforo e magnesio (Tab. III).

TABELLA III - Media \pm DS degli esami ematochimici a T0 e T2 dei gruppi di intervento e di controllo e p-value per dati appaiati

	Gruppo A			Gruppo B		
	T0	T2	p-value	T0	T2	p-value
Creatinina ($\mu\text{mol/L}$)	114,14 \pm 32,03	112 \pm 38,93	<0,78	134,4 \pm 43,13	135,6 \pm 39,84	<0,98
Urea (mmol/L)	7,81 \pm 2,55	9,1 \pm 2,46	<0,02	9,7 \pm 3,81	9,7 \pm 3,88	<0,85
GFR (mL/min/1,73 m ²)	60 \pm 16,15	61 \pm 19,3	<0,67	55 \pm 21,91	56 \pm 24,1	<0,61
Calcio (mmol/L)	2,34 \pm 0,17	2,45 \pm 0,14	<0,004	2,3 \pm 0,14	2,5 \pm 0,09	<0,001
Fosforo (mmol/L)	0,58 \pm 0,12	0,93 \pm 0,23	<0,001	0,59 \pm 0,11	0,78 \pm 0,12	<0,001
Magnesio (mmol/L)	0,66 \pm 0,05	0,7 \pm 0,08	<0,06	0,7 \pm 0,09	0,7 \pm 0,08	<0,02
PTH (ng/L)	100,2 \pm 71,3	55,3 \pm 54,91	<0,19	140,6 \pm 112	71 \pm 7,7	<0,2
Vitamina D (nmol/L)	27,71 \pm 18,2	61,25 \pm 12,46	<0,004	22,3 \pm 17,4	62,1 \pm 11,4	<0,004
Colesterolo (mg/dL)	5,11 \pm 1,05	5,12 \pm 0,70	<0,48	4,34 \pm 1,50	5,68 \pm 1,34	<0,96
Trigliceridi (mg/dL)	1,77 \pm 1,31	1,72 \pm 0,54	<0,38	1,99 \pm 0,80	2,49 \pm 1,57	<0,88

Analisi statistica

I dati raccolti sono stati elaborati mediante il programma di statistica GraphPad Prism versione 9.2. Nei risultati ottenuti le variabili categoriche sono state espresse come numero assoluto e percentuale, mentre le variabili continue come Media \pm DS.

La significatività della differenza tra le medie è stata valutata tramite il "t" test per dati appaiati e non appaiati, accettando come valori significativi quelli con $p < 0,05$.

Risultati

Apporti alimentari

Dall'analisi dei diari alimentari è stato possibile valutare l'aderenza da parte dei pazienti sia al piano alimentare che

alle indicazioni nutrizionali fornite, oltre che calcolare gli apporti calorico-proteici e di fosforo dei pazienti appartenenti al gruppo A (Tab. IV). Gli apporti medi di energia, proteine e fosforo ottenuti mediante elaborazione dei diari alimentari compilati dai due gruppi di pazienti sono riportati nella Tabella IV. L'apporto calorico in tutto il campione è rimasto quasi invariato nei tre mesi successivi al trapianto passando da 1.747 \pm 15,1 kcal (25 kcal/kg) a T0 a 1.851 \pm 97,6 kcal (26 kcal/kg) a T2, mentre l'apporto proteico è moderatamente aumentato passando da 70,1 \pm 3,0 g (1,0 g/kg) a 81,0 \pm 7,7 g (1,2 g/kg) con un incremento maggiore nel gruppo A2 (+17 g di proteine/die) rispetto al gruppo A1 (+6 g di proteine/die). L'apporto di fosforo è incrementato parallelamente a quello proteico passando da 1.250 \pm 50 mg (18 mg/kg) a 1.556 \pm 221 mg (22 mg/kg).

TABELLA IV - Apporti giornalieri di calorie, proteine e fosforo a T0, T1 e T2 del gruppo A sola dieta (gruppo A1) e del gruppo A dieta + integratore (gruppo A2). i dati sono riportati come media \pm DS

	Gruppo A1			Gruppo A2		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2
Energia (kcal)	1.759 \pm 416	1.650 \pm 279	1.703 \pm 245	1.736 \pm 394	2.070 \pm 401	1.999 \pm 387
Proteine (g)	71 \pm 21,5	73 \pm 12,7	77 \pm 11,8	68 \pm 17,3	85 \pm 17,35	85 \pm 22,8
Fosforo (mg)	1.090 \pm 262	1.122 \pm 180	1.306 \pm 104	1.410 \pm 330	1.697 \pm 196	1.807 \pm 416



Fosforo plasmatico

A T0 il livello del fosforo plasmatico era inferiore alla norma in entrambi i gruppi con valori non significativamente diversi tra gruppo A e gruppo B (Tab. V); a T1 la fosforemia è aumentata rispetto a T0 in entrambi i gruppi pur senza raggiungere il livello di norma e con un aumento più cospicuo per il gruppo A ($p < 0,01$). A T2 nel gruppo A la fosforemia è rientrata nel range di norma in 11 pazienti su 14, mentre nel gruppo B è aumentata rispetto a T1 senza però rientrare nei limiti; anche a T2 la fosforemia media del gruppo A era significativamente superiore a quella del gruppo B ($p < 0,01$) (Fig. 1).

TABELLA V - Fosforo plasmatico dei gruppi A e B a T0, T1 e T2

	Gruppo A	Gruppo B	p-value
Fosforo plasmatico T0 (mmol/L)	0,58 ± 0,12	0,59 ± 0,11	<0,58
Fosforo plasmatico T1 (mmol/L)	0,77 ± 0,21	0,65 ± 0,12	<0,01
Fosforo plasmatico T2 (mmol/L)	0,93 ± 0,23	0,78 ± 0,12	<0,01

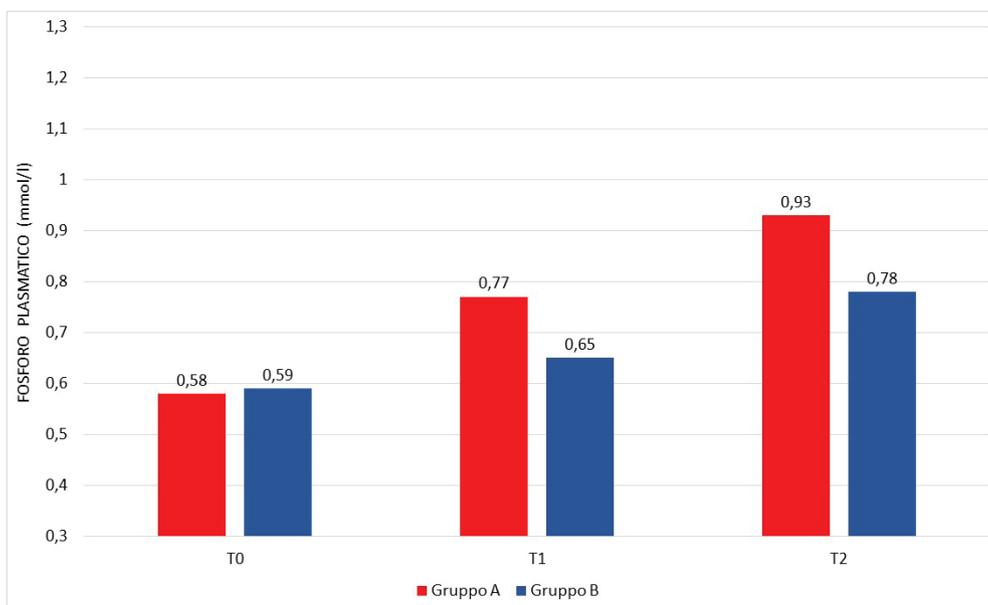


Fig. 1 - Fosforo plasmatico a T0, T1 e T2 nel gruppo A vs gruppo B.

Nel sottogruppo A1 il livello di fosforo a T0 era significativamente superiore rispetto al sottogruppo A2, che ha pertanto assunto l'integratore. A T1 la fosforemia è risultata aumentata rispetto a T0 in entrambi i gruppi raggiungendo il valore di norma solo nel gruppo A1 in 5 pazienti su 8. A T2 nel gruppo A1 la fosforemia è rientrata ampiamente nel range di norma in 7 pazienti su 8, mentre nel gruppo A2, nonostante l'aumento rispetto a T1, il valore della fosforemia è rimasto lievemente al di sotto del range di norma (Tab. VI).

Nelle Figure 2 e 3 è possibile osservare rispettivamente l'andamento della fosforemia del gruppo A1 (dieta) e del gruppo A2 (dieta e integratore).

Discussione

Dopo il trapianto di rene molti pazienti presentano un'ipofosfatemia conseguente al persistere di elevati livelli circolanti di PTH e agli effetti dei farmaci immunosoppressori sul metabolismo del calcio, del fosforo e della vitamina D (2,19). Il principale provvedimento terapeutico consigliato è garantire un adeguato apporto di fosforo attraverso la dieta

TABELLA VI - Fosforo plasmatico e urinario dei gruppi A1 e A2 a T0, T1 e T2

	Gruppo A1	Gruppo A2	p-value
Fosforo plasmatico T0 (mmol/L)	0,65 ± 0,09	0,49 ± 0,09	<0,01
Fosforo plasmatico T1 (mmol/L)	0,87 ± 0,21	0,62 ± 0,11	<0,02
Fosforo plasmatico T2 (mmol/L)	1,04 ± 0,24	0,79 ± 0,09	<0,05
P-value T0-T2	<0,002	<0,001	
Fosforo urinario T0 (mmol/24 h)	22,4 ± 7,83	26,3 ± 10,95	<0,45
Fosforo urinario T2 (mmol/24 h)	21,44 ± 11,84	27,36 ± 5,71	<0,28
P-value T0-T2	<0,72	<0,86	

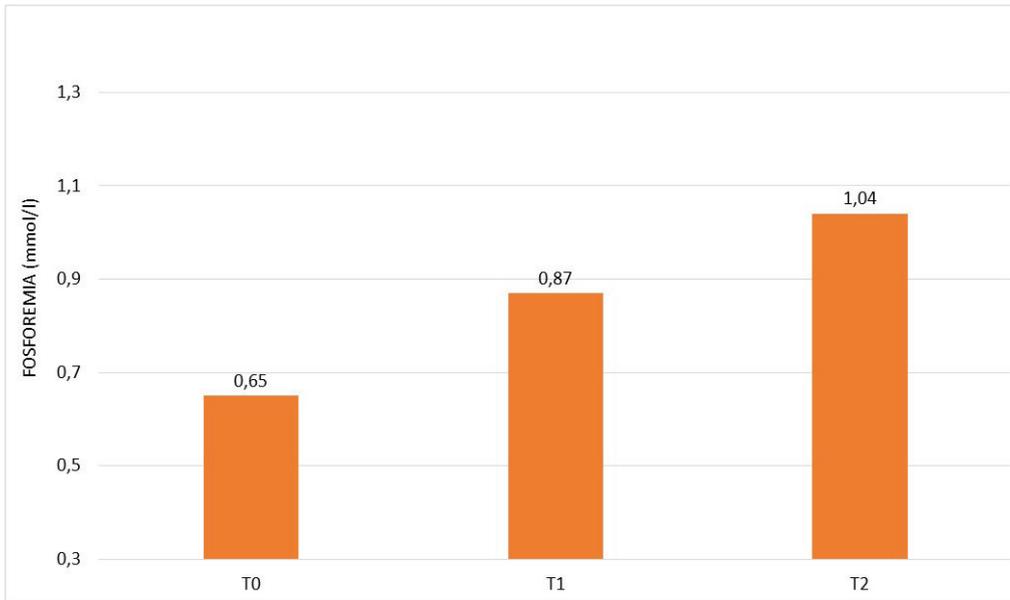


Fig. 2 - Andamento della fosforemia nel gruppo a sola dieta A1 (8 pazienti) a T0, T1 e T2.

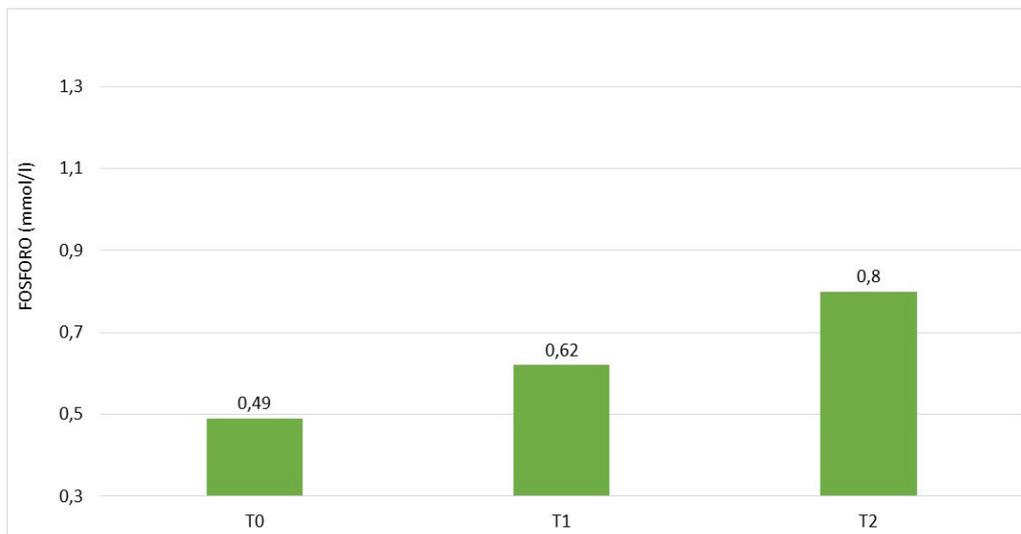


Fig. 3 - Andamento della fosforemia nel gruppo A2 (6 pazienti), rilevata a T0, T1 e T2.

e qualora questo non fosse sufficiente o in caso di ipofosfemia severa, il ricorso all'integrazione (12,16), anche se in letteratura vi sono scarse evidenze in merito.

Il nostro studio è il primo disegnato con l'intento di valutare l'efficacia di un counseling e della prescrizione dietetica sui livelli di fosforemia nell'immediata fase post-trapianto di rene.

Relativamente all'apporto calorico, abbiamo osservato che in tutta la coorte di pazienti arruolati nello studio è rimasto quasi invariato nei tre mesi successivi al trapianto mentre l'apporto proteico è moderatamente aumentato parallelamente a quello del fosforo. Invece, come atteso, nei pazienti

trattati anche con integratore alimentare (gruppo A2) si è osservato complessivamente un maggiore introito di fosforo (+417 mg/die vale a dire 6 mg/kg, $p < 0,01$).

In tutta la coorte di pazienti arruolati è stato osservato un aumento dell'assunzione di fosforo di origine animale (+20%), dato particolarmente importante in quanto questo presenta una biodisponibilità superiore al fosforo di origine vegetale. Infatti, il fosforo presente nei vegetali è prevalentemente sotto forma di fitato, che può liberarsi solo mediante la fitasi, enzima non presente nell'uomo (14,15,20).

A tre mesi dal trapianto la fosforemia dei pazienti del nostro studio era mediamente rientrata nei limiti di norma; tuttavia,

nei pazienti del gruppo A1 si è osservato un aumento, anche se non statisticamente significativo, superiore a quanto rilevato nel gruppo A2. Questo dato può essere spiegato dalle più profonde anomalie del metabolismo del fosforo presenti nel gruppo A2.

Wolf et al. (21-23) hanno riportato che nei pazienti con livelli di fosforo sierico più bassi tre mesi dopo il trapianto di rene sono associati livelli più elevati di FGF-23, fattore di crescita dei fibroblasti che induce fosfaturia e che inibisce la sintesi di 1,25-diidrossivitamina D. I dati dei nostri pazienti sono in accordo con una fosfaturia più elevata nel gruppo A2 rispetto al gruppo A1, che tuttavia non ha raggiunto la significatività statistica probabilmente a causa della bassa numerosità della nostra coorte di pazienti. Comunque si può assumere che tale differenza possa essere attribuita non solo al maggior apporto di fosforo ma anche ad anomalie dei meccanismi regolatori.

In conclusione, l'approccio dietetico supportato dal counseling nutrizionale si è rivelato efficace nel trattamento dell'ipofosforemia post-trapianto di rene. I risultati di questo studio pilota possono costituire un'utile working hypothesis per studi con una maggiore numerosità al fine di dimostrare l'utilità dell'approccio dietetico e del counseling nutrizionale per l'ipofosforemia post-trapianto di rene.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Authors contribution: All Authors contributed equally to this manuscript.

Bibliografia

- US Renal Data System (USRDS). USRDS Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States Vol 7.2. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease; 2013. [Online](#) (Accessed June 2022).
- Baia LC, Heilberg IP, Navis G, de Borst MH; NIGRAM investigators. Phosphate and FGF-23 homeostasis after kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(11):656-666. [CrossRef PubMed](#)
- Ambühl PM, Meier D, Wolf B, Dydak U, Boesiger P, Binswanger U. Metabolic aspects of phosphate replacement therapy for hypophosphatemia after renal transplantation: impact on muscular phosphate content, mineral metabolism, and acid/base homeostasis. *Am J Kidney Dis*. 1999;34(5):875-883. [CrossRef PubMed](#)
- Chadban S, Chan M, Fry K, et al; CARI. The CARI guidelines. Nutritional management of hypophosphatemia in adult kidney transplant recipients. *Nephrology (Carlton)*. 2010;15(suppl 1):S48-S51. [CrossRef PubMed](#)
- Sakhaee K. Post-renal transplantation hypophosphatemia. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(2):213-220. [CrossRef PubMed](#)
- Pochineni V, Rondon-Berrios H. Electrolyte and Acid-Base Disorders in the Renal Transplant Recipient. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:261. [CrossRef PubMed](#)
- Wolf M, Weir MR, Kopyt N, Mannon RB, Von Visger J, Deng H, Yue S, Vincenti F. A Prospective Cohort Study of Mineral Metabolism After Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2016 Jan;100(1):184-93. [CrossRef PubMed](#)
- Ghanekar H, Welch BJ, Moe OW, Sakhaee K. Post-renal transplantation hypophosphatemia: a review and novel insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006;15(2):97-104. [CrossRef PubMed](#)
- Torres A, Lorenzo V, Salido E. Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(2):551-558. [CrossRef PubMed](#)
- Haffner D, Leifheit-Nestler M. CKD-MBD post kidney transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(1):41-50. [CrossRef PubMed](#)
- Torregrosa JV, Bover J, Cannata Andía J, et al.; Spanish Nephrology Society. Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients (S.E.N.-M.B.D.). *Nefrologia*. 2011;31 Suppl 1:3-32. [CrossRef PubMed](#)
- Uma Chitra, K. Sunitha Premalatha. Nutritional management of renal transplant patients, *Indian Journal of Transplantation*, 2013;7:88-93. [CrossRef](#)
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009 Nov;9 Suppl 3:S1-155. [CrossRef PubMed](#)
- Calvo MS, Lambert-Allardt CJ. Phosphorus. *Adv Nutr*. 2015;6(6):860-862. [CrossRef PubMed](#)
- Kalantar-Zadeh K, Gutekunst L, Mehrotra R, et al. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(3):519-530. [CrossRef PubMed](#)
- Chan M, Patwardhan A, Ryan C, et al; Caring for Australasians with Renal Impairment; Dietitians Association of Australia. Evidence-based guidelines for the nutritional management of adult kidney transplant recipients. *J Ren Nutr*. 2011;21(1):47-51. [CrossRef PubMed](#)
- LARN. Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana, IV Revisione, SINU. Roma. SICS Editore. 2014;32-71.
- Tabelle di Composizione Degli Alimenti, CREA 2019. Disponibile [Online](#)
- Rho MR, Lim JH, Park JH, et al. Evaluation of nutrient intake in early post kidney transplant recipients. *Clin Nutr Res*. 2013;2(1):1-11. [CrossRef PubMed](#)
- Kovesdy CP, Bross R, Shinaberger CS, et al. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Mar;5(3):519-30. [CrossRef PubMed](#)
- Bhan I, Shah A, Holmes J, et al. Post-transplant hypophosphatemia: Tertiary 'Hyper-Phosphatoninism'? *Kidney Int*. 2006;70(8):1486-1494. [CrossRef PubMed](#)
- Sánchez Fructuoso AI, Maestro ML, Calvo N, et al. Role of fibroblast growth factor 23 (FGF23) in the metabolism of phosphorus and calcium immediately after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2012;44(9):2551-2554. [CrossRef PubMed](#)
- Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2012 Oct;82(7):737-47. [CrossRef PubMed](#)



Ruolo dell'Infermiere di Famiglia e di Comunità nell'assistenza dei pazienti in dialisi domiciliare e possibili effetti sugli outcome assistenziali

Francesco Burrai¹, Margherita Gambella², Valentina Micheluzzi³

¹Servizio Professioni Sanitarie, ASL n. 1 di Sassari, Sassari - Italy

²Infermiera Libera Professionista, Olbia - Italy

³Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari, Cardiocirurgia, Sassari - Italy

Role of the Family and Community Nurse in home dialysis patients and possible effects on healthcare outcomes

From the analysis of the national and international literature and considering the socio-demographic changes, it is necessary to rethink the organizational models capable of giving concrete answers to the new health and welfare needs of the population. The progressive increase of the elderly population and of people with at least one chronic disease and the SARS-CoV-2 pandemic have highlighted the need for a health and social system close to the population, which increases the territorial assistance, in particular at the patient's home. Home care must become an elective place for prevention and health promotion activities. PNRR funds for proximity networks, telemedicine and innovation in the health field will enable assistance to be directed towards a new organizational and operational perspective, where the family and community nurse will play a key role. In the care of patients on home dialysis the evidence described in the literature reports the benefits of home hemodialysis treatment, in which the nurse of the family and community through his care skills, technical and psychological counselling, tele assistance and e-health can be integrated into the home care path, assisting the patient and the family unit and supporting them in the different health needs, especially in the quality of life outcome.

Keywords: Community, Dialysis, Family, Home health care nurse

Introduzione

Dalla revisione della letteratura, ricercando informazioni da database e siti nazionali e internazionali istituzionali, e dall'analisi dei documenti specifici prodotti nel nostro Paese, come il Piano Sanitario Nazionale del 2006-2008 (1), la Conferenza Stato Regioni concernente il Patto per la Salute 2019-2021 (2), il Piano Nazionale della Cronicità 2016 (3), il Piano Nazionale Ripresa e Resilienza (PNRR) (4), il Position Statement FNOPI 2020 (5) e il programma HEALTH21 2000 (6), e considerati i cambiamenti socio-demografici, è necessario ripensare ai modelli organizzativi capaci di dare risposte coerenti ai nuovi bisogni di salute e di benessere della popolazione.

Received: July 29, 2022

Accepted: October 6, 2022

Published online: November 7, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Francesco Burrai
Servizio Professioni Sanitarie ASL n. 1 di Sassari
Via Tempio 5
07100 Sassari - Italy
francesco.burrai@aslsassari.it

Il progressivo invecchiamento di questa, l'incremento di persone con almeno una patologia cronica, la progressiva semplificazione della dimensione e della composizione delle famiglie, con un incremento di persone over 65 che vivono da sole e una riduzione del 50% circa degli anni di vita liberi da disabilità nelle persone sopra i 65 anni, con sostanziali differenze sulla base delle condizioni socio-economiche (6), sono peculiarità che richiedono un modello assistenziale sensibile alle necessità del territorio e che si distacchi dal modello ospedale-centrico, focalizzando l'attenzione sul contesto di vita quotidiana della persona.

L'assistenza sanitaria territoriale diventa luogo elettivo per attività di prevenzione e promozione della salute attraverso percorsi di presa in carico della cronicità e della personalizzazione dell'assistenza, in stretta correlazione con il PNRR (4) e il Piano Nazionale della Cronicità (3).

Le proposte del PNRR consentono di sostenere modelli organizzativi capaci di riconvertire l'attuale contesto operativo con programmi di riqualificazione extra-ospedaliera privilegiando l'integrazione territoriale e l'offerta socio-sanitaria e individuando target di popolazione con particolare riferimento alle condizioni di fragilità che necessitano di

integrazione territoriale nell'ambito della continuità assistenziale a forte integrazione professionale.

Il paziente nefrologico in dialisi rientra perfettamente in questo contesto sanitario e socio-sanitario, dove l'Infermiere di Famiglia e di Comunità (IF/C) diventerà una figura fondamentale per l'assistenza dei pazienti dializzati ed è per questo che il mondo della nefrologia dovrebbe conoscere questa figura, su cui il nostro Paese sta investendo dal punto di vista normativo e finanziario, anche attraverso i fondi del PNRR.

Infatti, l'IF/C rappresenta un sanitario strategico nelle funzioni di orientamento e potenziamento del Population Health Promotion Model, specificatamente della medicina d'iniziativa e di prossimità nonché per le sue competenze, un agente dell'empowerment delle persone e della comunità.

L'obiettivo di questa revisione è quello di mostrare quali sono le caratteristiche dell'IF/C e come impatteranno progressivamente sul paziente dializzato e con quali strumenti.

L'Infermiere di Famiglia e di Comunità

Era il 2000 quando a livello internazionale l'OMS (7) delineava una nuova figura sanitaria che potesse assistere la famiglia e la comunità direttamente al domicilio con competenze specialistiche nelle cure primarie e di sanità pubblica: nasceva l'IF/C. Questo per definizione "è il professionista in possesso di uno specifico titolo di master universitario di primo livello, competente nella promozione della salute, nella prevenzione e nella gestione partecipativa dei processi di salute individuali, familiari e della comunità" (8).

In Italia, questa nuova figura viene delineata nel maggio del 2020 con il "decreto Rilancio" per supportare le Unità speciali di continuità assistenziale e per potenziare la presa in carico sul territorio dei soggetti infettati da SARS-CoV-2 (9).

L'IF/C è un esperto nella prevenzione e nella promozione della salute e dell'educazione sanitaria e terapeutica e fa emergere le risorse insite nella persona, un'educazione partecipata, attiva. Attua con interventi specifici la riduzione dell'impatto dei determinanti sociali sulla salute del singolo individuo e sostiene il concetto di invecchiamento sano quale "processo di sviluppo e mantenimento delle abilità funzionali che consentono il benessere nell'avanzare dell'età" durante l'intero corso della vita.

Il ruolo di questo professionista della salute è quello di sostenere e accompagnare la persona, la famiglia e la comunità nel processo di coping per affrontare e gestire i problemi e trovare e mettere in pratica strategie efficaci per risolverli.

L'IF/C promuove l'empowerment del singolo e della comunità rendendo le persone competenti. Agisce nei tre livelli di prevenzione: 1) primaria, lavorando sugli stili di vita e sui fattori di rischio; 2) secondaria, educando alla diagnosi precoce; 3) terziaria, contenendo gli esiti della patologia. I luoghi in cui agisce sono: 1) gli ambulatori infermieristici orientati alla personalizzazione delle cure e che rappresentano il perno tra

il territorio, l'assistenza a domicilio e il servizio di continuità assistenziale; 2) gli ambulatori infermieristici delle cronicità, con l'adozione dell'approccio metodologico del disease management secondo il paradigma del Chronic Care Model (CCM), dell'Expanded Chronic Care Model (ECCM) e della medicina di prossimità e di iniziativa; 3) le Case della Comunità (4), le quali rappresentano una nuova idea di struttura socio-sanitaria con la funzione di assistenza primaria e preventiva e per la presa in carico di pazienti affetti da patologie croniche; 4) gli ospedali di comunità, strutture con 20 posti letto, che hanno lo scopo principale di evitare ricoveri ospedalieri impropri e di favorire le dimissioni protette.

Il PNRR (4) contribuisce alla realizzazione di questa nuova figura, attraverso una linea di mission presente nella sezione "Missione 6: SALUTE" dove sono contenuti i fondi destinati alle reti di prossimità, alla telemedicina e all'innovazione in campo sanitario. Tra gli obiettivi del piano rientra la promozione dell'assistenza domiciliare con 9.600 Infermieri, 1 ogni 2.500 abitanti.

Il primo esempio storico in Italia di IF/C è quello dalla Regione Friuli-Venezia Giulia (10) nel 2001, un progetto nato per analizzare gli effetti della ramificazione dei servizi sanitari sul territorio per diminuire gli accessi dei codici bianchi in Pronto Soccorso dell'Azienda per i Servizi Sanitari n. 5 "Bassa Friulana". Nel triennio 2009-2011 si sono registrati 79.397 accessi a fronte di quelli del triennio 2005-2009 che ammontavano a 97.282, con una riduzione del 18,3%. Visti i risultati, la Regione ha previsto la figura dell'IF/C nel Piano Sanitario e Socio-Sanitario 2006-2008 (DGR 782/2006) (11) e più recentemente nelle Leggi di Riforma Sanitaria FVG n. 27/2018 (12) e n. 22/2019 (13).

La necessità di questa nuova figura nasce dai cambiamenti demografici che il nostro Paese sta attraversando ma anche dal desiderio della sanità di dare segni di rinnovamento alla popolazione. Negli anni la figura dell'Infermiere si è evoluta e lo ha fatto simultaneamente alla comunità che ha percepito come l'IF/C giochi un ruolo strategico. Infatti, la ricerca CENSIS-FNOPI (14) ha mostrato come il 91,4% degli italiani consideri l'IF/C una buona soluzione per assistere persone a livello domiciliare con patologie croniche.

Modelli concettuali di riferimento

L'IF/C può seguire diversi modelli concettuali di riferimento come Linee Guida della sua azione professionale. Il primo è quello proposto dall'OMS (15): il Primary Health Care (PHC). Questo modello mette al centro una sanità progettata con le persone e per le persone, dove la malattia e le istituzioni non sono più il centro concettuale dell'assistenza, in una visione di percorso di interventi che abbraccia la vita.

Il PHC comprende tre elementi interconnessi tra loro di cui: 1) i servizi sanitari integrati che uniscono a sé l'assistenza primaria e la salute pubblica; 2) politiche e azioni multisettoriali per affrontare i determinanti della salute; 3) coinvolgimento

del singolo, delle famiglie e della comunità per incrementare la cura di sé stessi.

Altro modello è quello del CCM e dell'ECCM, dove non è più il paziente che si reca in ospedale ma è il sistema salute che si rivolge al cittadino attraverso la capillarizzazione dei servizi sanitari tramite anche l'introduzione di figure come l'IF/C. La gestione dei pazienti cronici è un problema sanitario e socio-sanitario che da anni è uno dei punti strategici del management delle organizzazioni sanitarie, perché non solo il numero di questo tipo di popolazione sta progressivamente aumentando, ma perché la loro assistenza richiede personale specificatamente formato, finanziamenti strutturali e un radicale ripensamento dell'organizzazione del sistema sanitario e socio-sanitario. Il CCM e l'ECCM rispecchiano un modello di sanità di iniziativa che può migliorare la presa in carico dei pazienti con patologie croniche, la qualità della vita e la consapevolezza della malattia (3). Non solo, utilizza l'umanizzazione dell'assistenza inglobando la prospettiva definita "patient experience", sentirsi accompagnato in un processo unico e continuo, con una migliore compliance nell'aderenza terapeutica e concordata con il team assistenziale (16).

Un terzo modello di riferimento è quello di Jean Watson, che ha sviluppato lo Human Caring. La cura umana di cui parla la Watson non è solo intesa come cura della persona, ma evidenzia "i valori e il significato dell'Essere umani e dell'onore l'unità dell'Essere". Nel rapporto con la persona assistita nel percorso di cura, l'ambiente non è inteso come ambiente fisico ma è l'Infermiere che diventa ambiente. La relazione Infermiere-paziente è fondamentale affinché l'assistito non perda mai la percezione di essere una persona (17). Per un'efficace integrazione di questo professionista sono importanti tre concetti delineati da Rosenfield nel 1992 (18): 1) la transdisciplinarietà che equivale a lavorare insieme secondo un'unica struttura concettuale che riunisca a sé concetti, teorie e approcci provenienti da più discipline; 2) l'interdisciplinarietà, affrontare un problema comune da prospettive disciplinari individuali; 3) la multidisciplinarietà, lavorare in parallelo da discipline diverse per affrontare problemi comuni. In un'ottica di lavoro in equipe, di condivisione delle informazioni e di comunicazione tra più discipline, l'IF/C si pone come intermediario tra il mondo sanitario e socio-sanitario e la popolazione, con lo scopo di rendere sempre più accessibili e fruibili i servizi.

Core delle competenze dell'IF/C

I setting assistenziali su cui agisce l'IF/C sono svariati e comprendono i vari tipi di famiglia, il gruppo e la comunità. I cambiamenti dello stile di vita, il calo delle nascite e l'aumento del numero di persone con età > 65 anni (19) hanno portato allo sviluppo di nuove definizioni nella sociologia della famiglia, per prime le Nazioni Unite che, nel 1970, diedero una nuova definizione alla "famiglia" così come era conosciuta. Infatti, la definirono come a) famiglia unipersonale, composta da una

sola persona che provvede da sé al proprio sostentamento; b) famiglia composta da due o più persone che dimorano abitualmente nella stessa abitazione e legate o meno da vincoli di parentela (20), il gruppo inteso come "due o più individui che si percepiscono come membri della medesima categoria sociale" (21). La comunità invece, è stata definita dall'OMS come "un gruppo specifico di persone, che spesso vivono in un'area geografica definita e che condividono la stessa cultura, gli stessi valori e le stesse norme [...]. Esse manifestano, inoltre, una certa consapevolezza della loro identità di gruppo e condividono gli stessi bisogni e il medesimo impegno nel soddisfarli" (22).

È in relazione con queste conformazioni sociali che l'IF/C agisce: 1) a livello individuale e familiare, attraverso interventi diretti e indiretti, dall'elaborazione di piani educativi individualizzati alla supervisione dell'aderenza al piano terapeutico e al monitoraggio, anche tramite colloqui familiari per promuovere strategie efficaci atte a ridurre il carico familiare; 2) a livello di gruppo, attraverso interventi che si rivolgono a gruppi di persone organizzati in funzione di specifici bisogni di salute attivando progetti di formazione sulla salute e sui rischi e al miglioramento degli stili di vita, stimolando il self-care; 3) a livello comunitario attraverso azioni rivolte alle comunità attivando progetti di formazione sulla salute e sui rischi e al miglioramento degli stili di vita, stimolando il self-care (8).

Nell'assistenza del paziente sottoposto a emodialisi domiciliare (HHD), l'IF/C:

- pianifica e attua il trattamento prescritto dal personale medico e, attraverso le conoscenze acquisite, gestisce le apparecchiature dialitiche e risponde ai bisogni olistici specifici del paziente dializzato;
- gestisce gli accessi vascolari per il trattamento;
- valuta costantemente le condizioni del paziente riconoscendo precocemente le problematiche e risolvendole con competenza;
- pianifica e attua interventi organizzativi volti a soddisfare i bisogni del malato cronico in trattamento HHD (23);
- valuta le necessità e i bisogni di informazione sanitaria dell'individuo e della sua famiglia in riferimento alla gestione della malattia.

Il suo ruolo si esplica in sinergia con i diversi servizi sanitari e socio-sanitari, attraverso una presa in carico globale interdisciplinare e interprofessionale con prestazioni sanitarie e socio-sanitarie di diversa complessità e intensità (8).

L'IF/C è un sanitario che utilizza gli strumenti della sanità digitale, dell'e-health, in particolare della telemedicina, della teleassistenza, del teleconsulto e dei podcast per l'educazione terapeutica e delle app per il monitoraggio da remoto. L'IF/C potrebbe, attraverso applicazioni di e-health installate su particolari orologi digitali indossati dal paziente, monitorare diversi parametri fisiologici legati alla dialisi, come la temperatura corporea, la frequenza cardiaca, la frequenza



respiratoria, la saturazione dell'ossigeno, la pressione arteriosa, la sua attività fisica come numero passi/die e la quantità di calorie consumate, e inviare alert e report. Attraverso la telemedicina e la teleassistenza potrebbe in maniera indiretta monitorare il funzionamento della tecnologia dialitica in collaborazione con il servizio di dialisi e in maniera diretta interagire da remoto via audio e video con il paziente. Attraverso il teleconsulto, l'IF/C in tempo reale interagisce da remoto con il paziente per rispondere alle domande che il paziente pone su diversi aspetti assistenziali della dialisi. Attraverso i podcast, l'IF/C crea contenuti multimediali su diversi aspetti di educazione terapeutica nel campo dell'assistenza dialitica a cui il paziente può accedere da remoto h 24. Attraverso applicazioni installate sullo smartphone, l'IF/C utilizza una piattaforma digitale dedicata in cui sono registrate tutte le informazioni assistenziali del paziente, con possibilità di analisi, report, link con i servizi sanitari e socio-sanitari e contatti con i caregiver e le risorse della comunità.

Implicazioni con la pandemia da SARS-CoV-2

Nel panorama attuale, caratterizzato dalla pandemia da COVID-19, è emersa la necessità di rivedere l'organizzazione della sanità non solo per proteggere la popolazione e ancor di più i soggetti fragili dal contagio, ma anche per garantire cure, terapie, assistenza ed educazione sanitaria nonostante l'emergenza.

Anziani e pazienti affetti da malattie respiratorie, cardiocircolatorie, renali, cerebrovascolari e autoimmuni fanno parte di quella popolazione di pazienti a maggior rischio di contrarre l'infezione da SARS-CoV-2 e di subire gravi complicanze.

I pazienti con insufficienza renale cronica (RRC) in trattamento dialitico sono particolarmente esposti alle malattie respiratorie a causa soprattutto di problematiche inerenti a un sistema immunitario deficitario (24). Recentemente la Società Italiana di Nefrologia ha condotto un sondaggio sui rischi di infezione da SARS-CoV-2 di pazienti con RRC sottoposti a terapia sostitutiva renale (RRT) e ha evidenziato che dal 24 febbraio al 23 aprile 2020 su 60.441 pazienti esposti 1.368 (2,26%) hanno contratto l'infezione da SARS-CoV-2, a differenza della percentuale di infezione della popolazione generale stimata allo 0,4% (25). Lo stesso sondaggio citato pocanzi riporta che sui 1.368 pazienti positivi al SARS-CoV-2 con RRC e sottoposti a RRT, i decessi sono stati 449 (32,83%) con un tasso di mortalità complessiva di 2,5 volte superiore rispetto al tasso stimato nella popolazione generale al 23 aprile.

Un secondo elemento che mette a rischio di infezione da SARS-CoV-2 i pazienti con RRC sottoposti a RRT è la struttura ospedaliera, vale a dire proprio quel luogo che fornisce questo trattamento. Anche la struttura ospedaliera, a causa della presenza di numerosi pazienti nei servizi di dialisi che contemporaneamente sono presenti nelle camere di degenza per essere sottoposti alla dialisi, e la lunga permanenza spesso in camere di degenza con spazio ridotti e con altri pazienti sono

condizioni che possono innescare gravi fattori di rischio per contrarre l'infezione da SARS-CoV-2 (26).

La problematica della dialisi ospedaliera messa in chiara evidenza dalla pandemia ha mostrato tutti i limiti della dialisi effettuata all'interno degli ambienti ospedalieri, e questo ha contribuito a riflettere su soluzioni che possono essere solo di tipo domiciliare.

L'emodialisi domiciliare (HHD) nasce tra gli anni '60 e '70 del Novecento a causa dell'incremento del numero di pazienti da sottoporre a dialisi e della carenza di strutture abbastanza grandi che potessero accoglierli (27). A sessant'anni dallo sviluppo di questo strumento di cura i dati evidenziano una vasta variabilità tra i diversi Paesi nel mondo che va da un ampio utilizzo in Nuova Zelanda e Australia con il 58,4% e il 39% ciascuno a un 4,6% negli USA (28) e in Europa a un < 2% (29).

Si è ripreso a parlare di HHD sulla spinta dei cambiamenti sociali, sanitari e tecnologici. Le nuove esigenze sono quelle di mirare verso l'assistenza territoriale definita di primo livello, per lasciare l'assistenza di secondo e di terzo livello alla gestione e alla cura di pazienti acuti, mutamenti sociali con i pazienti sempre più consapevoli che chiedono di poter mantenere una buona qualità di vita nonostante la malattia e gli operatori sanitari che lavorano di concerto per sviluppare l'empowerment del singolo, della comunità e delle famiglie per trovare le strategie più adatte per fare fronte alla malattia.

I dati riportati da una revisione sistematica del 2015 mostrano che nel 2010 il numero di pazienti in dialisi era di 2.050 milioni, mentre i modelli recenti prevedono che questo numero sarà pari a più del doppio tra il 2010 e il 2030 (30).

Il crescente numero di pazienti sottoposti a dialisi deve far riflettere sulle alternative al trattamento in ospedale e sui benefici dell'HHD analizzando inoltre gli ostacoli e trovando nuove soluzioni, dove l'IF/C appare essere un professionista con tali potenzialità.

IF/C nell'emodialisi domiciliare: facilitatori e barriere

Come già accennato sopra, l'emergenza sanitaria che stiamo vivendo ha cambiato l'approccio al sistema sanitario così come lo conoscevamo. Il cambiamento principale è stato quello della continuità delle cure assistenziali. Nell'ambito della malattia renale cronica è tornato in auge un trattamento che per lungo tempo era stato poco sviluppato, l'HHD.

La letteratura scientifica si è espressa in molteplici occasioni sul tema. Ha esaminato i benefici e gli ostacoli al trattamento e ha proposto diverse soluzioni.

Gli outcome che sono stati presi in esame hanno riguardato la sfera fisica, psicologica e sociale.

Secondo l'International Quotidian Dialysis Registry, i pazienti sottoposti a emodialisi per un tempo superiore 5,5 ore al giorno hanno una sopravvivenza migliore del 45% rispetto ai pazienti sottoposti a emodialisi in un centro con metodo tradizionale (31).

Pazienti sottoposti a HHD con regimi di emodialisi più frequenti hanno riportato volumi e tassi di ultrafiltrato (UF) inferiori rispetto al trattamento convenzionale. I risultati hanno mostrato un volume medio di UF di $4,1 \pm 1,4$ L nel gruppo con trattamento tradizionale, contro $1,0 \pm 0,7$ L per l'HHD. Il tasso medio di UF era $15,4 \pm 2,11$ mL/kg all'ora per il trattamento convenzionale e $3,39 \pm 2,19$ mL/kg all'ora per l'HHD. Si sono registrate inoltre una diminuzione della pressione sistolica in pre dialisi nell'HHD con un valore di 123,3 mmHg, mentre quella registrata nel trattamento nel centro dialisi era di 146,2 mmHg, e una riduzione della pressione sistolica nel post dialisi nell'HHD con un valore di 123,2 mmHg, rispetto al valore di 127,7 mmHg registrato nel trattamento nel centro dialisi. I risultati hanno anche mostrato una riduzione dei livelli di proteina C-reattiva rispetto ai pazienti in cui la dialisi veniva effettuata presso il centro dialisi ($P = 0,018$) (32).

Foley et al. (2011) hanno studiato 32.065 partecipanti all'End-Stage Renal Disease Clinical Performance Measures Project sottoposti a emodialisi tre volte a settimana. I risultati hanno mostrato che i tassi degli eventi gravi sono correlati in maniera direttamente proporzionale con l'aumento degli intervalli di tempo tra i trattamenti dialitici. Specificatamente, gli outcome comparati tra chi veniva trattato nel centro dialitico e chi invece veniva trattato a livello domiciliare hanno mostrato queste evidenze: la mortalità per le cause cardiache, 10,2 contro 7,5 decessi per 100 persone-anno ($p < 0,001$), la mortalità per infarto del miocardio, 6,3 vs 4,4 ($p < 0,001$), ictus 4,7 vs 3,1 ($p < 0,001$) e aritmia 20,9 vs 11,0 ($p < 0,001$) (33). Questi risultati mostrano come l'HHD sia un trattamento che rispetta maggiormente la fisiologia renale in quanto può essere eseguito quotidianamente e può evitare ampi intervalli temporali interdialitici riducendo conseguentemente anche lo stress cardiovascolare.

Tra gli outcome psicologici e sociali dell'HHD si evidenziano il miglioramento della qualità di vita del paziente e il rafforzamento delle relazioni interpersonali (34). La variabile disoccupazione delle persone in età lavorativa, compresa tra 18 e 64 anni è associata a problemi come ansia, depressione (35) e perdita di autostima (36). Questo fenomeno è correlato ai pazienti in dialisi, infatti un gran numero di pazienti lascia il lavoro o ne riduce l'orario poco prima dell'inizio della dialisi o poco dopo. In uno studio condotto su 359 pazienti sottoposti a dialisi di cui 85 lavoratori e 270 disoccupati, il 69% dei disoccupati ha dichiarato di essere in grado di lavorare e di voler tornare al lavoro (37). Si evidenzia che i centri dialisi che offrono l'HHD mostrano tassi più elevati di pazienti con un'occupazione fissa (OR 1,19, IC 95% 1,11-1,28) (38).

Uno studio qualitativo ha riportato i pareri e le opinioni di pazienti sottoposti all'HHD e dei loro caregiver e/o familiari, dove tra i punti di forza rientrano maggiori autonomia e flessibilità. Infatti, i dati qualitativi indicano che diversi pazienti sarebbero maggiormente orientati a essere trattati in emodialisi domiciliare, come dimostrano queste espressioni eloquenti: 1) "Solo per evitare di dover venire qui (in clinica) e

per non avere limiti di tempo. Riflettendo, eseguendo l'emodialisi a casa, potrei gestire il mio tempo come preferisco"; 2) "Sei nel tuo letto, nessun contatto con altre persone; non devi vedere la malattia dell'altro, che ti fa pensare alla tua malattia e la ingigantisce" (39).

Se da una parte abbiamo gli aspetti percepiti positivamente da pazienti, caregiver e/o familiari, dal lato opposto non possiamo trascurare gli ostacoli all'utilizzo del trattamento emodialitico domiciliare che includono la paura del cambiamento, la mancanza della fiducia in sé stessi (40) e la paura del paziente di non ricevere un trattamento come quello garantito a livello ospedaliero (41).

Nello studio di Tong et al. (2013), i risultati qualitativi infatti mostrano fenomeni come l'insicurezza e la paura del caregiver di non essere capace di fare fronte a situazioni di emergenza: "Sono molto preoccupato, ansioso, ho paura di sbagliare, quindi avrei molta paura di sbagliare e di non capire le cose" (39).

Per ovviare a questi problemi i Paesi Bassi hanno aperto la strada all'emodialisi domiciliare assistita da IF/C che si occupano in toto dell'emodialisi, educano il paziente a mitigare il senso di isolamento sociale e la perdita di autostima e aiutano la famiglia e/o il caregiver a gestire le difficoltà date dal loro ruolo (42).

Lo stato di salute dei pazienti sottoposti a dialisi influisce anche su familiari e/o caregiver che sperimentano ansia, depressione, peggioramento della salute, stress emotivo e sentimenti di isolamento (43) e l'IF/C li sostiene e li supporta nel processo.

La paura di essere lasciati da soli nell'emergenza rientra tra le paure e le barriere, ma questo può essere risolto con la telemedicina e la teleassistenza. Durante il lockdown un gruppo di ricercatori americani ha monitorato i pazienti sottoposti a dialisi domiciliare con monitoraggio remoto in tempo reale. Mediante la telemedicina è stato possibile soddisfare le esigenze dei pazienti garantendo la continuità assistenziale e limitando il rischio di esposizione alle infezioni (44).

Ora, con i fondi europei del PNRR, il nostro Paese ha l'opportunità di investire in un modello sanitario indirizzato verso la telemedicina, ma anche verso un'assistenza maggiormente distribuita sul territorio. Tutto ciò è permesso anche dal delinearsi di una figura emergente nel panorama sanitario che è quella dell'IF/C.

Conclusioni

Questo articolo si inserisce sulla linea di un ripensamento, ormai non più procrastinabile, del nostro modo di vedere, organizzare e gestire il sistema sanitario e socio-sanitario, con i profondi mutamenti che saranno necessari per avvicinarsi il più possibile alla vita quotidiana delle persone e al loro luogo di vita. L'evoluzione è già in corso ed è solo stata accelerata dalla pandemia da SARS-CoV-2.



Gli operatori sanitari in questi anni di emergenza si sono fatti carico di sopperire a un sistema sanitario e socio-sanitario impreparato ad affrontare i nuovi bisogni della popolazione posti dalla pandemia. Le nuove evidenze hanno dimostrato come sia giusto che in ospedale entrino solo pazienti acuti, mentre la cronicità deve essere assistita sul territorio e, in particolare, al domicilio del paziente: noi entriamo a casa del cittadino per soddisfare i suoi bisogni di salute, di benessere e di qualità di vita, e non viceversa.

Nel 2016, in Italia inizia a svilupparsi il concetto di cure domiciliare per pazienti cronici sostenuto dal Piano Nazionale Cronicità (3) e successivamente ribadito dalla circolare emanata dal Ministero della Salute il 22 aprile 2022 (45): “Prevenzione COVID-19: implementazione dialisi domiciliare e peritoneale per i pazienti attualmente in emodialisi extra-corporea”. Ora la nuova figura dell’IF/C potrebbe diventare una figura sanitaria importante in questo possibile processo di deospedalizzazione dei pazienti cronici, come quelli dialitici, e di riduzione dei loro accessi al Pronto Soccorso o del ricovero per complicanze, grazie alla sua azione di prevenzione, supporto, orientamento, educazione terapeutica, potenziamento del self-care e utilizzo della telemedicina. Nell’ottica di un’assistenza sanitaria che ruota attorno agli utenti, l’IF/C nell’HHD supporta il paziente, la famiglia e/o il caregiver e collabora con gli altri professionisti sanitari coinvolti. Le evidenze descritte in letteratura riportano i benefici del trattamento emodialitico domiciliare, dunque l’IF/C, attraverso le sue competenze assistenziali, tecniche, psicologiche, di counseling, di teleassistenza e di e-health, può integrarsi nel percorso assistenziale domiciliare, assistendo il paziente e il nucleo familiare e supportandoli nei diversi bisogni di salute, soprattutto nell’outcome qualità di vita.

Appare di fondamentale importanza strategica per il nostro SSN accelerare la conoscenza tra i sanitari, i pazienti e i caregiver di questa nuova figura sanitaria e procedere all’organizzazione dei percorsi di implementazione dell’IF/C nei processi assistenziali di emodialisi domiciliare.

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliografia

- Decreto del Presidente della Repubblica 7 aprile 2006. Approvazione del «Piano sanitario nazionale» 2006-2008. [Online](#) (Accessed June 2022)
- Conferenza Stato-Regioni. Intesa, ai sensi dell’articolo 8, comma 6, della Legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le province autonome di Trento e Bolzano concernente il patto per la Salute per gli anni 2019-2021. [Online](#) (Accessed June 2022)
- Conferenza Stato-Regioni del 15.09.2016: Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sul documento “Piano nazionale della cronicità” di cui all’art. 5, comma 21, dell’Intesa n. 82/CSR del 10 luglio 2014 concernente il nuovo Patto per la Salute per gli anni 2014-2016. (SALUTE). Accordo ai sensi dell’articolo 4, comma 1 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281. [Online](#) (Accessed June 2022)
- Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR). [Online](#). (Accessed June 2022)
- Beatrice M, Nicola D, Erica B, Ginetto M, Isabella R. Position Statement infermiere di Famiglia e di Comunità, Roma, luglio 2020, Federazione Nazionale Ordini Professioni Infermieristiche. [Online](#) (Accessed July 2022)
- OECD/EU. *Health at a Glance: Europe 2018: State of Health in the EU Cycle*. OECD Publishing; 2018.
- World Health Organization. THE FAMILY HEALTH NURSE – WHO/Europe. [Online](#) (Accessed June 2022)
- Gianluca A, Sara B, Sara C, et al. Position paper infermiere di famiglia e di comunità 2019, Torino, Associazione Infermieri di Famiglia e Comunità; 2019. [Online](#). (Accessed July 2022)
- Gazzetta Ufficiale n. 128 del 19 maggio 2020 il Decreto-legge n. 34 “Misure urgenti in materia di salute, sostegno al lavoro e all’economia, nonché di politiche sociali connesse all’emergenza epidemiologica da COVID-19”. [Online](#) (Accessed June 2022)
- Regione Friuli-Venezia Giulia. Infermiere di Famiglia e di Comunità: Tondo, filtro ad accessi al pronto soccorso. [Online](#) (Accessed June 2022)
- Delibera della Giunta Regionale del FVG n° 782, 13 aprile 2006. [Online](#) (Accessed June 2022)
- Legge regionale 17 dicembre 2018, n. 27. Assetto istituzionale e organizzativo del Servizio sanitario regionale. [Online](#) (Accessed June 2022)
- Legge Regionale Friuli Venezia Giulia 12/12/2019, N. 22. Riorganizzazione dei livelli di assistenza, norme in materia di pianificazione e programmazione sanitaria e sociosanitaria e modifiche alla legge regionale 26/2015 e alla legge regionale 6/2006. [Online](#) (Accessed June 2022)
- CENSIS. Web book welfare e salute. Rapporto CENSIS-FNOPI sugli infermieri e la sanità del futuro. [Online](#) (Accessed June 2022)
- World Health Organization. Primary Health Care. [Online](#) (Accessed June 2022)
- Johansen AS, Vracco P, West R. The evolution of community-based primary health care, Slovenia. *Bull World Health Organ*. 2020;98(5):353-359. PMID:32514200 [CrossRef PubMed](#)
- Watson J. Assistenza infermieristica: filosofia e scienza del caring. Milano: Casa Editrice Ambrosiana, 2013: 28-30.
- Rosenfield PL. The potential of transdisciplinary research for sustaining and extending linkages between the health and social sciences. *Soc Sci Med*. 1992;35(11):1343-1357. [CrossRef PubMed](#)
- ISTAT popolazione e famiglie [Online](#) (Accessed June 2022)
- United Nations. Principles and Recommendations for the 1970 Population Censuses (1969) p. 20. [Online](#). (Accessed June 2022)
- Turner J. Toward a cognitive definition of the group. In: Tajfel H, ed. *Social Identity and Intergroup Relations*. Cambridge University Press; 1982.
- World Health Organization. Health Promotion Glossary 1998. [Online](#) (Accessed August 2022)
- Zito MP, Toschi R. Presa in carico infermieristica nella malattia tenale cronica. *G Clin Nefrol Dial* 2021; 33: 120-124. [Online](#)
- Kato S, Chmielewski M, Honda H, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(5):1526-1533. [CrossRef PubMed](#)
- Quintaliani G, Reboldi G, Di Napoli A, et al; Italian Society of Nephrology COVID-19 Research Group. Exposure to novel



- coronavirus in patients on renal replacement therapy during the exponential phase of COVID-19 pandemic: survey of the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol*. 2020;33(4):725-736. [CrossRef PubMed](#)
26. Cozzolino M, Conte F, Zappulo F, et al. COVID-19 pandemic era: is it time to promote home dialysis and peritoneal dialysis? *Clin Kidney J*. 2021;14(suppl 1):i6-i13. [CrossRef PubMed](#)
 27. Walker RC, Howard K, Morton RL. Home hemodialysis: a comprehensive review of patient-centered and economic considerations. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2017;9:149-161. [CrossRef PubMed](#)
 28. MacGregor MS, Agar JW, Blagg CR. Home haemodialysis-international trends and variation. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(7):1934-1945. [CrossRef PubMed](#)
 29. Cherukuri S, Bajo M, Colussi G, et al. Home hemodialysis treatment and outcomes: retrospective analysis of the Knowledge to Improve Home Dialysis Network in Europe (KIHdNEy) cohort. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):262. [CrossRef PubMed](#)
 30. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet*. 2015;385(9981):1975-1982. [CrossRef PubMed](#)
 31. Nesrallah GE, Lindsay RM, Cuerden MS, et al. Intensive hemodialysis associates with improved survival compared with conventional hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(4):696-705. [CrossRef PubMed](#)
 32. Jefferies HJ, Virk B, Schiller B, Moran J, McIntyre CW. Frequent hemodialysis schedules are associated with reduced levels of dialysis-induced cardiac injury (myocardial stunning). *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(6):1326-1332. [CrossRef PubMed](#)
 33. Foley RN, Gilbertson DT, Murray T, Collins AJ. Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med*. 2011;365(12):1099-1107. [CrossRef PubMed](#)
 34. Walker RC, Hanson CS, Palmer SC, et al. Patient and caregiver perspectives on home hemodialysis: a systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(3):451-463. [CrossRef PubMed](#)
 35. Linn MW, Sandifer R, Stein S. Effects of unemployment on mental and physical health. *Am J Public Health*. 1985;75(5):502-506. [CrossRef PubMed](#)
 36. Sheeran P, Abraham C. Unemployment and self-conception: A symbolic interactionist analysis. *J Community Appl Soc Psychol*. 1994;4(2):115-129. [Online](#)
 37. Curtin RB, Oberley ET, Sacksteder P, Friedman A. Differences between employed and nonemployed dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1996;27(4):533-540. [CrossRef PubMed](#)
 38. Kutner N, Bowles T, Zhang R, Huang Y, Pastan S. Dialysis facility characteristics and variation in employment rates: a national study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(1):111-116. [CrossRef PubMed](#)
 39. Tong A, Palmer S, Manns B, et al. The beliefs and expectations of patients and caregivers about home haemodialysis: an interview study. *BMJ Open*. 2013;3(1):e002148. [CrossRef PubMed](#)
 40. Young BA, Chan C, Blagg C, et al; ASN Dialysis Advisory Group. How to overcome barriers and establish a successful home HD program. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(12):2023-2032. [CrossRef PubMed](#)
 41. Trinh E, Chan CT. The Rise, Fall, and Resurgence of Home Hemodialysis. *Semin Dial*. 2017;30(2):174-180. [CrossRef PubMed](#)
 42. Cornelis T, Kotanko P, Goffin E, van der Sande FM, Kooman JP, Chan CT. Intensive hemodialysis in the (nursing) home: the bright side of geriatric ESRD care? *Semin Dial*. 2012;25(6):605-610. [CrossRef PubMed](#)
 43. Qyinan P. Home hemodialysis and the caregivers' experience: a critical analysis. *CANNT J*. 2005;15(1):25-32. [PubMed](#)
 44. Srivatana V, Liu F, Levine DM, Kallou SD. Early Use of Telehealth in Home Dialysis during the COVID-19 Pandemic in New York City. *Kidney 360*. 2020;1(6):524-526. [CrossRef PubMed](#)
 45. Ministero della Salute. Circolare del 22 aprile 2020 "Prevenzione COVID-19: implementazione dialisi domiciliare e peritoneale per i pazienti attualmente in emodialisi extracorporea". [Online](#) (Accessed June 2022)

Protocollo per la puntura a occhio: dal passato una nuova tecnica

Mara Canzi¹, Anna Grizzo²

¹Società Infermieri Area Nefrologica - Italy

²ASFO Ospedale Civile "Santa Maria degli Angeli", Pordenone - Italy

Buttonhole puncture: a new technique from the past

Introduction. The Buttonhole technique described in the 1970s, and not further explored, may represent a valid alternative for the management of arteriovenous fistula; the limitations which caused the decline of this technique were high incidence of infections compared to the rope ladder or constant site techniques.

Methods and Results. Creating a protocol to allow nursing training and uniformity of action in order to minimize the risk of infection and to benefit from the positive outcomes resulting from this technique. In Centers where BH was never performed we suggest to establish a small pilot group to experiment BH technique, first selecting patients with easily prickable fistulas, to minimize negative outcomes; when operators have reached a good level of dexterity and safety, the entire nursing team may be trained. Subsequently the pilot group will include more complex patients and gradually increase the number of patients suitable for BH; data collection and monitoring will allow continuous verification of the good progress of the project.

Conclusions. BH technique can represent the most appropriate solution especially for difficult venipuncture cases and for the implementation of self venipuncture in home dialysis.

Keywords: Arteriovenous fistula, Buttonhole, Hemodialysis, Procedure, Protocol

Introduzione

La tecnica a puntura a occhio (Buttonhole, BH) (Fig. 1), ideata e applicata fin dagli anni '70 dal Dottor Twardowsky e conosciuta nel 1984 con il nome di Buttonhole dal Dottor Kronung, è ancora poco utilizzata e spesso demonizzata. Nel corso del tempo questa tecnica è stata oggetto di "pareri" negativi, che le prove di evidenza hanno relegato a meri "pregiudizi", penalizzata da un rischio maggiore di infezioni, spesso senza una valutazione approfondita delle cause, e da una scarsa propensione alla raccolta dati e alla ricerca infermieristica. Questo articolo prende in esame la letteratura più recente e propone dei suggerimenti di buona pratica che possono consentire uno sviluppo positivo della tecnica a occhio. Questa tecnica è stata ripresa, focalizzando l'attenzione su quelle che potevano

essere le cause dell'elevata incidenza di infezione e verificando che soprattutto la mancanza di adeguati protocolli di venipuntura era la determinante fondamentale associata alla scarsa uniformità d'azione del personale infermieristico; quindi ciò che permette di attuare tale tecnica apprezzandone i benefici è proprio l'attuazione della stessa con una scrupolosa osservanza dei protocolli e con il rispetto della tecnica asettica.

I dati di evidenza hanno confermato una bassa incidenza di complicazioni della fistola arterovenosa (FAV) (1), una minore problematicità della fase di incannulazione da parte del personale e una più agevole auto-incannulazione da parte del paziente con percezione di dolore minore o assente, migliore visione dell'arto in questione per assenza di cheloidi lungo il vaso e minore formazione di aneurismi (2-4).

Questa tecnica di puntura è utilizzabile solo nelle FAV native, siano esse distali o prossimali, primarie o secondarie, l'importante è che siano vasi nativi, elementi biologici.

NON vi sono ancora evidenze che ne supportino l'uso per gli innesti, materiali sintetici, per i quali la tecnica di puntura a scala di corda rimane obbligatoria (5).

L'utilizzo della tecnica a Buttonhole (BH, puntura a occhio, sito costante) è indicato e proponibile in particolare in pazienti desiderosi di auto-pungersi e/o per l'emodialisi domiciliare (5) (Fig. 2).

Received: October 3, 2022

Accepted: October 12, 2022

Published online: November 8, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Mara Canzi
Segretaria SIAN
Referente gruppo accessi vascolari SIAN
Pordenone - Italy
canzi.mara@gmail.com





Fig. 1 - Esempio di puntura a occhiello (Buttonhole).



Fig. 2 - La tecnica a Buttonhole è indicata in pazienti desiderosi di auto-pungersi e/o per l'emodialisi domiciliare.

Pazienti di riferimento

Utilizzare la tecnica esclusivamente su fistole già mature, per evitare punture fallimentari ed errori di percezione dei siti idonei su vene non ancora ben sviluppate

Per applicare e affinare la tecnica di puntura a occhiello è indicato scegliere e coinvolgere all'inizio un numero limitato di pazienti collaboranti e formare un team di infermieri "esperti" e motivati a perfezionare la tecnica, perché la fase di preparazione del canale ha una "criticità" che dura quattro settimane circa (12 punzioni) (6).

Quando la metodica è strutturata e validata, ci si può concentrare su altri pazienti (7).

La sequenza consigliata per iniziare ad **applicare la tecnica di puntura a occhiello** è la seguente:

Procedura

1) Selezione dei siti più idonei

- cute elastica
- tratto retto del vaso
- aree non infiammate
- aree non cicatriziali o già troppo usate
- no siti aneurismatici, eventualmente solo alla base della dilatazione aneurismatica
- aree idonee all'auto-venipuntura (da identificare e condividere con il paziente) (Fig. 3)



Fig. 3 - Identificazione delle aree idonee all'auto-venipuntura.

2) Norme generali

- rispettare le norme di asepsi in tutte le fasi della procedura
- raccomandare al paziente di lavare il braccio con sapone antibatterico immediatamente prima dell'accesso in sala dialisi
- indossare mascherina (paziente) prima di avvicinarsi alla veni-puntura
- indossare mascherina e guanti (operatore) in fase di veni-puntura (7,8)
- scelta del Gauge e dell'ago più performante da utilizzare durante tutte le fasi di preparazione del tunnel e conseguentemente del BH.

3) Ammorbidimento delle croste (opzionale)

- se necessario, utilizzare una garza sterile imbevuta di soluzione fisiologica (da lasciare in situ durante la fase di preparazione alla seduta) (Fig. 4)
- asciugare con garza sterile



Fig. 4 - Ammorbidimento delle croste.

4) Antisepsi della cute

- disinfettare i siti di veni-puntura con prodotto a base di **Clorexidina 2%** in soluzione alcolica (jodopovidone 10% in soluzione acquosa se la Clorexidina non è tollerata, rispettando i tempi d'azione), utilizzando sempre delle garze sterili per la rimozione dell'antiseptico in eccesso, gettandole dopo l'utilizzo (6,9)

5) Rimozione delle croste

- **non usare l'ago della fistola**, per la loro rimozione (6)
- eliminare la crosta con ago smussato 18 G (Blunt Fill Needle), **evitando** la frammentazione della stessa (Fig. 5)
- se vi sono difficoltà alla rimozione, in casi selezionati e in accordo con il referente del progetto BH (10), il paziente può essere educato all'applicazione di crema emolliente, **immediatamente prima di afferire in dialisi e previo**



Fig. 5 - Rimozione delle croste.

lavaggio del braccio a domicilio. Devono essere evitati anestetici topici (data la riconosciuta sensibilizzazione cutanea e in alcuni casi vasocostrizione e/o iperemia zonale) (2), sarebbe comunque preferibile **non applicare nulla**

- una volta in dialisi, il paziente deve nuovamente lavare il braccio consentendo l'allontanamento di eventuali residui di crema (Fig. 6)



Fig. 6 - Igiene del sito post-applicazione.

6) "Ri"-antisepsi dei siti di puntura

- ri-disinfettare con **Clorexidina 2%** su base alcolica (o jodopovidone) e, se la zona appare troppo intrisa di antiseptico, togliere la parte in eccesso con garza sterile
- **prediligere** l'infissione dell'ago appena rimossa la crosta, passando **successivamente** all'altro sito ripetendo la procedura: tale metodo permette la visione immediata del foro di entrata a volte invisibile
- utilizzare garza sterile in ogni fase, da gettare dopo l'utilizzo

- 7) **Inserimento degli aghi esattamente** nello stesso foro in cui vi erano le croste previa saturazione dell'ago o cannula con soluzione fisiologica (6)

- 8) **Visionare il corretto posizionamento dell'ago** attraverso aspirazione del sangue e conseguente lavaggio dell'ago e/o della cannula con soluzione fisiologica (permette la rimozione di eventuali "frustoli" trascinati durante il tragitto sottocutaneo e la coagulazione intra-ago in fase di attacco) (6)
- 9) **Coprire l'ago con cerotto sterile** e fissarlo adeguatamente alla cute (6)
- 10) **Usare tale metodica per 12 sedute di dialisi** con gli aghi taglienti normalmente in dotazione
- 11) **I tempi potrebbero essere abbreviati** con l'utilizzo di una puntina sterile in policarbonato da lasciare nella sede di incannulazione a termine seduta sino alla seduta successiva (Fig. 7), ottimo presidio su pazienti ove il foro d'ingresso è difficilmente individuabile (9,11); in alternativa potrebbe essere utilizzato l'ago cannula per dialisi da lasciare in situ per circa 4 utilizzi come descritto in letteratura (consigliabile solo su pazienti in struttura protetta) per i rischi connessi a tale pratica (12,13)

In questo arco di tempo, l'incannulazione va riservata a un solo pungitore o al massimo a 3 pungitori tra loro in sintonia per angolo di inserzione, inclinazione e penetrazione dell'ago (utile eseguire frame video inserimento



Fig. 7 - Utilizzo di una puntina sterile in policarbonato.

aghi di conferma) (5,6). È consigliato creare un team con una figura infermieristica "esperta" di riferimento che si renda responsabile del progetto e organizzi meeting e re-training settoriali (6,10,14)

Nel punto in cui si inseriscono gli aghi, si forma un piccolo cono (imbuto, invito, microarea cicatriziale) dove il paziente mantiene la sensibilità ma non il dolore. Il tessuto sottocutaneo in questo microspazio è fibroso, cicatriziale, ma tutto il tessuto cutaneo e sottocutaneo intorno all'area è integro, elastico e tonico (15)

Se il paziente è idoneo all'auto-venipuntura e desideroso di eseguirla, è consigliabile scegliere con lui i siti più confacenti alla sua manualità, sostenerlo, guidarlo e insegnargli la tecnica (6,7,11)

12) **Passare all'uso dell'ago non tagliente**

Attenzione vi è una variante del punto 4, rimozione della crosta:

mantenendo la sterilità dell'ago non tagliente dentro la propria custodia sino all'utilizzo, eliminare i residui di croste con il "puntale" in dotazione all'ago smusso (qualora presente) (Fig. 8) oppure utilizzo di un ago smusato da 18 G (Blunt Fill Needle), **prediligendo** l'infissione dell'ago appena rimossa la crosta (sempre dopo antisepsi del sito), passando **successivamente** all'altro sito di venipuntura con rimozione della crosta e infissione dell'ago: tale metodo permette la visione immediata del foro di entrata a volte invisibile



Fig. 8 - Eliminazione dei residui di croste con il "puntale" in dotazione all'ago smusso.

- 13) **Puntore unico ancora per 3 sedute**, condividendo l'incannulazione del vaso con il resto degli operatori, previa informazione e **tutoraggio**

Vi può essere una certa variabilità nella durata di questa fase data da:

- tipologia della cute e del sottocute
 - età anagrafica
 - comorbilità
 - non ultimo l'acquisizione della pratica e l'esperienza degli operatori stessi
- 14) A fine dialisi tamponare la sede di rimozione degli aghi con due dita, un dito sul foro di inserzione ago e uno a monte del foro, evitare l'utilizzo di ausili a effetto laccio (Fig. 9)



Fig. 9 - Tamponatura dei fori a fine dialisi.

Considerazioni generali

Nel caso in cui gli aghi non taglienti non fossero disponibili (per tutte le varie ragioni tecnico-amministrative) oppure la puntura diventasse fallimentare, sarebbe conveniente utilizzare **l'ago tagliente in altra sede del vaso** (se possibile) per permettere la "guarigione" del cono.

In alternativa utilizzare l'ago tagliente se l'operatore è quello che ha iniziato la tecnica stessa e l'accortezza in questo caso deve essere più attiva, cercando di "mirare" al meglio il sito cicatriziale e di seguire esattamente le tracce esistenti; è importante mantenere integro al massimo il cono cicatriziale da punture fallimentari o eseguite da altra mano.

Nel caso questo fosse parzialmente divelto da una manovra infelice, si potrà avere una modesta perdita di sangue peri-ago durante la dialisi.

Nel caso in cui il paziente vada in altro Centro per vacanza/lavoro/patologia si potrà consigliare di:

- seguire la metodica (soprattutto nel caso di auto-venipuntura)
- farsi pungere con la tecnica a scala di corda, evitando punture troppo contigue al BH.
- informarsi se la tecnica è in uso nel Centro ospitante, nello specifico chiedere al personale di riferimento

l'approvvigionamento degli aghi non taglienti per il tempo necessario

- se il personale ospitante non conosce la tecnica, sarà cura del referente infermieristico del "progetto BH" chiedere un riferimento e coinvolgere almeno un operatore, dando indicazioni e "istruzioni", inviando il protocollo in uso e rinnovando la disponibilità di consultazione.

La puntura a occhiello potrà essere ripresa anche dopo un periodo di fermo.

A seconda del tempo di "fermo" e delle caratteristiche epiteliali del paziente, potrebbe essere necessario un breve periodo di puntura con aghi taglienti (possibilmente con puntore primario), prima di usare nuovamente quelli non taglienti (variabilità somigliante al comportamento dei buchi per gli orecchini ai lobi delle orecchie). A volte invece potrebbe non esserci alcun problema.

Al fine di scongiurare e prevenire episodi infettivi è indicato:

- avvalersi di un presidio con "**medicazione avanzata**": tampona a rilascio ioni argento (16-18) o tampone in DACC (19,20) come chiusura finale, a scopo principalmente preventivo di arrossamenti e contaminazioni batteriche oltre che di riduzione nella formazione della crosta; avvisare il paziente di mantenere il cerotto in sede per **circa 24 ore** per permettere al prodotto di agire.

Per gli utenti con attività lavorativa a rischio è consigliato mantenere la protezione dei siti per **circa 36 ore**

- se l'antisepsi dei siti è stata effettuata con lo iodopovidone, rimuoverne i residui con soluzione fisiologica, prima dell'applicazione della "medicazione avanzata" (vedi incompatibilità tra prodotti)
- le Linee Guida indicano di attuare l'eventuale eradicazione di *Staphylococcus Aureus* (screening nasale) e l'utilizzo di mupirocina 2% o di un altro tipo di antibatterico in loco post rimozione dell'ago (6,21)

L'ago non tagliente va inserito nel canalino cicatriziale, previa saturazione della cannula con soluzione fisiologica, sia venoso che arterioso (a volte si possono trovare dei frustoli di coagulo nel canale che inficiano e vanificano la puntura stessa) reggendolo per le alette ed esercitando una leggera pressione. A questo punto, se si incontra resistenza, spostare la presa dalle alette e reggere l'ago per il tubicino (touch cannulation) (Fig. 10) e far ruotare tra le dita il tubo in modo da far oscillare gentilmente la punta dell'ago (6,14). Tale strategia permette una maggiore sensibilità e una certa autonomia dell'ago che "va a cercare" il punto di minore resistenza sulla parete venosa. L'ago va a posizionarsi, millimetricamente nel microspazio cicatriziale del sottocute, spostando le fibre di tessuto cicatriziale non cheratinizzato scoperto sotto la crosta rimossa, senza tagliare le fibre sottocutanee, cercando il



Fig. 10 - Inserimento dell'ago non tagliente.

punto della parete vasale più fragile che non oppone particolare resistenza alla penetrazione di un oggetto appuntito, anche se non tagliente.

Quando il microspazio cicatriziale si è strutturato, la criticità della tecnica diventa minima. L'attenzione va posta nella corretta antisepsi, nella rimozione delle croste, nel mantenimento dell'incannulazione personalizzata (quei siti) e nell'uso minimo dell'ago tagliente se si riscontrano difficoltà all'inserimento dell'ago smusso.

È consigliabile creare una documentazione dell'accesso vascolare, possibile foto digitale del braccio, mappatura, indicazione dei siti scelti, usati o abbandonati, report di eventuali problematiche e risoluzione, segnalando l'identificativo dell'operatore che ha creato l'occhiello per informazioni e/o la ripresa del BH (5,6).

I controlli della funzionalità, del flusso e del ricircolo andrebbero effettuati prima di considerare e applicare la tecnica a BH (**la tecnica non è risolutiva per stenosi e/o bassa portata della FAV**); il prosieguo delle rilevazioni non sarà diverso da quello che è stato utilizzato normalmente per le FAV. Anzi, quando esistono dei protocolli già avviati è interessante continuarli anche con la tecnica a occhiello: questo fornirà dati confrontabili e ripetibili.

Complicanze

In letteratura vi sono pareri discordanti circa i benefici/vantaggi nell'utilizzo della tecnica a BH contro una rilevazione elevata di incidenza di infezioni; è necessario comprendere i potenziali rischi legati a tale tecnica e implementare strategie per ridurre l'incidenza di questi ultimi.

Le complicanze rilevate sono state esaminate e discusse in letteratura senza arrivare ad una conclusione univoca anche se stenosi, aneurismi (Fig. 11), infiltrazione, stillicidio, croste importanti e dolore all'inserzione degli aghi sono stati rilevati maggiormente con l'utilizzo dell'ago tagliente vs l'utilizzo dell'ago smusso (1,22).



Fig. 11 - Possibili complicanze della tecnica a Buttonhole.

Per contro, alcuni Autori rimarcano maggiori problemi di infezione (23); l'integrità della pelle viene interrotta con la rimozione della crosta e dei batteri presenti sulla cute; in particolare *Staphylococcus Aureus* e *Staphylococcus Epidermidis* possono colonizzare il tunnel dell'occhiello (24,25).

La tecnica deve essere eseguita con punti cardini ben definiti, protocolli di asepsi rigorosi, scrupolosità e re-training regolare da parte del personale addetto alla veni-puntura senza dimenticare la continua educazione sanitaria e la collaborazione attiva del paziente (21,22).

Se un sito BH risultasse dubbio, non integro, arrossato, turgido e con presenza di pus, **sospendere immediatamente** la tecnica scegliendo un altro punto di inserzione di almeno 2 cm **a monte** del vaso o un collaterale, avvisando celermente il Medico per eventuali terapie mirate. Buona prassi sarebbe effettuare un tampone colturale di verifica per escludere altre concause (vedi crema emolliente o abrasione localizzata). Talvolta "l'infezione" del sito non si manifesta con segni evidenti ma con un'eccessiva scioltezza nell'introduzione dell'ago (24,25) (Fig. 11).

Conclusioni

Il Buttonhole è una tecnica estremamente impegnativa e richiede un'aderenza costante e rigorosa al protocollo operativo e igienico/asettico. Una rigorosa disinfezione non solo

prima ma anche dopo la rimozione della crosta è fondamentale e questi passaggi critici non dovrebbero essere eseguiti frettolosamente. L'infermiere referente degli accessi vascolari (RAV) ha un ruolo essenziale non solo nell'insegnamento della tecnica e nella stesura dei protocolli, ma anche nella supervisione regolare della tecnica da parte degli infermieri o dei pazienti che si auto-incannulano (5,8,21).

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Authors contribution: All Authors contributed equally to this manuscript.

Bibliografia

1. Staaf K, Uhlin F. Cannulation with sharp or blunt needles for haemodialysis: the importance of cannulation technique for the patient's lifeline. *J Vasc Access*. 2019;20(2):161-168. [CrossRef PubMed](#)
2. Vachharajani TJ, Wong L, Niyyar VD, Abreo KD, Mokrzycki MH. Buttonhole Cannulation of Arteriovenous Fistulas in the United States. *Kidney360*. 2020 Mar 6;1(4):306-313. [CrossRef PubMed](#)
3. Pegoraro M. La puntura ad occhiello della FAV arterovenosa. Storia e dati di evidenza nell'applicazione della tecnica. *Giornale di Tecniche Nefrologiche e Dialisi*. 2008; 20:1-6. [CrossRef](#)
4. Hashmi A, Cheema MQ, Moss AH. Hemodialysis patients' experience with and attitudes toward the buttonhole technique for arteriovenous fistula cannulation. *Clin Nephrol*. 2010 Nov;74(5):346-50. [CrossRef PubMed](#)
5. Lok CE, Huber TS, Lee T, et al; National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(4)(suppl 2):S1-S164. [CrossRef PubMed](#)
6. BRS Vascular Access Special Interest Group. Clinical practice recommendations for needling of arteriovenous fistulae and grafts for haemodialysis. Review 2021. [Online](#)
7. BCRenal. Buttonhole cannulation of AV Fistulas for self-cannulation. Recommendation update 2017. [Online](#)
8. Labriola L, Jadoul M: Moderator's View: buttonhole cannulation of arteriovenous fistulae: great caution is warranted. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2016; 31:530533. [CrossRef](#)
9. King J. Buttonhole Tunnel Tract Creation with the BioHole® Buttonhole Device. *Contrib Nephrol*. 2015;186:21-32. [CrossRef PubMed](#)
10. Schmidly J, Widmer MK; Basile C et al. Editor's Choice e Vascular Access: 2018 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS)- Raccomandazione 51. [CrossRef](#)
11. Marticorena RM, Hunter J, Macleod S, et al. Use of the BioHole™ device for the creation of tunnel tracks for buttonhole cannulation of fistula for hemodialysis. *Hemodial Int*. 2011;15(2):243-249. [CrossRef PubMed](#)
12. Marticorena RM, Hunter J, Cook R, et al. A simple method to create buttonhole cannulation tracks in a busy hemodialysis unit. *Hemodial Int*. 2009;13(3):316-321. [CrossRef PubMed](#)
13. Donnelly SM, Marticorena RM, Hunter J, Goldstein MB. Supercath Safety Clampcath buttonhole creation: complication of catheter breakage. *Hemodial Int*. 2013;17(3):450-454. [CrossRef PubMed](#)
14. Pegoraro M. Puntura ad occhiello: risposte alle domande più frequenti. *Giornale di Tecniche Nefrologiche & Dialitiche*. 2014;26:368-373. [CrossRef](#)
15. Flynn A, Linton A. Buttonhole cannulation principles. *Renal Society of Australasia Journal*. 2011; 7:90-93. [Online](#)
16. Xu Z, Zhang C, Wang X, Liu D. Release Strategies of Silver Ions from Materials for Bacterial Killing. *ACS Appl Bio Mater*. 2021 May 17;4(5):3985-3999. [CrossRef PubMed](#)
17. Medici S, Peana M, Nurchi VM, Zoroddu MA. Medical Uses of Silver: History, Myths, and Scientific Evidence. *J Med Chem*. 2019 Jul 11;62(13):5923-5943. [CrossRef PubMed](#)
18. Kędziora A, Speruda M, Krzyżewska E, Rybka J, Łukowiak A, Bugla-Płoskońska G. Similarities and Differences between Silver Ions and Silver in Nanoforms as Antibacterial Agents. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2):444. [CrossRef PubMed](#)
19. Totty JP, Bua N, Smith GE, et al. Dialkylcarbonyl chloride (DACC)-coated dressings in the management and prevention of wound infection: a systematic review. *J Wound Care*. 2017;26(3):107-114. [CrossRef PubMed](#)
20. Rippon MG, Rogers AA, Ousey K. Antimicrobial stewardship strategies in wound care: evidence to support the use of dialkylcarbonyl chloride (DACC)- coated wound dressings. *J Wound Care*. 2021;30(4):284-296. [CrossRef PubMed](#)
21. Mokrzycki MH. Buttonhole Cannulation of Arteriovenous Fistulas: A Prickly Problem. 2020;12:14-15. [Online](#)
22. Staaf K, Fernström A, Uhlin F. Cannulation technique and complications in arteriovenous fistulas: a Swedish Renal Registry-based cohort study. *BMC Nephrol*. 2021;22(1):256. [CrossRef PubMed](#)
23. Lyman M, Nguyen DB, Shugart A, Gruhler H, Lines C, Patel PR. Risk of vascular access infection associated with buttonhole cannulation of fistulas: data from the National Healthcare Safety Network. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(1):82-89. [Online CrossRef PubMed](#)
24. Toma S, Shinzato T, Hayakawa K: Access-Related Infections Involving the Buttonhole Technique. *Blood Purif* 2016;41:306-312. [CrossRef](#)
25. Christensen LD, Skadborg MB, Mortensen AH, et al. Bacteriology of the buttonhole cannulation tract in hemodialysis patients: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(2): 234-242. [CrossRef PubMed](#)



Calcolo vescicale gigante accompagnato da una collana di calcoli delle vie urinarie in un paziente con proteinuria nefrosica concomitante con neoplasia vescicale e prostatica

Marco Gallo¹, Stefano Aterini¹, Barbara Vadalà¹, Lorenzo Aterini¹, Patrizia Beneforti², Fiamma Balboni³, Niceta Stomaci⁴

¹S.O. Nefrologia e Dialisi - Istituto Fiorentino di Cura e Assistenza (IFCA), Firenze - Italy

²Servizio di Urologia - Istituto Fiorentino di Cura e Assistenza (IFCA), Firenze - Italy

³Servizio di Laboratorio Analisi - Istituto Fiorentino di Cura e Assistenza (IFCA), Firenze - Italy

⁴S.O.C. Urologia - USL Toscana Centro, Firenze - Italy

A giant bladder stone in combination with a stone necklace of urinary tract in patient with nephrotic proteinuria and concurrent bladder and prostate neoplasia

We present a case report of a 66-year-old homeless man who came to our observation for acute kidney failure, urinary tract infection, nephrotic proteinuria and dehydration. The instrumental examinations revealed multiple bladder stones with formations of dimensions rarely observed in literature. Cystotomy allowed to remove not only multiple stones (weighing a total of 550 grams) but also a ureteral stent, positioned many years earlier, which had formed the core around which the lithiasis had formed. Biopsy of the bladder's left lateral wall revealed squamous cell carcinoma. He underwent radical cystectomy and prostatectomy, bringing to light prostate adenocarcinoma.

Keywords: Bladder cancer, Case report, Multiple giant bladder stones, Nephrolithiasis, Squamous cell carcinoma

Introduzione

La calcolosi vescicale si riscontra nel 95% dei casi negli uomini e solo nel 5% nelle donne; nell'adulto la prima e più importante causa è la stasi urinaria, dovuta prevalentemente a un ostacolo prostatico (ipertrofia o neoplasia), a una stenosi dell'uretra, a una stasi in un diverticolo vescicale e a una vescica neurologica. Un'altra importante causa di calcolosi vescicale è l'infezione, sempre comunque in presenza di una stasi più o meno accentuata. Non vi sono sintomi specifici per la calcolosi vescicale, in quanto i disturbi possono essere legati unicamente all'infezione e all'ostacolo prostatico responsabili della stasi. Molto spesso il paziente riferisce pollachiuria,

disuria, ematuria, dolori sovrapubici e cistite. Grazie alla maggiore disponibilità e all'accessibilità della diagnostica per immagini, la calcolosi delle vie urinarie può generalmente essere rilevata prima che possano insorgere complicazioni di qualsiasi natura. La prevalenza della calcolosi vescicale si è progressivamente ridotta (1,2) e il reperto di calcoli vescicali giganti è una rara eventualità nella moderna pratica clinica. Il carcinoma squamocellulare della vescica rappresenta una minima percentuale dei tumori vescicali (3-5%) ed è generalmente associato a un'infezione cronica che induce una metaplasia cellulare. La contemporanea presenza di calcolosi e neoplasia vescicale è un'evenienza ancora più rara (1,3,4). È giunto alla nostra osservazione un caso particolarmente inconsueto di calcolosi vescicale gigante multipla con proteinuria nefrosica associata a neoplasia vescicale e prostatica.

Received: August 11, 2022

Accepted: October 18, 2022

Published online: November 17, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Marco Gallo

S.O. Nefrologia e Dialisi

Istituto Fiorentino di Cura e Assistenza (IFCA)

Via del Pergolino 4/6

50139 Firenze - Italy

m.gallo@giomi.com

Caso clinico

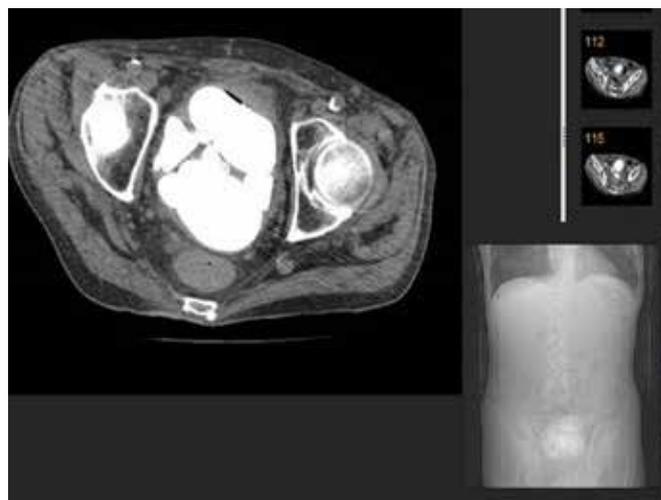
Uomo di 66 anni, senza fissa dimora, che si presenta in Pronto Soccorso per insufficienza renale acuta, infezione delle vie urinarie, disidratazione e malnutrizione. Dall'anamnesi raccolta con difficoltà, per totale assenza di parenti e scarsi ricordi del paziente, si evidenziava solo un



TABELLA I - Parametri ematochimici ed urinari all'ingresso e alla dimissione.

Esame	Ingresso	Dimissione	Valori di riferimento
Creatininemia	5,14	2,10	0,67-1,17 mg/dL
Azotemia	103	62	10-50 mg/dL
Uricemia	8,5	6,4	3,5-7,0 mg/dL
Albuminemia	2,32	3,93	3,5-5,0 g/dL
Proteina C Reattiva	96	19,1	< 5,0 mg/L
Procalcitonina	0,57	0,22	0,50 mcg/L
Proteinuria/ Creatininuria Ratio	7253	4468	< 150 mg/g
Proteinuria 24 ore	4200	3400	< 150 mg/24 h
Globuli bianchi	14,97	10,70	4,00-10,00 K/uL
Neutrofili	81	65	40-70%
Emoglobina	10,3	12,0	13-18 g/dL

pregresso intervento chirurgico (20 anni prima) di asportazione di un voluminoso calcolo vescicale. Anamnesi muta per diabete, ipertensione arteriosa, malattie cardiovascolari. Dopo posizionamento di catetere vescicale e riscontro di una cospicua piuria, veniva sottoposto, in DEA, a trattamento antibiotico e.v. con Ceftriaxone 2 g e Piperacillina/Tazobactam 4,5 g x 2 e trasferito presso il reparto di Medicina del nostro Istituto. Agli esami ematochimici si evidenziava un grado severo di insufficienza renale associata a proteinuria in range nefrosico, ipoalbuminemia e aumento degli indici di flogosi (Tab. I). L'urinocoltura dimostrava un'infezione urinaria da *Klebsiella Pneumoniae* multisensibile. A un'iniziale fase oligo-anurica seguiva, in breve tempo, una fase di costante poliuria (4.000-6.000 mL/24 ore) e polidipsia a verosimile genesi post-obstruttiva. All'anamnesi patologica prossima si evidenziavano nicturia, saltuari episodi di pollachiuria diurna e bruciori minzionali. Il paziente non riferiva coliche renali, ematuria e minzione interrotta. All'obiettività clinica non si evidenziavano masse renali palpabili, la prostata era moderatamente aumentata di volume e adenomatosa e l'uretra risultava pervia al passaggio del catetere di Foley (20 Ch). Alla palpazione in regione ipogastrica si percepiva una massa indolore, di consistenza dura. Nel sospetto di insufficienza renale a patogenesi mista (renale e post-renale) veniva eseguita un'ecografia dell'addome che evidenziava idroureteronefrosi bilaterale con parenchima renale assottigliato a destra e lievemente ispessito a sinistra e calcolosi vescicale multipla. A completamento del percorso diagnostico si eseguiva una TC addome senza mezzo di contrasto (Fig. 1) che evidenziava una vescica repleta da multiple formazioni rotondeggianti, ovalari e poligonali fortemente iperdense (densità media 700 UH), alcune con frammenti di sottile catetere nel contesto, la maggiore con diametri massimi sul piano assiale di 75 x 56 mm e

**Fig. 1** - TC addome senza mezzo di contrasto che evidenzia la presenza di multipli calcoli vescicali.

idroureteronefrosi bilaterale di III grado a destra e di II grado a sinistra. Il rene destro risultava essere nei limiti dimensionali con spessore parenchimale marcatamente assottigliato e il rene sinistro era nei limiti. In considerazione del quadro di insufficienza renale ingravescente veniva deciso di trasferire il paziente in Urologia per essere sottoposto a un intervento di cistotomia e asportazione dei calcoli. L'intervento ha consentito di evidenziare una serie di calcoli (il maggiore delle dimensioni di 6,5 x 5,5 cm) dal peso complessivo di 550 g (Fig. 2). I calcoli esaminati presentavano forma ovoide, superficie levigata di colore grigio, difficoltà alla rottura e numerose stratificazioni del nucleo centrale costituito da un corpo estraneo (identificato successivamente come uno stent ureterale, verosimilmente posizionato a destra diversi anni prima e di cui il paziente non aveva alcun ricordo) attorno al quale si erano formate le concrezioni a determinare una sorta di "collana". L'analisi del calcolo, eseguita con spettroscopia infrarossa in trasformata di Fourier (FT-IR), evidenziava una composizione di Cistina al 65% e di Ossalato di Calcio al 35% (Fig. 3). Era anche presente un calcolo a stampo di colore nero di Ossalato di Calcio, verosimilmente formatosi nel bacinetto renale dove era stato precedentemente posizionato lo stent. Nel corso dell'intervento veniva osservata, a carico della parete laterale sinistra della vescica, un'area di mucosa rilevata, ispessita, facilmente sanguinante, di cui si prelevava un campione biotico. Il paziente veniva successivamente dimesso, con catetere vescicale a permanenza, con l'indicazione allo studio metabolico per la nefrolitiasi e, in considerazione del grave disagio sociale, affidato ai servizi Territoriali che provvedevano a ospitare il paziente in RSA. In seguito al referto biotico della mucosa vescicale (che documentava la presenza di carcinoma a cellule squamose infiltrante il chorion a tutto spessore), il paziente veniva sottoposto a



Fig. 2 - Fotografie del contenuto vescicale dopo intervento di cistotomia (A). Sono presenti multipli calcoli di Cistina (65%) e Ossalato di Calcio (35%). Il calcolo di maggiori dimensioni (D) misura 6,5 × 5,5 cm per un peso complessivo dell'intero contenuto vescicale di 550 grammi (A). Presente anche un calcolo a stampo di Ossalato di Calcio (nero).

intervento chirurgico di cistectomia radicale con ureterocutaneostomia bilaterale, vesciculoprostatectomia e linfectomia pelvica sinistra. Il referto istologico documentava un carcinoma vescicale a cellule squamose cheratinizzate a medio grado di differenziazione (coinvolgente la muscolare propria, gli stromi perivescicali e 2/9 linfonodi) e un adenocarcinoma prostatico. Indirizzato a valutazione oncologica, per eventuale terapia e follow-up, a distanza di settanta giorni dal secondo intervento si registrava il decesso del paziente per cause non determinate.

Discussione

È ben noto che il tipo di calcolosi vescicale più frequentemente riscontrata è quella di Ossalato di Calcio. È altresì noto che la maggioranza dei calcoli vescicali riscontrati nella

popolazione adulta è determinata dall'ostruzione delle basse vie urinarie o dalla presenza di materiali estranei che agiscono da nucleo per la formazione del calcolo (4). Molti corpi estranei intravesicali sono di origine iatrogena in seguito a interventi uro-ginecologici come clip vascolari o stent ureterali. Il caso da noi discusso ha consentito di evidenziare una litiasi gigante multipla vescicale in un paziente già sottoposto in passato a intervento di asportazione di un voluminoso calcolo vescicale. Le disagiate condizioni sociali e, verosimilmente, l'assenza di controlli medici periodici hanno condotto il paziente allo stato descritto nel caso clinico. Molti anni prima era stato posizionato uno stent ureterale a destra al fine di prevenire l'insufficienza renale ostruttiva. Nel corso degli anni, non essendosi mai sottoposto a controlli specialistici, è verosimile che lo stent si sia dislocato e abbia costituito il corpo estraneo attorno al quale si è stratificata negli anni

Esame	Metodica	Risultato	U.M.	Valori Riferimento	Materiale
Calcoli urinari					Calcoli
Provenienza		urinario			
Dimensioni		grande			
Aspetto		liscio			
Consistenza			*		
	dura				
Colore		biancastro			
Carbonato		assente			
Ossalato		presente			
Fosfato		assente			
Acido urico		assente			
Ammonio		assente			
Calcio		presente			
Magnesio		assente			
Cistina		presente			
Note			*		
35% ossalato di calcio; 65% cistina					
<i>Gli esami di biochimica clinica/immunometria contengono variazioni dell'unità di misura o nei valori di riferimento o in entrambi. Si raccomanda particolare attenzione nella lettura del referto.</i>					

Fig. 3 - Referto dell'analisi del calcolo, eseguita con spettroscopia infrarossa in trasformata di Fourier (FT-IR).

la formazione litiasica. I calcoli da noi esaminati raramente si riscontrano al giorno d'oggi, anche se in letteratura sono stati descritti calcoli giganti singoli di notevole peso e dimensioni (1.593 g (5); 1.100 g (4); 1.025 g (6)). La sintomatologia nella litiasi vescicale gigante è varia: talvolta totalmente assente, nonostante le grandi dimensioni, altre volte caratterizzata da pollachiuria intensa, bruciori minzionali, ematuria e minzione interrotta. L'esame obiettivo può mettere in evidenza un'ottusità vescicale di vario grado e la palpazione bimanuale può far apprezzare direttamente la formazione calciosa di consistenza dura. I formatori di calcoli possono essere ovviamente ad alto rischio di malattie cardiovascolari (7), uremia terminale (8) o mortalità conseguente alla nefropatia ostruttiva.

Il caso in esame costituisce un esempio del cosiddetto "forgotten stent" (stent dimenticato) della letteratura urologica di lingua inglese (9). Le cause della perdita al follow-up sono da ricondurre a motivazioni di carattere ambientale, come difficoltà ad accedere ai servizi medici e situazioni di instabilità politico-militare nell'area di residenza, oppure a un'insufficiente informazione ed educazione del paziente e dei suoi familiari (assenti nel nostro caso) sull'importanza dei controlli e sulle complicanze che possono derivare dalla loro inosservanza. Una

precisa documentazione in appositi registri degli stent posizionati potrebbe essere utile per prevenire il fenomeno, anche prevedendo l'impiego di mezzi di comunicazione informatici automatizzati per raggiungere il paziente (10).

L'altro aspetto degno di nota del caso in esame è la contemporanea presenza di un calcolo gigante con un carcinoma squamocellulare vescicale. L'associazione tra corpi estranei come calcoli urinari e carcinoma a cellule squamose è ben stabilita, coinvolgendo una serie di meccanismi innescati da risposte infiammatorie croniche, che inducono fenomeni di metaplasia e displasia che progressivamente sfociano nello sviluppo della carcinogenesi vescicale (1,3). La patologia neoplastica vescicale e prostatica potrebbe aver indotto una proteinuria nefrosica di natura paraneoplastica. L'elevato contenuto di cistina, presente nell'albumina urinaria, potrebbe aver contribuito all'elevata percentuale di cistina stessa nella composizione del calcolo formatosi su un nucleo originario di ossalato di calcio.

Conclusioni

La presenza di un calcolo vescicale gigante è un'eventualità rara nell'urologia moderna, ma ancora descritta con una

certa frequenza nei paesi con risorse e accesso ai servizi sanitari limitati. La prolungata presenza dei calcoli in vescica causa un danno cronico alla mucosa con fenomeni di metaplasia e displasia che possono evolvere verso la trasformazione neoplastica. Il caso in esame, oltre all'aspetto medico-chirurgico, pone l'accento su una criticità di natura socio-assistenziale. Quando pazienti con disagio psichico, sociale e/o ambientale sono sottoposti a trattamenti che prevedono percorsi di rivalutazione periodica, è essenziale che siano presi in carico dai servizi socio-assistenziali territoriali al fine di garantire il regolare svolgimento dei controlli programmati con l'intento di prevenire complicazioni correlate al trattamento stesso.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.
Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliografia

1. Bestari MG, Oktarina A L, Karim MI, Aryanti, Melati R, Octavian I. Giant bladder stone resulting in renal failure and concurrent bladder cancer: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2022;94:107170. [CrossRef PubMed](#)
2. Liu Y, Chen Y, Liao B, et al. Epidemiology of urolithiasis in Asia. *Asian J Urol.* 2018;5(4):205-214. [CrossRef PubMed](#)
3. Wahyudi SS, Rozidi ARS, Zharfan RS, Setyowati D. Giant bladder stone with squamous cell carcinoma of bladder: case report and the literature review. *Int J Surg Case Rep.* 2021;79:379-385. [CrossRef PubMed](#)
4. Kirakoya B, Kabore M, Pare AK, Abubakar BM. Giant bladder stone in a patient with tumor of the bladder: a rare co-morbidity. *J West Afr Coll Surg.* 2018;8(3):114-120. [PubMed](#)
5. Lin WY, Wu CF, Shee JJ, Chen CS. A decade of recurrent cystitis in a woman due to a giant vesical calculus. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2006;17(6):674-675. [CrossRef PubMed](#)
6. Pavone M. Calcolosi vescicale e corpi estranei. In: *Trattato Italiano di Urologia SM*, ed. ESI, 11, 746. 1957.
7. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Mao MA, O'Corragain OA, Edmonds PJ, Erickson SB. The risk of coronary heart disease in patients with kidney stones: a systematic review and meta-analysis. *N Am J Med Sci.* 2014;6(11):580-585. [CrossRef PubMed](#)
8. El-Zoghby ZM, Lieske JC, Foley RN, Bergstralh EJ, Li X, Melton LJ 3rd, Krambeck AE, Rule AD. Urolithiasis and the risk of ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Sep;7(9):1409-15. [CrossRef PubMed](#)
9. Al-Hajjaj M, Alam OA, Abu-Hussein B, Muhammad Al Husein HA. Forgotten Double-J ureteral stent: an analysis of 25 cases in a tertiary hospital. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;80:104223. [CrossRef PubMed](#)
10. Ghorai RP, Talwar HS, Mittal A, Narain TA, Panwar VK. A 17-year-old indwelling ureteral stent with large vesical calculus at one end: the tombstone of a forgotten Double "J" stent. *J Family Med Prim Care.* 2022;11(2):796-798. [CrossRef PubMed](#)

Dieta ipoproteica: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

Andreana De Mauri¹, Deborah Carrera², Elena Capello², Sergio Riso², Doriana Chiarinotti¹, Claudia D'Alessandro³

¹SSvD Nefrologia e Dialisi, Ospedale Maggiore della Carità, Novara - Italy

²SC Scienze dell'Alimentazione e Dietetica, Ospedale Maggiore della Carità, Novara - Italy

³Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Nefrologia Trapianto e Dialisi, Pisa - Italy

Low-protein diet: summary of product characteristics

National and International Societies recommend the Low Protein Diet (LPD) as nutritional therapy for chronic kidney disease not on dialysis, because it reduces the uremic symptoms and toxins generation, preserves the nutritional status, delays the progression to the dialysis and reshapes the dysbiotic microbiota. Finally, LPD is low cost and eco- and planet friendly.

As some Authors already described LPD as a traditional drug, with particular indications, contraindications, special populations and so on, we for the first time re-wrote the LPD characteristics according to the "Summary of Product Characteristics" required by the Italian Health Department and Italian Medicines Agency.

However, the contents of this paper could not be "literally" applied by clinicians, but must be included in a global assessment of the patient and performed by a trained physician or dietitian with expertise in the management of chronic kidney disease.

Keywords: Drug, Low-protein diet, Summary of Product Characteristics

Introduzione

La dieta ipoproteica è riconosciuta essere un'efficace terapia dell'insufficienza renale cronica, poiché è stato dimostrato che riduce il sovraccarico dei cataboliti tossici, attenua i sintomi della sindrome uremica, facilita la correzione di anemia, metabolismo osseo, equilibrio idroelettrolitico e acidosi metabolica, mantiene un corretto stato nutrizionale e promuove la condizione di eubiosi del microbiota intestinale (spesso disbiotico e aterogeno nei pazienti uremici). La dieta ipoproteica, infine, rallenta la progressione della malattia renale verso lo stadio dialitico ed è una terapia a basso costo ed ecosostenibile (1-4).

Alla luce delle evidenze scientifiche, le Linee Guida nazionali e internazionali raccomandano infatti la somministrazione della dieta ipoproteica ai pazienti affetti da insufficienza renale cronica (5,6) in stadio non dialitico.

Per tale ragione alcuni Autori hanno proposto di considerare la dieta ipoproteica alla pari di un farmaco come tradizionalmente inteso, illustrandone indicazioni, controindicazioni, posologie e interazioni (7). Condividendo l'intuizione dei suddetti Autori, lo scopo del presente lavoro è quello di presentare e descrivere la dieta ipoproteica come un farmaco "tradizionale", stilandone un vero e proprio "Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)", nel rispetto delle indicazioni di stesura imposte dal Ministero della Salute e dall'Agenzia Italiana del Farmaco (8,9).

Si ricorda tuttavia che il presente lavoro ha un mero scopo divulgativo e speculativo e non ha la pretesa di fornire una "scheda tecnica" che legittimi la prescrizione "allargata" della dieta ipoproteica, che rimane di competenza ristretta a medici e dietisti con esperienza di gestione della malattia renale cronica.

Received: September 15, 2022

Accepted: November 3, 2022

Published online: November 22, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Andreana De Mauri
SSvD Nefrologia e Dialisi
Ospedale Maggiore della Carità
Corso Mazzini 17
28100 Novara - Italy
andreanademauro@libero.it

1 Denominazione del medicinale

- 1.1 Dieta ipoproteica standard: dieta a contenuto di proteine pari a 0,6 g/kg/die.
- 1.2 Dieta ipoproteica vegetariana con proteine complementari: dieta a contenuto di proteine pari a 0,7 g/kg/die, di sola origine vegetale.
- 1.3 Dieta fortemente ipoproteica: dieta a contenuto di proteine pari a 0,3 g/kg/die con supplementazione di aminoacidi essenziali e chetoanaloghi.



2 Composizione qualitativa e quantitativa

2.1 Dieta ipoproteica standard (LPD, Low Protein Diet)

- Proteine 0,6 g/kg/die, di cui almeno il 50% a elevato valore biologico.
- Energia: 25-35 Kcal/kg/die.
- Glucidi: 55-60% del contributo energetico, di cui < 10% da zuccheri semplici. Possibile l'uso di prodotti aproteici.
- Lipidi: 30-35% del contributo energetico, preferibilmente di origine vegetale, di cui < 10% da grassi saturi.
- Fosforo: 600-800 mg/die.
- Sodio < 2,5 g/die; sale < 6 g/die.
- Possibile supplementazione di Calcio carbonato (1-2 g di Calcio carbonato, pari a 400-800 mg Ca⁺⁺/die).

2.2 Dieta ipoproteica vegetariana con proteine complementari (VD, Vegan Diet)

- Proteine 0,7 g/kgPR/die, esclusivamente di origine vegetale, combinando cereali e legumi ad ogni pasto.
- Energia: 25-35 Kcal/kg/die.
- Glucidi: 60-70% del contributo energetico, di cui < 10% da zuccheri semplici. Non prevede l'uso di prodotti aproteici.
- Lipidi: 30-35% del contributo energetico, preferibilmente di origine vegetale, di cui < 10% da grassi saturi.
- Fosforo: 600-700 mg/die.
- Sodio < 2,5 g/die; sale < 6 g/die.
- Possibile supplementazione di Calcio carbonato (1-2 g di Calcio carbonato, pari a 400-800 mg Ca⁺⁺/die), Ferro, Vitamina B12.

2.3 Dieta fortemente ipoproteica (VLDP, Very Low Protein Diet) supplementata con chetoanaloghi

- Proteine 0,3 g/kgPR/die, esclusivamente di origine vegetale.
- Energia: 25-35 Kcal/kg/die.
- Glucidi: 60% del contributo energetico, di cui < 10% da zuccheri semplici. Prevede l'uso di prodotti aproteici.
- Lipidi: fino al 40% del contributo energetico, di cui < 10% da grassi saturi.
- Preferibilmente di origine vegetale, < 10% grassi saturi.
- Fosforo: 300-400 mg/die.
- Sodio < 2,5 g/die; sale < 6N g/die.
- NECESSARIA supplementazione con aminoacidi essenziali e chetoanaloghi (0,1 g/kg: 1 cp ogni 5 kg).
- Possibile supplementazione di Calcio carbonato (1-2 g di Calcio carbonato, pari a 400-800 mg Ca⁺⁺/die), Ferro, Vitamina B12.
- Pasto libero: 1-2 alla settimana, con possibilità di consumare prodotti di origine animale e di evitare l'assunzione delle compresse di aminoacidi essenziali e chetoanaloghi.

3 Forma farmaceutica

- Alimenti di uso comune: preferibilmente poco processati, senza additivi a scopo di conservazione, colorazione e così via.
- Prodotti aproteici: contenuto proteico < 1 g di proteine/100 g di prodotto solido e < 0,5 g/100 g di prodotto liquido; alimenti a fini medici speciali (AFMS), cioè specifici per patologia, da utilizzare sotto controllo medico e non sostituibili con alimenti di uso comune (10,11).
- Compresse di aminoacidi essenziali e chetoacidi sotto forma di sali di calcio. Ogni compressa contiene aminoacidi essenziali 255 mg, chetoacidi 322 mg, Ca⁺⁺ 45 mg, N 37 mg (Ca-Cheto-isoleucina 67 mg, Ca-Cheto-leucina 101 mg, Ca-Cheto-valina 86 mg, Ca-Cheto-fenil-alanina 68 mg, Ca-OH-metionina 59 mg, L-Lisina monoacetato 105 mg, L-Treonina 53 mg, L-Istidina 38 mg).

4 Informazioni cliniche

4.1 Indicazioni terapeutiche

Le diete ipoproteiche sono indicate per il trattamento dell'insufficienza renale cronica dallo stadio IIIb (eGFR < 44 mL/min) allo stadio V n.d. (eGFR < 15 mL/min; n.d.: non in dialisi). La dieta ipoproteica non è indicata quando è in corso la terapia dialitica sostitutiva a regime standard.

Le indicazioni attuali sono:

- ritardare l'inizio del trattamento dialitico;
- controllare e correggere i segni e i sintomi dell'uremia: astenia, affaticabilità, nausea, inappetenza;
- prevenire e controllare le alterazioni della malattia uremica: acidosi metabolica, squilibri elettrolitici, ipertensione, ipervolemia, osteodistrofia uremica;
- correggere la malnutrizione proteico-calorica e mantenere un corretto stato nutrizionale.

4.2 Posologia

Adulti

0,6 g/kg/die Dieta ipoproteica standard: IRC stadio IIIb-V n.d.

0,7 g/kg/die Dieta ipoproteica vegetariana con proteine complementari: IRC stadio IV-V n.d.

0,3 g/kg/die Dieta fortemente ipoproteica con supplementazione di aminoacidi essenziali e chetoacidi IRC stadio IV-V n.d.

Bambini

La dieta ipoproteica come descritta per gli adulti non può essere somministrata nei bambini.

Per l'uso pediatrico si suggerisce di riferirsi alle Linee Guida di riferimento (12,13). La dieta nei bambini nefropatici deve essere prescritta da un pediatra esperto in nutrizione o da un dietologo/dietista esperto in malattia renale cronica.

Anziani

Non esistono limiti di età per la prescrizione di una dieta ipoproteica, purché sia soddisfatto il fabbisogno energetico e non ci siano controindicazioni (cfr. paragrafo “Controindicazioni”).

Soggetti con proteinuria

La dieta ipoproteica standard può essere prescritta in pazienti con proteinuria nefrosica, con l'introito proteico totale giornaliero addizionato della quantità di proteine perse con la diuresi.

Diabetici

La dieta ipoproteica è applicabile anche ai pazienti diabetici ponendo attenzione a ridurre gli zuccheri semplici e a mantenere un controllo glico-metabolico ottimale (emoglobina glicata < 7%).

Obesità

Nei pazienti obesi con dieta ipocalorica non è applicabile la dieta ipoproteica, che richiede necessariamente un introito calorico normale-alto in proporzione alla restrizione calorica.

4.3 Controindicazioni

a) Assolute

- Malnutrizione proteico-calorica: è controindicata un'ulteriore restrizione proteica, perché è perentorio in prima istanza ricostituire il patrimonio proteico, attraverso una dieta ipercalorica e normo-iperproteica.
- Stati ipercatabolici acuti e cronici.
- Terapie che inducano stati catabolici (steroidi, chemioterapici), da contestualizzare caso per caso.
- Disturbi del comportamento alimentare.
- Cure palliative di fine vita.

b) Relative: da correggere prima di avviare una dieta ipoproteica

- Scarsa attitudine a recepire modifiche delle abitudini alimentari.
- Malattie psichiatriche o psicologiche.
- Barriere logistiche, sociali, economiche, linguistiche.
- Diabete mal controllato, a causa di un aumentato catabolismo proteico e di sarcopenia.
- Terapia cortisonica, a causa di un aumentato catabolismo proteico e di sarcopenia.
- Malattie infiammatorie intestinali croniche attive, disordini della masticazione, della digestione e dell'assorbimento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Per stabilire l'adeguata prescrizione proteica di una dieta, particolare attenzione va posta nello stabilire il peso di riferimento (PR). Il PR deve essere stabilito da un medico esperto in nutrizione o da un dietista.

Qualora il peso attuale del paziente ricada nel range considerato di “normopeso”, questo può essere utilizzato come PR per il calcolo dell'apporto proteico.

Qualora il peso attuale (PA) del paziente NON ricada nel range considerato di “normopeso”, il medico/dietista stimerà il peso ideale (PI): se il PI si discosta molto dal PA, il medico deciderà un PR da raggiungere gradualmente, pianificando su di esso l'introito proteico-calorico.

4.5 Interazioni con altri medicinali o altre forme di interazione

Non sono note interazioni pericolose per la salute fra dieta ipoproteica e farmaci (14). Tuttavia, nella stesura della dieta ipoproteica si raccomanda di considerare la terapia farmacologica in atto perché si possono verificare diverse tipologie di interazione.

Interazioni fra stato nutrizionale e farmaci. I farmaci possono causare incremento o riduzione del peso corporeo, attraverso numerosi meccanismi: riduzione dell'introito per alterazione di gusto, olfatto e sensazione di sazietà, alterazione del metabolismo basale, glucidico e proteico (anabolismo/catabolismo, insulino-resistenza), alterazione dell'assorbimento, riassorbimento o escrezione di elettroliti e vitamine, modulazione dei coenzimi.

Interazione fra alimenti e farmaci. Alcuni alimenti possono modificare la farmacocinetica, la biodisponibilità, il volume di distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione dei farmaci, come conseguenza di variazioni del pH gastrico e del transito intestinale, della capacità acidificante o alcalinizzante e delle frazioni lipofile o idrofile. Le interazioni più comuni sono quelle a carico di:

- anticoagulanti antagonisti della vitamina K e cibi ricchi di vitamina K, quali vegetali a foglia larga, broccoli, asparagi, lenticchie, soia, fegato, uova, succo di fragola, ananas e arancia;
- ormoni tiroidei, farmaci gozzigeni (metabolismo dell'isocianato) e alimenti quali broccoli, cavoli, cavolfiori, soia, lattuga, spinaci, latte. Si raccomanda di assumere tali farmaci a distanza dai suddetti cibi;
- pompelmo, sia frutto che succo, e succhi di frutta, soprattutto succo d'uva, ma anche di agrumi, melograno, fragola e ananas. Essi inibiscono il citocromo P450 isoforma CYP3A4, modificando i livelli ematici di numerosi farmaci, fra cui statine, calcio-antagonisti, betabloccanti, sartanici, inibitori delle calcineurine (aumentando i livelli ematici di ciclosporina e tacrolimus in qualsiasi formulazione), antiaritmici, alcuni antibiotici e antineoplastici. Il succo d'ananas interagisce inoltre con FANS, warfarin e agenti antiplastrinici, aumentando il rischio di sanguinamento. Dal momento che contengono flavonoidi e antiossidanti, la raccomandazione è quella di preferire i succhi preparati in casa e l'assunzione a distanza di 3-4 h dai farmaci;

- alcool: da evitare nei pazienti che assumono farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale; le interazioni con i farmaci sono numerosissime; si deve ricordare che rappresenta una fonte di calorie senza sostanze nutritive, da considerare nel computo totale;
- tè verde: inibisce i trasportatori OATP1A2 della mucosa intestinale e dunque l'assorbimento di numerosi farmaci;
- caffeina (contenuta in caffè, Coca Cola, cioccolato): altera l'effetto dei farmaci ipnotico-sedativi, del litio, del warfarin, dei FANS;
- latte: il calcio contenuto nel latte può formare complessi con le molecole di farmaco alterandone l'assorbimento e riduce la disponibilità di molti antibiotici, fra cui le tetraciclina e i fluorochinoloni;
- pasti ipercalorici e ad alto contenuto di lipidi: alterano lo svuotamento gastrico e la motilità intestinale e aumentano l'assorbimento degli antivirali lipofili;
- fibre: incrementando la velocità di transito possono ridurre l'assorbimento di alcuni farmaci, per esempio le statine;
- supplementi di vitamine e minerali: consultare sempre il medico, per il possibile accumulo di elettroliti;
- erba di S. Giovanni, antidepressivo naturale (*Hypericum perforatum*): il principio iperforina inibisce i neurotrasmettitori di serotonina, noradrenalina dopamina, glutammato e acido amino butirrico. Inibisce il catabolismo incrementando i livelli ematici di numerosissimi farmaci;
- senna, ad uso catartico: alterazioni elettrolitiche e di assorbimento;
- liquirizia: può causare pseudo-iperaldosteronismo primario, determinando ipertensione, ritenzione idrica e alterazioni elettrolitiche;
- ginseng: da non utilizzare in associazione con MAOI, imatinib, antidiabetici orali e insulina, digossina, anticonvulsivanti, antiestrogeni;
- spezie quali pepe, zenzero, cannella, curcuma: interferenza con i citocromi, importante limitarle durante la chemioterapia.

4.6 Fertilità e gravidanza

Fertilità

Non ci sono studi sull'uomo o sulla donna affetti da malattia renale che dimostrino che la dieta ipoproteica alteri la fertilità, in aggiunta agli effetti della malattia renale stessa e della sua terapia.

I dati in vivo sull'uomo e sull'animale correlano invece la denutrizione proteico/aminoacidica alla riduzione di fertilità.

Gravidanza

È possibile prescrivere la dieta ipoproteica anche alla donna gravida, secondo le seguenti modalità:

- fino alla settimana 20: 0,6 g/kg/die con supplementazione AAE e KA di 1 cp ogni 10 kg;

- dalla settimana 20 alla 40: 0,8 g/kg/die con supplementazione AAE e KA di 1 cp ogni 5 kg.

La gestione deve essere condivisa in un team multidisciplinare per sorvegliare la crescita del feto e lo stato di nutrizione della madre.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Non sono noti effetti limitanti la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

- Perdita di peso e/o perdita di massa muscolare: un inadeguato apporto calorico e/o proteico, per errore di prescrizione (errore nella stima del peso di riferimento, errore nella stima del fabbisogno energetico e proteico) o per inadeguata compliance, comporta perdita di massa magra e malnutrizione proteico-calorica con sarcopenia, astenia, affaticabilità, malessere, comparsa di sintomi uremici e peggioramento dei parametri ematici, fino alla necessità di avviare la terapia dialitica.
- Depressione, problemi psicologici, e/o relazionali dovuti a un mancato adattamento alla prescrizione dietetica o a una scarsa propensione al cambiamento e alla conseguente difficoltà di gestione.

4.9 Sovradosaggio/sottodosaggio

Qualsiasi discostamento, per eccesso o per difetto, dalla prescrizione comporta un'alterazione degli apporti proteico-calorici e/o di micronutrienti e/o vitamine e si può configurare uno stato di malnutrizione proteico-calorica che può aggravare la malattia renale.

5 Proprietà farmacologiche

5.1 Proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche (laddove applicabili)

Un ridotto apporto di proteine e conseguentemente di aminoacidi riduce la produzione dei cataboliti proteici quali prodotti azotati e acidi fissi.

La restrizione proteica riduce l'iperfiltrazione glomerulare per effetto di vasodilatazione dell'arteriola efferente.

L'aumentato apporto di fibre e carboidrati complessi supporta lo sviluppo di un microbiota a prevalente metabolismo saccarolitico, che produce acidi grassi a catena corta (acetato, butirrato e propinato) con effetto immunomodulatore e antinfiammatorio, a discapito del metabolismo proteolitico che produce tossine (p-cresolo, indossilsolfato e t-MAO) a effetto ossidante, infiammatorio e aterogeno.

Il ridotto apporto proteico, per effetto dell'emodinamica intra-glomerulare con vasodilatazione dell'arteriola efferente e riduzione della pressione intra-glomerulare, riduce l'escrezione urinaria di proteine.



5.2 Dati preclinici di sicurezza: mutagenesi e carcinogenesi

Non ci sono studi sull'uomo che correlino la dieta ipoproteica allo sviluppo del cancro. Al contrario studi in vitro e nell'animale indicano che una restrizione proteica risulterebbe protettiva da neoplasie, perché attiverebbe i macrofagi antitumorali inducendoli ad aggredire le cellule neoplastiche.

Studi nell'animale e nell'uomo hanno evidenziato una correlazione fra la denutrizione proteico/aminoacidica (ma non la dieta ipoproteica) e disturbi dell'accrescimento intrauterino e alterazioni della morfogenesi e dell'organogenesi.

6 Informazioni farmaceutiche

6.1 Eccipienti: non applicabile

6.2 Incompatibilità

La dieta ipoproteica è incompatibile con diete iperproteiche e diete ipocaloriche.

La dieta ipoproteica è compatibile, ma da adattare sotto controllo medico specialistico, con diete ipolipidiche, ipoglicidiche e con diete aglutinate.

Non sono note incompatibilità con farmaci pericolose per la salute.

6.3 Periodo di validità

Validità illimitata, secondo indicazione del medico nefrologo e dietista renale. Con l'avvio della terapia dialitica a regime standard si esaurisce completamente l'indicazione alla dieta ipoproteica.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione: non applicabile

6.5 Natura e contenuto della confezione: non applicabile

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

La dieta ipoproteica va seguita sotto attento controllo del medico nefrologo/dietologo o del dietista renale

7 Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio: non applicabile

8 Numeri dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio: non applicabile

9 Data della prima Autorizzazione/rinnovo dell'Autorizzazione: non applicabile

10 Data di revisione del testo: 02.11.2022

Conclusioni

La dieta ipoproteica svolge un ruolo determinante nel trattamento della malattia renale cronica in fase non dialitica, come ormai riconosciuto dalle Linee Guida nefrologiche

nazionali e internazionali, tanto che già altri Autori in precedenza l'hanno descritta come un farmaco. Convinti di tale ruolo nella gestione della malattia renale cronica, in questo articolo, per la prima volta, è stato approntato un vero e proprio "Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto", rispettando le indicazioni di stesura degli organi predisposti.

In particolare ci siamo soffermati sull'individuazione delle figure professionali idonee alla stesura della dieta ipoproteica: nefrologo con competenze in nutrizione e alimentazione e dietologo e dietista "renale", espressione, quest'ultima, mutuata dalla letteratura medica anglosassone, indicante il conseguimento di competenze specifiche attraverso percorsi formativi teorici e pratici.

Infine, il RCP della dieta ipoproteica, come per gli altri farmaci, è rivolto non tanto agli specialisti del settore, ma anche e soprattutto ai colleghi di altre specialità che si trovino a gestire terapie complesse in pazienti pluricomorbidi e che necessitino di consultare uno strumento informativo completo, sintetico e immediato.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

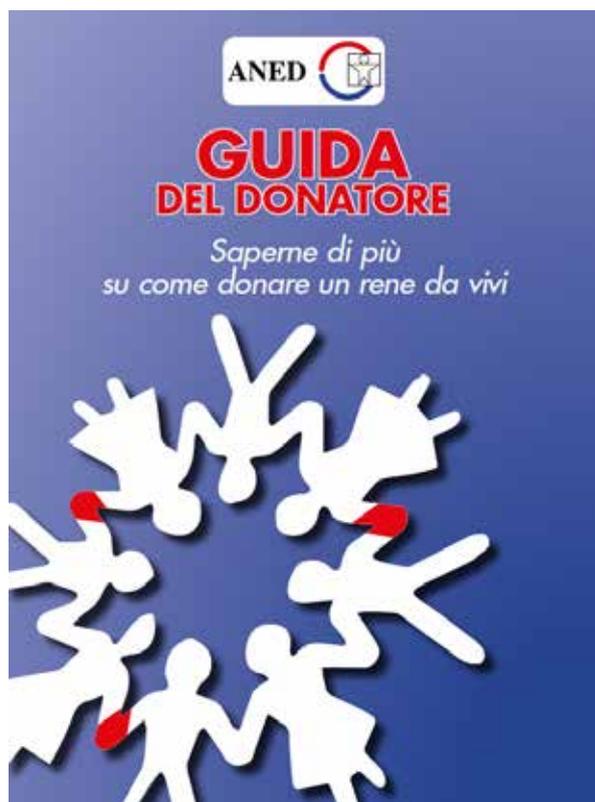
Authors contribution: All Authors contributed equally to this manuscript.

Bibliografia

1. Cupisti A, Bolasco P, D'Alessandro C, Giannese D, Sabatino A, Fiaccadori E. Protection of residual renal function and nutritional treatment: first step strategy for reduction of uremic toxins in end stage renal disease. *Toxins (Basel)*. 2021;13(4):289-298. [CrossRef PubMed](#)
2. Camerotto C, Cupisti A, D'Alessandro C, Muzio F, Gallieni M. Dietary fiber and gut microbiota in renal diets. *Nutrients*. 2019;11(9):2149-2163. [CrossRef PubMed](#)
3. Piccoli GB, Nazha Mm Capizzi I, et al. Patient survival and costs on moderately restricted low-protein diet in advanced CKD: equivalent survival at lower costs? *Nutrients*. 2016;8(12):758769. [CrossRef PubMed](#)
4. Piccoli GB, Cupisti A, Aucella F, et al; On the Behalf of Conservative treatment, Physical activity and Peritoneal dialysis project groups of the Italian Society of Nephrology. Green nephrology and eco-dialysis: a position statement by the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol*. 2020;33(4):681-698. [CrossRef PubMed](#)
5. Cupisti A, Brunori G, Di Iorio BR, et al. Nutritional treatment of advanced CKD: twenty consensus statements. *J Nephrol*. 2018;31(4):457-473. [CrossRef PubMed](#)
6. Ikizler TA, Burrows JD, Bhyam-Gray LD, et al. KDOQI Clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update. *Am J Kidney disease* 2020;76(S3):1-107. [CrossRef PubMed](#)
7. Cupisti A, Gallieni M, Avesani CM, D'Alessandro C, Carrero JJ, Piccoli GB. Medical nutrition therapy for patients with chronic kidney disease not on dialysis: the low protein diet as a medication. *J Clin Med*. 2020;9(11):3644-3663. [CrossRef PubMed](#)
8. AIFA. La Banca Dati Farmaci. [Online](#) (Accessed July 2022)
9. AIFA. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio Illustrativo. [Online](#) (Accessed July 2022)



10. Regolamento (Ue) N. 609/2013 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 Giugno 2013. [Online](#) (Accessed July 2022)
11. Regolamento delegato (UE) 2016/128 della Commissione, del 25 settembre 2015 [Online](#) (Accessed July 2022)
12. KDOQI Work Group. 2008 Update. Executive summary. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(3)(suppl 2):S11-S104. [CrossRef PubMed](#)
13. Shaw V, Polderman N, Renken-Terhaerd J, et al. Energy and protein requirements for children with CKD stages 2-5 and on dialysis-clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(3):519-531. [CrossRef PubMed](#)
14. D'Alessandro C, Benedetti A, Di Paolo A, Giannese D, Cupisti A. Interactions between food and drugs, and nutritional status in renal patients: a narrative review. *Nutrients.* 2022;14(1):212-236. [CrossRef PubMed](#)



GUIDA DEL DONATORE

Saperne di più su come donare un rene da vivi

A cura di Guya Mina

Revisione scientifica: Ghil Busnach, Vito Sparacino

Pubblicata nel 2022 da Aned Onlus

Con questa pubblicazione, Guya Mina, con la collaborazione di Aned, ha voluto fornire informazioni pratiche a coloro che stanno prendendo in considerazione la donazione da vivente di un rene. Guya Mina, giornalista, autrice della guida e lei stessa donatrice, racconta di come l'idea per questo volume nacque in Inghilterra, dove lei stessa ha donato quattro anni fa un proprio rene a suo marito. "Già da subito mi hanno messo in mano materiale informativo e una piccola guida con le risposte alle principali domande che mi sorgevano", ha raccontato Guya Mina.

La guida - che ha come sottotitolo *Saperne di più su come donare un rene da vivi* - si propone appunto di aiutare chi sta pensando di donare un rene a un proprio caro, e anche chi ha già deciso di farlo, fornendo informazioni pratiche e al contempo scientifiche su benefici, rischi, analisi necessarie, l'intervento e il dopo intervento, colmando un vuoto informativo sul tema. A presentare questo volume all'interno del 64esimo Congresso della Società italiana di Nefrologia lo scorso 6 ottobre, e a commentarne l'utilità, c'erano Piergiorgio Messa, Past President della Sin, Pamela Fiaschetti, dell'area medica del Centro Nazionale Trapianti e

Giuseppe Vanacore, Presidente di Aned, Associazione Nazionale Emodializzati e Trapiantati. "Il trapianto da vivente", ha affermato il professor Messa, "è sicuramente l'opzione terapeutica migliore per il paziente nefropatico grave, e ancor di più se preventivo, cioè prima del ricorso alla dialisi."

Chi può donare un rene, ma per prima cosa, perché donare un proprio rene? Queste sono le domande da cui è partita l'autrice. La guida è impostata in modo da rispondere alle domande e ai dubbi più comuni su cosa deve prendere in considerazione un potenziale donatore: quali sono i requisiti per poter fare donazione? Quali sono i diversi tipi di donazione possibili? Quali i benefici e quali i rischi, sia per donatore che per il ricevente? Il volume illustra inoltre le indagini necessarie, l'intervento, e il successivo periodo di convalescenza. E infine, ma non in ultimo, quali le emozioni e gli aspetti psicologici che si possono presentare?

I dati riportati nel libretto evidenziano come, nonostante l'attività di trapianto non si sia fermata durante la pandemia, il numero di donazioni da vivente in Italia è ancora insufficiente, come confermato dalla dottoressa Fiaschetti. "Spero davvero che questo mio libretto", ha aggiunto Guya Mina, "possa essere uno strumento per fare informazione e formazione, non solo a potenziali donatori ma per tutto il mondo della sanità, da cui dipende questo intervento meraviglioso."

Questa guida, scritta in modo semplice ma con rigore scientifico, è distribuita gratuitamente da Aned Onlus (www.aned-onlus.it)

Marco Lombardi

Nefrologia e Dialisi, Ospedale del Mugello e S.M. Annunziata,
ASL Toscana Centro, Firenze

Received: November 14, 2022

Accepted: November 16, 2022

Published online: November 23, 2022



... #insiemesipuò#

Care Amiche e cari Amici,
i mesi di settembre e di ottobre sono stati per noi, e così spero anche per voi, due mesi importanti perché abbiamo avuto modo di incontrarci in due bellissime occasioni:

il **17 settembre** abbiamo organizzato a Brescia una **Sessione sui Progressi nella Malattia del Rene Policistico Autosomico Dominante (ADPKD)** all'interno del **2° Congresso Internazionale delle Malattie Genetiche Renali 2022**



organizzato dal Professor Francesco Scolari. In questa occasione si è avuta la possibilità di confrontarci tra di noi e di parlare a cuore aperto con i più importanti esperti della Nefrologia Internazionale che hanno risposto a parecchi dei nostri quesiti riguardo alla nostra patologia (Fig. 1). Un grazie di cuore a tutte le persone che hanno partecipato al congresso! La registrazione dell'evento è visionabile sul nostro canale YouTube (Fig. 2);

dal **5 all'8 ottobre** abbiamo partecipato a Rimini al **63° Congresso Nazionale della Società Italiana di Nefrologia** e abbiamo tenuto al "Villaggio Pazienti" un Talk Show dal titolo: **"La dieta nel paziente con rene policistico"** con la presenza del Professor Francesco Scolari (Ospedali Civili di Brescia) e della Dottoressa Claudia D'Alessandro (Dietista Nutrizionista - Ospedale di Cisanello di Pisa). Con i nostri esperti abbiamo parlato di **"dieta e di stili di vita"**. Lo stile di vita comprende una dieta sana, stando attenti alla propria alimentazione in base alle condizioni dei propri reni, ed è importante fare attività fisica. Un adeguato e corretto stile di vita è importante per rallentare la progressione della malattia renale almeno

tanto quanto tutti i presidi medici di terapia che i medici mettono in atto. Fare una vita corretta aiuta per sé, ma aiuta anche a controllare fattori di rischio ampiamente riconosciuti di progressione della malattia renale, primo fra tutti l'ipertensione arteriosa... Qui di seguito il link [Online](#) per guardare la registrazione integrale sul nostro canale YouTube.

Grazie al vostro 5x1000 abbiamo consegnato altri ecografi e precisamente:



Ottobre 2022: l'ecografo è stato donato all'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma consegnato, dai nostri consiglieri Andrea Mezzacapo e Mario Simeoni, nelle mani del Professor Francesco Emma e della Dottoressa Laura Massella (Fig. 3);



Ottobre 2022: insieme ad Anna, nostra consigliera, abbiamo consegnato l'ecografo nelle mani del Professor Giuseppe Vezzoli e della Dottoressa Maria Teresa Sciarone Alibrandi dell'ospedale IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano (Fig. 4);



Novembre 2022: abbiamo donato un ecografo all'U.O. di Medicina Generale e Trapianti dell'Ospedale IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano nelle mani della Dottoressa Rossana Caldara e alla sua equipe (Fig. 5).

Prossime consegne di ecografi saranno all'U.O. Nefrologia e Dialisi degli Spedali Civili di **Brescia** per la dialisi peritoneale e l'emodialisi, all'U.O. Nefrologia e Dialisi (Ambulatorio Rene Policistico) dell'Ospedale San Bortolo di **Vicenza**, all'U.O.C. Chirurgia dei Trapianti di Rene e Pancreas dell'Ospedale Policlinico di **Padova**, all'U.O. Nefrologia e Dialisi del Policlinico Sant'Orsola di **Bologna**, all'U.O. Nefrologia e Dialisi dell'Ospedale di **Livorno (Progetto Nicaragua)** e all'U.O. Nefrologia e Dialisi di **Cagliari**.

Received: November 17, 2022

Accepted: November 17, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Luisa Sternfeld Pavia
AIRP • Associazione Italiana Rene Policistico
Via Bazzini 2
20131 Milano - Italy
luisa.sternfeld.airp@renepolicistico.it



Manca ormai circa un mese a Natale e sul nostro sito puoi trovare tanti nuovi doni solidali. Visita il sito e scopri tutte le novità [Online](#)

Il ricavato sarà completamente devoluto alla ricerca sulla malattia e alle attività sociali.

Ringrazio tutti coloro che in questi ultimi mesi hanno scelto noi per le loro bomboniere solidali in occasione di nascite, cresime e matrimoni ([Online](#)).

Grazie, grazie di cuore.

Continuo ad aspettare le vostre **ricette vegetariane** per completare il nuovo libro che sarà sempre curato dalla Dottoressa Claudia D'Alessandro.

Insieme a questo numero trovate il nostro **Calendario solidale 2023**. Vuole essere il mio dono per voi per augurarvi con tutto il cuore un sereno Natale e un 2023 pieno di desideri avverati e speranze positive.

Vi voglio bene.

Un saluto e un abbraccio, #insiemesipuò

Luisa

Luisa Sternfeld Pavia

Presidente

AIRP • Associazione Italiana Rene Policistico

Ultima ora

È con grande piacere che oggi, 15 novembre 2022, posso comunicare all'Associazione Italiana Rene Policistico - AIRP che l'Unità di Nefrologia dell'AOU Policlinico di Modena sarà capofila di uno studio clinico dal titolo **"GREASE II. A phase II randomized, 24-month, parallel-group, superiority study to evaluate the efficacy of a Modified Atkins Diet in ADPKD patients"** volto a definire il ruolo della dieta chetogenica nell'ADPKD.

Infatti abbiamo recentemente avuto notizia di aver ricevuto un finanziamento erogato nel bando di Ricerca Finalizzata 2021 (Programma Nazionale della Ricerca Sanitaria). Questo bando di ricerca ha premiato progetti di durata triennale, con un esplicito orientamento applicativo e l'ambizione di fornire informazioni potenzialmente utili a indirizzare le scelte del Servizio Sanitario Nazionale, dei pazienti e dei cittadini. Lo studio clinico che abbiamo proposto e che sarà finanziato dal Ministero della Salute è uno studio randomizzato e controllato che potrà valutare se una dieta molto povera di glucosio (dieta chetogenica) ha effetti positivi nel rallentamento dell'ADPKD. Il progetto clinico si basa su solide acquisizioni scientifiche maturate sia nella ricerca di base che nella ricerca preclinica (modelli animali). In particolare proprio i modelli animali hanno fortemente sostenuto il ruolo della dieta chetogenica come mezzo efficace di rallentamento della malattia cistica renale.

Cosa ancora più importante, nel recente meeting americano svoltosi a Orlando, Florida, pochi giorni fa, i colleghi tedeschi dell'Università di Colonia hanno presentato dati preliminari veramente confortanti sull'applicazione della dieta chetogenica in 21 pazienti con ADPKD. I dati preliminarmente presentati in un poster al Congresso hanno mostrato che,

dopo tre mesi, si sono rilevati una significativa riduzione dei volumi renali e un miglioramento della funzione renale.

Proprio in prospettiva di dati così incoraggianti diviene particolarmente interessante lo studio clinico proposto dal nostro gruppo e finanziato dal Ministero della Salute. Infatti in questo nuovo studio ci proponiamo di arruolare una significativa casistica di pazienti (circa 100 pazienti). Inoltre è importante sottolineare che il nostro studio sarà randomizzato e controllato: questo significa che i pazienti saranno trattati in modo casuale (randomizzato) con la dieta chetogenica o con una dieta bilanciata standard (controllato). Questo approccio, del tutto inedito in questo ambito, potrà dare informazioni concrete sulla solidità anche applicativa dell'ipotesi terapeutica di una dieta chetogenica.

I colleghi del centro di Bologna del **Professor Gaetano La Manna** attraverso la sua collaboratrice, la **Professoressa Irene Capelli**, che è Co-Investigatore dello studio clinico, ci affiancheranno in questa avventura. Siamo felici di dare questa buona notizia a tutta la grande famiglia AIRP che è sempre stata al nostro fianco in questa sfida.

Cordiali saluti

Professor Riccardo Magistrini

Responsabile di Programma in Medicina di Precisione delle Malattie Renali
Divisione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale
Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena
Università di Modena e Reggio Emilia



Sempre positivi e ottimisti!!!

Papà, come si chiama la nostra malattia?

Si chiama ADPKD ed è una malattia che purtroppo, mio malgrado, hai ereditato anche tu. La speranza è che la medicina progredisca (come in effetti fa) e che faccia in modo che tu non debba affrontare ciò che ho passato io.

È una malattia che “produce” cisti dentro e intorno ai reni.

Ho cercato di non dartelo mai a vedere, ma ora che sei grande possiamo parlarne tranquillamente. Non è facile!

Inizialmente non ti rendi bene conto perché non hai sintomi, stai bene. Poi fai i controlli e ti dicono che le cisti stanno aumentando, di numero e di volume; che prima o poi inizieranno a prendere il sopravvento sui reni e ti porteranno all'insufficienza renale.

Per me sono bastati pochi anni, ma non è uguale per tutti. A un certo punto, volente o nolente, dovrai fare i conti con la malattia. Una malattia che nel mio caso è stata “gentile”, perché mi ha lasciato il tempo di metabolizzarla lentamente, pur sapendo che prima o poi sarei arrivato al punto. E verso la fine, con la creatinina a 7,7 con punte di 9,0, non ti rendi conto di quanto sei fortunato...

A parte le inevitabili rotture delle cisti con sanguinamenti che ti costringono ad andare in ospedale, a parte la fatica quotidiana nel fare le cose che hai sempre fatto, a parte il fiatone, a parte la fatica a respirare quando sei steso supino con meno di due o tre cuscini, ho sempre pensato a chi ha malattie “peggiori” e non ha speranze.

La fortuna sta nel fatto che noi policistici abbiamo due alternative: la dialisi e il trapianto.

Questo è ciò che pensavo prima della binefrectomia, dopo la quale ho iniziato obbligatoriamente a fare dialisi. Una cosa incredibilmente spossante!!! Una tra le due alternative, che, pur essendo durata per solo un mese e mezzo (per me), ti fa riflettere! Ti fa pensare che l'alternativa in realtà è una sola. Provo stima, ammirazione e sincera tenerezza per chi purtroppo deve stare o è stato anni in dialisi e ancora di più per chi non può fare il trapianto.

Io ho avuto la grandissima fortuna di avere una mamma giovane, tua nonna, che aveva già deciso da anni di ridarmi la vita.

Si, perché il trapianto è vita! Una nuova vita! Una vita alla quale non sei più abituato, una vita in cui sei libero, certo con qualche medicina da portare sempre con te, ma libero di viaggiare e di allontanarti da casa senza aver paura che succeda qualcosa.

Purtroppo in pochi sanno che si vive bene anche con un solo rene. Che oggi, a dimostrazione del fatto che la medicina progredisce velocemente, si può donare e ricevere anche tra gruppi sanguigni diversi.

Anche quando non ci saremo più, potremo donare la vita.

Manca informazione, sensibilizzazione!!! Ma per fortuna esistono persone come Luisa, che da anni unisce persone con questa malattia per confrontarsi e aiutarsi a vicenda.

Poi ci sono tantissime altre persone, tutte speciali, che possono essere esempi e dare forza e ispirazione, come Vittorio ha fatto con me.

Poi ci siete tu e Debora: i miei grandi Amori. Anche voi la mia forza e la mia voglia di superare tutti i momenti duri (che nonostante l'ottimismo sono tanti).

Siate sempre positivi e ottimisti: aiuta tantissimo a superare anche i momenti difficili!

Claudio 🌹



Received: November 17, 2022

Accepted: November 17, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

AIRP • Associazione Italiana Rene Policistico
Via Bazzini 2
20131 Milano - Italy
segreteria.airp@renepolicistico.it

Rene policistico autosomico dominante: dalla patogenesi alla terapia

Giovanni Piscopo

Nefrologia, Dialisi e Trapianto, AOUC Policlinico di Bari, Bari - Italy

Autosomal dominant polycystic kidney: from pathogenesis to therapy

Autosomal Dominant Polycystic Kidney (ADPKD) is the most common genetically determined kidney disease of Mendelian inheritance. It has a variable prevalence, depending on the case series, from 1:1,000 to 1:2,500, and represents the fourth cause of renal failure in the world.

It is part of the so-called ciliopathies and is mainly caused by the mutation of two genes: PKD1, located on chromosome 16p and the PKD2 gene, located on chromosome 4q and coding for Polycystin-2 (PC2); although two other disease-causing genes have recently been identified: DNAJB11 and GANAB. These two proteins consist, respectively, of a calcium channel and a transmembrane receptor, and they play a decisive role in regulating cell proliferation, division and differentiation, apoptosis and autophagy.

The molecular mechanisms underlying the genesis of the cysts are multiple and for this reason not yet completely understood and although several of them have been the subject of preclinical and clinical studies aimed at evaluating the efficacy of therapies that could continue to interfere in a specific way, to date, only tolvaptan and octreotide-LAR (the latter only in Italy) have been approved for the treatment of renal disease secondary to ADPKD.

Here, we therefore recapitulate the different pathogenetic pathways in ADPKD and the possible therapeutic treatments.

Keywords: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD), Cyst formation, Renal tissue damage

Introduzione

Il rene policistico autosomico dominante (ADPKD) è la più comune malattia renale geneticamente determinata a eredità mendeliana. Ha una prevalenza variabile, a seconda delle casistiche, da 1:1.000 a 1:2.500, e rappresenta la quarta causa di insufficienza renale nel Mondo (1).

Fa parte del gruppo di patologie denominate ciliopatie ed è causato, principalmente, dalla mutazione di due geni: PKD1, localizzato sul cromosoma 16p e codificante per la Policistina-1 (PC1) e il gene PKD2, localizzato sul cromosoma 4q e codificante per la Policistina-2 (PC2), anche se

recentemente sono stati individuati altri due geni causativi di malattia: DNAJB11 (2) e GANAB (3). Queste due proteine consistono, rispettivamente, in un canale per il calcio e in un recettore transmembrana e sono localizzate principalmente nel ciglio primario, dove svolgono un ruolo determinante nel regolare la proliferazione, la divisione e la differenziazione cellulare, l'apoptosi e l'autofagia (4).

La patologia si caratterizza per la formazione di innumerevoli cisti nei reni, che ne causano il progressivo ingrandimento e determinano dolore, ematuria e declino della funzione renale fino all'insufficienza renale terminale (5). Accanto a quelle renali, nel decorso della malattia compaiono anche manifestazioni sistemiche: ipertensione arteriosa, cisti epatiche, pancreatiche e spleniche, anomalie valvolari cardiache e aneurismi encefalici (6).

Si ritiene che PC-1 e PC-2 inibiscano la cistogenesi in maniera dose dipendente (7) e che questa si verifichi quando le loro concentrazioni si riducono al di sotto di un livello critico, determinando la riduzione dei livelli intracellulari di Calcio, che causa, tra l'altro, un aumento dei livelli intracellulari di AMP ciclico (cAMP) nelle cellule epiteliali tubulari con conseguente attivazione della cistogenesi (8). Tuttavia, anche se le alterazioni della via del cAMP sono quelle più studiate

Received: September 8, 2022

Accepted: September 13, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Giovanni Piscopo
Policlinico di Bari
AOUC Nefrologia, Dialisi e Trapianto
Piazza G. Cesare 11
70124 Bari - Italy
giovanni.piscopo@policlinico.ba.it



nell'ADPKD, le vie regolate dalle PC sono molteplici e coinvolgono anche i processi metabolici mitocondriali, sia glicidici che lipidici; inoltre, l'accrescimento delle cisti scatena anche altre risposte, da parte dei tessuti adiacenti, con insorgenza di infiammazione e fibrosi, che concorrono al declino della funzione renale.

Tuttavia, scandagliare analiticamente tutte le alterazioni riscontrate nella malattia porterebbe a dilungarsi troppo (9); pertanto analizzeremo solo quelle anomalie che sono al momento oggetto di studi clinici con farmaco e che potenzialmente potrebbero condurre a introdurre importanti novità terapeutiche, nonché le vie su cui è possibile intervenire già oggi nella comune pratica clinica.

Terapie attualmente disponibili

Tolvaptan

Il Tolvaptan è stato il primo farmaco a essere approvato per il trattamento dell'ADPKD; esso è un antagonista dei recettori V2 della Vasopressina (V2R) accoppiati alla proteina Gs, localizzati nel versante basolaterale della membrana dei dotti collettori renali. Diversi studi animali hanno dimostrato la sua efficacia nel limitare la cistogenesi attraverso una riduzione dei livelli intracellulari di cAMP (10). La pietra miliare nel processo che ha condotto al comune utilizzo nella pratica clinica di questo farmaco è rappresentata dal trial registrativo TEMPO 3:4 (Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes) (11), in cui sono stati arruolati 1.445 pazienti affetti da ADPKD e malattia renale in stadio iniziale (cioè con eGFR superiore a 60 mL/min) e ad alto rischio di progressione (cioè con volume renale totale, TKV, superiore a 750 mL). In questi pazienti, il trattamento con tolvaptan era in grado di rallentare l'aumento volumetrico del TKV del 49% e il declino del GFR del 26%. L'estensione open-label di questo trial (il TEMPO 4:4) ha inoltre dimostrato che l'efficacia del tolvaptan persiste per tutta la durata del trattamento (12).

Successivamente, l'efficacia del tolvaptan è stata dimostrata anche in stadi più evoluti di malattia renale in pazienti di età più avanzata, mediante il trial REPRIS (Replicating Evidence of Preserved Renal Function), in cui il farmaco è stato in grado di rallentare del 38% la velocità di declino del GFR (13), se iniziato entro i 55 anni di età.

Questi risultati hanno indotto le agenzie del farmaco ad approvare l'impiego del tolvaptan per il trattamento dell'ADPKD, secondo specifici criteri, spesso diversi tra diverse Nazioni. Questo è un passo avanti ragguardevole per i pazienti affetti, anche se limitato dalla ridotta tollerabilità (per via della poliuria) e dal rischio di tossicità epatica (tanto che è necessario il monitoraggio dapprima mensile e, dopo i primi 18 mesi di trattamento, trimestrale degli indici di epatolisi), a fronte di un'efficacia solo moderata. Infatti, dopo un anno di trattamento, solo il 25% dei pazienti lo interrompe (il 4% per la poliuria, il 2% per la tossicità epatica) (14). Inoltre,

molti pazienti, soprattutto di più giovane età, per questi stessi motivi, rifiutano di iniziare il trattamento.

Per questi motivi, è importante studiare e applicare strategie che possano limitare l'acquiescenza ed evitare gli effetti sistemici epatici.

Per quanto riguarda l'acquiescenza, la via principale per poterla limitare è quella di ridurre l'escrezione di osmoli efficaci attraverso le urine, pertanto, osservare un'alimentazione iposodica ed evitare gli eccessi alimentari di proteine potrebbe in qualche misura contenere l'escrezione di acqua libera (15).

Inoltre, un trattamento cross-over recentemente pubblicato suggerisce che l'aggiunta in terapia di un diuretico tiazidico o della metformina sarebbe in grado di limitare la poliuria (in particolare l'aggiunta del tiazidico potrebbe ridurla del 35%) (16). Si tratta comunque di dati da confermare mediante studi su più larga scala e di maggiore durata, anche al fine di valutarne l'impatto sulla progressione della malattia.

Per quanto riguarda, invece, gli effetti sistemici ed epatici, attualmente la ricerca farmacologica sta percorrendo due strade: l'impiego di vaptani non epato-tossici (lixivaptan) e il ricorso alla target therapy.

Lixivaptan

Il Lixivaptan è un vaptano che agisce in maniera identica al Tolvaptan, che, in alcuni studi preclinici e clinici, aveva dimostrato un ottimo profilo di rischio epatico. Pertanto, è stato avviato il trial clinico randomizzato ALERT, in cui sono stati inclusi unicamente pazienti che in precedenza avevano dovuto interrompere la terapia con Tolvaptan per via dell'insorgenza di un danno epatico. Gli entusiasmanti risultati ottenuti da questo trial, anche nella fase open-label, hanno portato ad avviare anche il più vasto trial ACTION, in cui sono stati inclusi pazienti affetti da ADPKD, a prescindere dal pregresso danno epatico da tolvaptan. Tuttavia, nel giugno 2022 un paziente dello studio ALERT ha manifestato tossicità epatica e questo, non confermando l'assoluta sicurezza del farmaco dal punto di vista epatico, ha indotto la casa farmaceutica a interrompere il trial e il futuro sviluppo del farmaco.

Target Therapy

Raggiungendo in maniera selettiva il rene e in particolare le cellule tubulari renali in pazienti affetti da ADPKD, è possibile raggiungere concentrazioni maggiori del farmaco nelle cellule bersaglio, limitando o annullando gli effetti sistemici della terapia. Questo può essere fatto coniugando il farmaco a ligandi per recettori espressi specificatamente sulle cellule epiteliali tubulari, e il farmaco entrerebbe nella cellula bersaglio per un processo di endocitosi mediata da recettore.

Nel caso dell'ADPKD sarebbe possibile coniugare con folato (17), per sfruttare il recettore alfa per il folato (FR α),

oppure con anticorpi monoclonali (18) diretti contro il polymeric immunoglobulin receptor (pIgR), altamente espresso nella membrana basolaterale delle cellule epiteliali tubulari e in grado di legare immunoglobuline polimeriche (pIg) di sottotipo IgA e IgM. Il complesso pIgR:pIg, per transitosi passa alla membrana apicale, dove avverrebbe il rilascio proteolitico dell'immunoglobulina polimerica (coniugata con il farmaco) nel lume della cisti.

Octreotide-LAR

L'Octreotide-LAR (long acting) fa parte degli analoghi della somatostatina e agisce andando ad attivare i recettori per la somatostatina, accoppiati alla proteina Gi con conseguente blocco della produzione di cAMP.

Numerosi trial clinici randomizzati sono stati condotti per valutare l'efficacia di questa categoria di farmaci nel rallentare la progressione della malattia e nessuno di essi ha evidenziato la capacità di rallentare il declino dell'eGFR (mentre sarebbero efficaci nel rallentare l'aumento volumetrico sia dei reni che del fegato di pazienti affetti da ADPKD).

Tuttavia, una sotto-analisi del trial clinico ALADIN 1 (The Long-Acting somatostatin on Disease progression in Nephropathy due to autosomal dominant polycystic kidney disease) suggerisce che l'Octreotide-LAR potrebbe ridurre il rischio di progressione della Malattia Renale Cronica (MRC) verso l'insufficienza renale terminale (ESKD) nei pazienti affetti da ADPKD con danno renale avanzato. Pertanto, dall'agosto del 2018 è possibile, solo in Italia e con i benefici della legge 648/96, prescrivere questo farmaco nei pazienti affetti da ADPKD con danno renale avanzato e alto rischio di progressione.

Terapia medica di base

La gestione di base dei pazienti affetti da ADPKD prevede, al momento, di attuare le stesse strategie messe in atto per i pazienti affetti da MRC da altre cause.

Fondamentale è il controllo della pressione arteriosa, che prevede tuttavia limiti più stringenti, soprattutto nei pazienti giovani e con funzione renale conservata o solo lievemente compromessa (19). Inoltre, come evidenziato da una recente sotto-analisi dello studio HALT, un adeguato controllo pressorio permette di rallentare il declino della funzione renale nei pazienti a più alto rischio di progressione, secondo la classificazione Mayo (20).

L'aspetto nutrizionale riveste poi un ruolo fondamentale, soprattutto alla luce delle recenti evidenze che suggeriscono un profondo sovertimento metabolico nelle cellule di ADPKD, sia glicidico (effetto Warburg) che lipidico e amminoacidico, secondo cui la restrizione calorica e la chetogenesi potrebbero rallentare la cistogenesi (21). Tuttavia, i dati sono ancora insufficienti, quindi al momento non è possibile suggerire un approccio alimentare diverso

da quello generalmente impiegato nella MRC da altre cause (22).

Importantissimo, inoltre, è limitare l'apporto alimentare di sale. Infatti, un recente studio retrospettivo suggerisce che la quantità di sale consumata con l'alimentazione influenza in maniera direttamente proporzionale i livelli plasmatici di coceptina e la velocità di declino del GFR, mentre questa correlazione non esisterebbe con l'introito proteico (23); inoltre, come suggerito dal trial HALT, il maggiore consumo di sale è associato a un maggiore aumento volumetrico dei reni (24).

Sebbene venga suggerito un apporto idrico giornaliero superiore a 3 litri (cosa che, unitamente al ridotto consumo di sale e di proteine, riduce il rischio di nefrolitiasi), i dati al momento disponibili non sono ancora conclusivi circa l'effettiva capacità della terapia idropinica di rallentare la progressione della malattia (25,26). Maggiori informazioni verranno fornite una volta conclusi i trial PREVENT-ADPKD e DRINK, che valuteranno l'efficacia e la sicurezza dell'elevato apporto idrico nei pazienti affetti da ADPKD (27-29).

Farmaci oggetto di studio in trial clinici

Inibitori della glucosilceramide sintetasi (GCSi)

Come in diverse malattie da accumulo lisosomiale, in maniera del tutto inaspettata, considerate le attuali conoscenze circa i meccanismi patogenetici che lo causano, anche l'ADPKD è caratterizzato da un aumento dell'attività della GCS, che determina un accumulo di glicosfolipidi (GSL) come glicosilceramide (GL-1), lattosilceramide (GL-2) e GM3 (30,31).

Inoltre, in alcuni modelli animali di ADPKD, il trattamento con GCSi ha ridotto significativamente la crescita delle cisti e preservato la funzione renale. Pertanto, nell'ottobre 2018 è stato iniziato il trial clinico STAGED-PKD per valutare l'efficacia del venglustat nei pazienti con malattia a rapida progressione secondo la classificazione Mayo (classi 1C-1E) e GFR fra 30-90 mL/min/1,73 m² (32); tuttavia, nell'agosto 2021, un'analisi ad interim ha evidenziato l'assenza di efficacia del farmaco, pertanto il trial è stato interrotto e ancora non sono stati pubblicati risultati.

Attualmente è in corso un trial clinico di fase 1 in cui verrà valutato AL01211, un altro GCSi, in volontari sani e in pazienti affetti da ADPK (33).

Attivatori del Fattore 2 correlato al Fattore Nucleare Eritroide-2 (Nrf2)

Lo stress ossidativo è un fattore significativamente correlato alla progressione dell'ADPKD. In condizioni normali, Nrf2 è legato ad alcune proteine che ne determinano l'ubiquitinazione e la degradazione mediata da proteasoma; al contrario, in condizioni di stress ossidativo, Nrf2 è libero di traslocare nel nucleo dove regola la trascrizione di numerosi geni coinvolti nella regolazione dello stress ossidativo (34,35).

In alcuni modelli animali ortologhi di ADPKD, la delezione del gene per Nrf2 peggiorava il fenotipo cistico, mentre l'attivazione farmacologica di Nrf2 lo migliorava (34).

Il Bardoxolone è un potente attivatore di Nrf2 e del fattore nucleare kB (36), che regola un pathway infiammatorio. Il farmaco è stato impiegato in alcuni trial che hanno incluso pazienti affetti da nefropatia diabetica, in cui ha determinato un aumento del GFR con aumento dell'albuminuria (probabilmente a causa di un aumento della filtrazione glomerulare) comportando numerosi eventi di scompenso cardiaco, che tuttavia poteva essere evitato somministrando il farmaco solo in assenza di fattori di rischio per scompenso (37,38). Pertanto, attualmente il farmaco è oggetto di studio nel trial FALCON, in cui sono inclusi pazienti affetti da ADPKD a rapida progressione (39).

Modulatori del CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)

Nelle cisti renali di pazienti affetti da ADPKD, il CFTR è localizzato sul versante apicale della membrana e media la secrezione di ioni cloruro nel lume della cisti, che è seguita dal passaggio transepiteliale di sodio e di acqua, con conseguente espansione della cisti (40,41).

L'attività del canale è regolata dalla Protein Kinasi A (PKA) e dalla Protein Kinasi attivata dall'AMP (AMPK), pertanto essa dipende dai livelli intracellulari di cAMP e mutazioni in omozigosi del CFTR (come nella fibrosi cistica) si caratterizzano per una minore gravità del fenotipo cistico (42,43).

In alcuni modelli murini di ADPKD, l'impiego di tiazolidinioni e glicina idrazina, due classi di inibitori del CFTR (CFTRi), ha permesso di ridurre la formazione di cisti (44). Inoltre, il Lumacaftor (farmaco inizialmente impiegato nella fibrosi cistica), migliorando il folding e il trafficking cellulare del CFTR e favorendo il suo riposizionamento nella membrana basilaterale della cellula, permette di migliorare il fenotipo cistico in alcuni modelli sperimentali animali di ADPKD (45).

Sulla base di queste premesse, è stato disegnato e attualmente è in fase di svolgimento un trial clinico randomizzato di fase 2 in cui verrà valutata l'efficacia di GLPG2737 (un CFTRi) nel rallentare la progressione della malattia in pazienti affetti da ADPKD (46).

Metformina e analoghi delle biguanidi

Nelle cellule di ADPKD vi è un aumento dei livelli di cAMP con conseguente inibizione della proteina AMPK che stimola la proliferazione cellulare e la secrezione intracistica di fluido. La Metformina attiva AMPK e per questo potrebbe attenuare la progressione della malattia (47).

Diversi studi preclinici, condotti su modelli animali di ADPKD (sia *in vitro* che *in vivo*), hanno dimostrato l'efficacia della Metformina nel rallentare la progressione della malattia.

Tra i primi studi condotti ve ne è uno del 2011 (48) in cui sono stati utilizzati modelli animali di ADPKD (di topo e di cane) a progressione molto rapida nei quali il trattamento con Metformina rallentava la formazione e lo sviluppo di cisti, attenuando la progressione del danno renale. Studi successivi condotti su altri modelli animali hanno confermato la sua efficacia non solo nella malattia renale (49), ma anche nella malattia epatica (50). Inoltre, la Metformina, in alcuni modelli sperimentali murini, riduce l'espressione di geni coinvolti nella flogosi e di numerosi marcatori di danno renale (51).

Al contrario, invece, uno studio del 2019 non ha rivelato alcun effetto della Metformina nella progressione del danno renale in un modello murino di ADPKD (52). Analogamente, un recente studio sperimentale cinese su modello murino di ADPKD suggerirebbe che la Metformina potrebbe addirittura peggiorare il fenotipo cistico nelle fasi avanzate della malattia (53).

Uno studio retrospettivo italiano (54) ha confrontato la velocità di peggioramento della funzione renale, nei tre anni precedenti all'arruolamento, in 7 pazienti diabetici affetti da ADPKD e in trattamento con Metformina per il diabete mellito (con un dosaggio di almeno 500 mg due volte al giorno), rispetto a 7 pazienti con caratteristiche analoghe non trattati. Nel primo anno di osservazione, la funzione renale è peggiorata in media del 2,5% nei pazienti trattati con Metformina e del 16% in quelli non trattati, mentre, nei due anni successivi, la funzione renale è rimasta stabile solo nei pazienti in trattamento con Metformina, raggiungendo una differenza, al termine dei tre anni di follow-up, del 50%.

Un trial clinico randomizzato controllato statunitense (55) ha arruolato 97 pazienti affetti da ADPKD, assegnandoli casualmente al trattamento con Metformina (1.000 mg due volte al giorno) o con Placebo (rapporto 1:1 tra i due bracci del trattamento). Nei 24 mesi di trattamento, la Metformina ha mostrato un buon profilo di tollerabilità (con stessa incidenza di eventi avversi dovuti a intolleranza al farmaco rispetto al placebo) e ha mostrato (anche se in maniera non statisticamente significativa) una tendenza a ridurre la progressione della malattia (sia in termini di peggioramento della funzione renale che in termini di aumento volumetrico dei reni).

Un altro trial clinico statunitense (56) è giunto a risultati del tutto simili trattando per 12 mesi 22 pazienti con metformina (la dose prescritta era di 2.000 mg al giorno, mentre la dose mediana assunta era di 1.500 mg al giorno) e 23 pazienti con placebo, evidenziando un buon profilo di rischio e tollerabilità, non diverso da quello del placebo.

Sono tutti risultati molto incoraggianti, ma ancora siamo molto lontani dal poter affermare con certezza che la Metformina possa effettivamente migliorare l'andamento della malattia; per questo altri studi clinici randomizzati controllati sono in corso.

Tra questi, ve ne è uno tutto italiano di fase III, finanziato con fondi AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco)

destinati alla Ricerca Indipendente, che vede coinvolte 15 Nefrologie, coordinate dalla nefrologia del Policlinico di Bari (57).

Infine, è in cantiere un altro trial clinico randomizzato internazionale (coordinato dall'Australia e che vedrà coinvolta anche l'Italia) di confronto tra Metformina+Tolvaptan e Tolvaptan+Placebo in cui, a differenza dei trial precedenti, verrà impiegata Metformina in formulazione a rilascio prolungato (58).

Inibitori dei miRNA

Questa nuova categoria di farmaci agisce bloccando specifici microRNA, che sono piccole sequenze non codificanti di RNA che agiscono da inibitori post-trascrizionali dell'espressione genica, andandosi a legare a specifici mRNA di cui determinano la degradazione.

Gli inibitori dei miRNA sono sequenze nucleotidiche modificate disegnate per legare specifici miRNA, determinandone il blocco.

Nell'ADPKD è stata ritrovata un'espressione elevata di alcuni miRNA, tra cui in particolare del miRNA-17 e del cluster miRNA-17~92 (59). Il loro silenziamento migliora il fenotipo cistico mentre la loro sovraespressione induce la formazione di cisti in alcuni modelli animali e in alcuni modelli umani in vitro di ADPKD (60).

Pertanto, sulla base di queste premesse, è stato condotto un trial clinico di fase 1b (61) in cui è stato impiegato RGLS4326, come inibitore del miRNA-17, in pazienti affetti da ADPKD, al fine di valutarne sicurezza ed efficacia a breve termine, ma i risultati non sono stati ancora pubblicati.

Statine

Anche le statine, inibitori dell'enzima Idrossi-3-metilglutarilCoA (HMG-CoA) hanno mostrato effetti anticistici in modelli sperimentali, probabilmente mediati dall'attivazione di AMPK (62), sebbene una recente metanalisi di trial clinici condotti nell'uomo non abbia evidenziato la loro efficacia nel rallentare la progressione della malattia (63).

Attualmente, inoltre, è in corso un trial clinico che valuterà l'efficacia della pravastatina in pazienti affetti da ADPKD in termini di TKV e di flusso ematico renale (64).

Tiazolidindioni

Sono una classe di farmaci che agiscono stimolando il peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ). Questo recettore nucleare forma un eterodimero con il recettore A per l'acido retinoico e controlla la trascrizione di molteplici geni, tra cui quello per il CFTR e per diverse proteine coinvolte in vie della proliferazione cellulare (65).

In passato è stato condotto il trial clinico PIOPKD, uno studio pilota di fase 1b in cui il pioglitazone non è stato in grado

di rallentare l'aumento del TKV o il peggioramento progressivo del GFR (66).

Inibitori delle Tirosin Kinasi

Nell'ADPKD vi è un'iper-attivazione della via dell'Epidermal Growth Factor (EGF) mediata da Src. Due molecole appartenenti a questa classe sono state impiegate per il trattamento dell'ADPKD.

Il Tesevatinib consiste in un inibitore multichinasi che riduce la fosforilazione di c-Src, EGFR, Erb2 e pertanto riduce la proliferazione cellulare (67). La sua efficacia è stata valutata in un trial clinico di fase 2 (68), di cui non sono disponibili risultati, ma il suo impiego è comunque gravato da un gran numero di effetti collaterali: allungamento del QT, diarrea, rash aracneiforme.

Il Bosutinib è un inibitore di Src/Bcr-Abl il cui uso è stato approvato per il trattamento della leucemia mieloide cronica con cromosoma filadelfia positivo e dati preclinici suggeriscono la sua efficacia nel migliorare il fenotipo cistico di ADPKD (69). Recentemente, in un trial clinico randomizzato il suo impiego ha permesso una riduzione della velocità di accrescimento delle cisti, anche se non significativa. La terapia, tuttavia, è stata gravata da un alto tasso di abbandono causato dall'elevata incidenza di eventi avversi (diarrea, tossicità epatica) (70).

Curcumina

È un polifenolo naturale con proprietà antiossidanti, antinfiammatorie e antiproliferative (71), in grado di interferire con diverse vie del segnale, tra cui quelle di mTOR, NF- κ B, MAPK e Wnt (72). Mentre, in alcuni modelli animali di ADPKD, essa è stata in grado di rallentare la progressione della malattia, un trial clinico randomizzato controllato recentemente condotto in 68 bambini e giovani adulti affetti da ADPKD non ha mostrato alcuna efficacia della curcumina nel rallentare la progressione della patologia né nel migliorare la dilatazione flusso mediata dell'arteria brachiale (73). Probabilmente la ragione di questa inefficacia risiede nella scarsa biodisponibilità orale conseguente all'esteso metabolismo epatico di primo passaggio.

Restrizione calorica

Alterazioni metaboliche sono sempre più evidenti nell'ADPKD; in alcuni modelli murini, la restrizione calorica ha permesso di rallentare la cistogenesi, attraverso l'attivazione di AMPK e la soppressione delle vie di segnale mediate da mTOR/S6 e IGF-1 (74).

Sulla base di queste premesse, verrà condotto un trial clinico randomizzato della durata di un anno che valuterà l'efficacia del deficit calorico e del digiuno intermittente sulla



variazione del volume renale in 28 pazienti obesi o in sovrappeso affetti da ADPKD (75).

Farmaci oggetto di studio in fase pre-clinica

Anticorpi contro il fattore di crescita vascolare endoteliale (anti-VEGF)

Nell'ADPKD vi sarebbe un'aumentata espressione di VEGF165 nelle cellule delle cisti e di VEGFR2 nelle cellule endoteliali che conduce a un'accentuata angiogenesi.

In alcuni modelli animali, l'inibizione dell'espressione di mRNA dei recettori VEGFR1 e VEGFR2 è stata in grado di ridurre la proliferazione delle cellule tubulari, la cistogenesi (76), l'aumento del volume dei reni e il declino della funzione renale. Al contrario, in altri modelli, l'impiego di un anticorpo anti VEGF-A ha aumentato la cistogenesi (77).

Attivatori della FosfoDiesterasi E (PDE)

L'ADPKD è caratterizzato da un incremento dei livelli intracellulari di cAMP. Nelle cellule l'omeostasi del cAMP è determinata dal bilancio tra sintesi (mediata dalla AC) e degradazione del cAMP (mediata dalla PDE) (78).

Recentemente, in alcune colture cellulari di ADPKD, si è visto che l'attivazione forzata della PDE4 ha permesso di ridurre notevolmente la formazione di cisti (79,80). Questa scoperta potrebbe aprire la strada all'attivazione farmacologica diretta della PDE4 per il trattamento dell'ADPKD.

2-Deossiglucosio (2-DG)

Nelle cellule di ADPKD vi è un elevato consumo di glucosio, conseguente al tipo di metabolismo di queste cellule, che consiste nella glicolisi anaerobia (o effetto Warburg). Per questo la riduzione della disponibilità di glucosio inibisce fortemente la proliferazione di queste cellule (81).

Il 2-DG consiste in un substrato suicida, in quanto viene avidamente captato dalle cellule di ADPKD ma, una volta entrato nella cellula, non può intraprendere il percorso metabolico della glicolisi. In diversi modelli di ADPKD, questa molecola è stata in grado di inibire fortemente la cistogenesi e quindi l'aumento del volume dei reni e il peggioramento della funzione renale (82,83).

Attivatori del canale TRPV4

Il canale TRPV4 (Transient Receptor Potential Vanilloid 4) è un osmosensore che regola l'ingresso di calcio nella cellula. Esso viene attivato in caso di riduzione dell'osmolarità extracellulare ed è iper-espresso nelle cellule epatiche di ADPKD. In vitro e in alcuni modelli animali, la sua attivazione farmacologica ha permesso di ridurre la proliferazione dei colangiociti e la crescita delle cisti (84).

Calciomimetici

L'attivazione del Calcium-Sensing receptor (CaSR) è associata a un aumento del calcio intracellulare e per questo i calciomimetici, bloccando questo recettore, sono stati proposti come possibile farmaco da impiegare nel trattamento dell'ADPKD, in quanto il loro impiego in modelli murini di ADPKD ha permesso di ridurre la crescita delle cisti e l'aumento del volume renale (85,86).

Inibitori delle Kinesi Ciclina Dipendenti (CDK)

La PC1 è in grado di arrestare la progressione del ciclo cellulare inibendo l'attività della CDK-2 mediata dall'up-regolazione della proteina p21. In alcuni modelli murini di ADPKD, l'impiego di due diversi inibitori delle CDK ha permesso di ridurre la cistogenesi e di migliorare il declino della funzione renale (87).

Menadione

Un'altra proteina coinvolta nella patogenesi e iper-espressa nell'ADPKD è la Cdc25A, responsabile della divisione cellulare. La sua inibizione con la vitamina K3 (menadione), in alcuni modelli animali, ha ridotto la proliferazione cellulare e l'accrescimento delle cisti (88).

Inibitori della via MAPK/ERK (anche nota come Ras-Raf-MEK-ERK)

Nelle cellule di ADPKD, la riduzione dei livelli intracellulari di ADPKD comporta l'iper-attivazione di questa via di kinesi, che conduce all'aumento della proliferazione cellulare. In diversi modelli animali, sono stati impiegati alcuni inibitori della via (il Sorafenib, un inibitore di B-Raf, e PD184352, un inibitore di MAPK/ERK) con risultati incoraggianti (89-92).

Modifiche epigenetiche del DNA

Nell'ADPKD vi è un aumento dell'espressione e dell'attività dell'Istone Deacetilasi 6 (HDAC6) e diversi suoi inibitori, impiegati in vitro e in vivo in alcuni modelli murini, si sono mostrati efficaci nel rallentare la cistogenesi (93-96).

Terapia cellulare

L'infusione endovenosa di cellule mesenchimali allogene in un modello murino di ADPKD ha permesso di migliorare l'ipertensione arteriosa e la fibrosi renale, senza tuttavia incidere sulla cistogenesi (97).

Inibitori dell'infiammazione

Nell'ADPKD vi è un'aumentata produzione di molecole pro-infiammatorie e chemochine, tra cui MCP-1 (Monocyte



Chemotactic Factor-1), che favorisce la comparsa di un cospicuo infiltrato di monociti e macrofagi nei reni policistici.

Alcuni farmaci in grado di inibire queste chemochine infiammatorie (per esempio, Bindarit, Etanercept, Celecoxib) hanno ridotto, in diversi modelli animali di ADPKD, la cistogenesi e il decadimento della funzione renale (98,99).

Conclusioni

Diversi farmaci sono stati o sono in fase di sviluppo come trattamento specifico dell'ADPKD. Dal momento che l'ADPKD è una malattia complessa con un alto grado di eterogeneità genetica e che i meccanismi coinvolti nella crescita delle cisti hanno anche funzioni importanti in vari processi fisiologici in tutto il corpo, potrebbe essere difficile progettare nuovi interventi in grado di preservare la funzione renale che blocchino efficacemente la crescita delle cisti senza causare gravi effetti avversi.

Pertanto, ancora grandi sforzi devono essere messi in atto al fine di poter individuare un trattamento efficace e con effetti collaterali assenti o accettabili.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliografia

1. Willey CJ, Blais JD, Hall AK, Krasa HB, Makin AJ, Czerwiec FS. Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in the European Union. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(8):1356-1363. [CrossRef PubMed](#)
2. Cornec-Le Gall E, Olson RJ, Besse W, et al. Monoallelic Mutations to DNAJB11 Cause Atypical Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease. *Am J Hum Genet*. 2018;102(5):832-844. [CrossRef PubMed](#)
3. Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E, et al; Genkyst Study Group, HALT Progression of Polycystic Kidney Disease Group; Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease. Mutations in GANAB, Encoding the Glucosidase II α Subunit, Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *Am J Hum Genet*. 2016;98(6):1193-1207. [CrossRef PubMed](#)
4. Harris PC, Torres VE. Genetic mechanisms and signaling pathways in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Clin Invest*. 2014;124(6):2315-2324. [CrossRef PubMed](#)
5. Yoder BK. Role of primary cilia in the pathogenesis of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(5):1381-1388. [CrossRef PubMed](#)
6. Chebib FT, Torres VE. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Core Curriculum 2016. *Am J Kidney Dis*. 2016;;67(5):792-810. [CrossRef PubMed](#)
7. Hopp K, Ward CJ, Hommerding J, et al. Functional polycystin-1 dosage governs autosomal dominant polycystic kidney disease severity. *J Clin Invest*. 2012;122(11):4257-4273. [CrossRef PubMed](#)
8. Lantinga-van Leeuwen IS, Dauwerse JG, Baelde HJ, et al. Lowering of Pkd1 expression is sufficient to cause polycystic kidney disease. *Hum Mol Genet*. 2004;13(24):3069-3077. [CrossRef PubMed](#)
9. Torres VE, Ong ACM. Cellular signaling in PKD: foreword. *Cell Signal*. 2020;71:109625. [CrossRef PubMed](#)
10. Torres VE, Wang X, Qian Q, Somlo S, Harris PC, Gattone VH II. Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Med*. 2004;10(4):363-364. [Online CrossRef PubMed](#)
11. Torres VE, Higashihara E, Devuyst O, et al; TEMPO 3:4 Trial Investigators. Effect of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease by CKD stage: Results from the TEMPO 3:4 trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(5):803-811. [CrossRef PubMed](#)
12. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al; TEMPO 4:4 Trial Investigators. Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(3):477-489. [CrossRef PubMed](#)
13. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al; REPRIS Trial Investigators. Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1930-1942. [CrossRef PubMed](#)
14. Thomas M, Gois PHF, Butcher BE, Ta MHT, Van Wyk GW. Treatment persistence to tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a secondary use of data analysis of patients in the IMADJIN[®] dataset. *BMC Nephrol*. 2021;22(1):400. [CrossRef PubMed](#)
15. Kramers BJ, van Gastel MDA, Boertien WE, Meijer E, Gansevoort RT. Determinants of Urine Volume in ADPKD Patients Using the Vasopressin V2 Receptor Antagonist Tolvaptan. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(3):354-362. [CrossRef PubMed](#)
16. Kramers BJ, Koorevaar IW, van Gastel MDA, et al. Effects of Hydrochlorothiazide and Metformin on Aquaresis and Nephroprotection by a Vasopressin V2 Receptor Antagonist in ADPKD: A Randomized Crossover Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17(4):507-517. [CrossRef PubMed](#)
17. Kipp KR, Kruger SL, Schimmel MF, et al. Comparison of folate-conjugated rapamycin versus unconjugated rapamycin in an orthologous mouse model of polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018;315(2):F395-F405. [CrossRef PubMed](#)
18. Wei H, Wang JY. Role of Polymeric Immunoglobulin Receptor in IgA and IgM Transcytosis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):1-20. [CrossRef PubMed](#)
19. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, et al; HALT-PKD Trial Investigators. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2014;371(24):2255-2266. [CrossRef PubMed](#)
20. Irazabal M v., Abebe KZ, Bae KT, et al. Prognostic enrichment design in clinical trials for autosomal dominant polycystic kidney disease: the HALT-PKD clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Nov 1;32(11):1857-1865. [CrossRef PubMed](#)
21. Warner G, Hein KZ, Nin V, et al. Food restriction ameliorates the development of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(5):1437-1447. [CrossRef PubMed](#)
22. Nowak KL, Hopp K. Metabolic reprogramming in autosomal dominant polycystic kidney disease evidence and therapeutic potential. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(4):577-584. [CrossRef PubMed](#)
23. Kramers BJ, Koorevaar IW, Drenth JPH, et al. Salt, but not protein intake, is associated with accelerated disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2020;98(4):989-998. [CrossRef PubMed](#)
24. Torres VE, Abebe KZ, Schrier RW, et al. Dietary salt restriction is beneficial to the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2017;91(2):493-500. [CrossRef PubMed](#)
25. Barash I, Ponda MP, Goldfarb DS, Skolnik EY. A pilot clinical study to evaluate changes in urine osmolality and urine cAMP in response to acute and chronic water loading in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(4):693-697. [CrossRef PubMed](#)
26. Wang CJ, Creed C, Winklhofer FT, Grantham JJ. Water prescription in autosomal dominant polycystic kidney disease: a pilot study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(1):192-197. [CrossRef PubMed](#)



27. El-Damanawi R, Lee M, Harris T, et al. Randomised controlled trial of high versus ad libitum water intake in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: rationale and design of the DRINK feasibility trial. *BMJ Open*. 2018;8(5):e022859. [CrossRef PubMed](#)
28. Wong ATY, Mannix C, Grantham JJ, et al. Randomised controlled trial to determine the efficacy and safety of prescribed water intake to prevent kidney failure due to autosomal dominant polycystic kidney disease (PREVENT-ADPKD). *BMJ Open*. 2018;8(1):e018794. [CrossRef PubMed](#)
29. Torres VE. Water for ADPKD? Probably, yes. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(8):2089–91. [CrossRef PubMed](#)
30. Natoli TA, Modur V, Ibraghimov-Beskrovnaya O. Glycosphingolipid metabolism and polycystic kidney disease. *Cell Signal*. 2020;69:109526. [CrossRef PubMed](#)
31. Kartal Yandım M, Apohan E, Baran Y. Therapeutic potential of targeting ceramide/glucosylceramide pathway in cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71(1):13-20. [CrossRef PubMed](#)
32. A medical research study designed to determine if venglustat can be a future treatment for ADPKD patients. [Online](#) (Accessed August 2022)
33. To evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral AL01211 in healthy volunteers and Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Subjects. [Online](#) (Accessed August 2022)
34. Lu Y, Sun Y, Liu Z, et al. Activation of NRF2 ameliorates oxidative stress and cystogenesis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Sci Transl Med*. 2020;12(554):eaba3613. [CrossRef PubMed](#)
35. Ma Q. Role of nrf2 in oxidative stress and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2013;53(1):401-426. [CrossRef PubMed](#)
36. Ahmad R, Raina D, Meyer C, Kharbanda S, Kufe D. Triterpenoid CDDO-Me blocks the NF-kappaB pathway by direct inhibition of IKKbeta on Cys-179. *J Biol Chem*. 2006;281(47):35764-35769. [CrossRef PubMed](#)
37. Pergola PE, Raskin P, Toto RD, et al; BEAM Study Investigators. Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2011;365(4):327-336. [CrossRef PubMed](#)
38. de Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P, et al; BEACON Trial Investigators. Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2013;369(26):2492-2503. [CrossRef PubMed](#)
39. A trial of bardoxolone methyl in patients with ADPKD – FALCON [Online](#) (Accessed August 2022)
40. Hallows KR. Emerging role of AMP-activated protein kinase in coupling membrane transport to cellular metabolism. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005;14(5):464-471. [CrossRef PubMed](#)
41. Lebeau C, Hanaoka K, Moore-Hoon ML, Guggino WB, Beauwens R, Devuyt O. Basolateral chloride transporters in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pflugers Arch*. 2002;444(6):722-731. [Online CrossRef PubMed](#)
42. Hanaoka K, Guggino WB. cAMP regulates cell proliferation and cyst formation in autosomal polycystic kidney disease cells. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(7):1179-1187. [CrossRef PubMed](#)
43. Hallows KR, Raghuram V, Kemp BE, Witters LA, Foskett JK. Inhibition of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator by novel interaction with the metabolic sensor AMP-activated protein kinase. *J Clin Invest*. 2000;105(12):1711-1721. [CrossRef PubMed](#)
44. Yang B, Sonawane ND, Zhao D, Somlo S, Verkman AS. Small-molecule CFTR inhibitors slow cyst growth in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(7):1300-1310. [CrossRef PubMed](#)
45. Laselva O, Guerra L, Castellani S, Favia M, Di Gioia S, Conese M. Small-molecule drugs for cystic fibrosis: where are we now? *Pulm Pharmacol Ther*. 2022;72:102098. [CrossRef PubMed](#)
46. A study to evaluate the effects of GLPG2737 in participants with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) [Online](#) (Accessed August 2022)
47. King JD Jr, Fitch AC, Lee JK, et al. AMP-activated protein kinase phosphorylation of the R domain inhibits PKA stimulation of CFTR. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2009;297(1):C94-C101. [CrossRef PubMed](#)
48. Takiar V, Nishio S, Seo-Mayer P, et al. Activating AMP-activated protein kinase (AMPK) slows renal cystogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(6):2462-2467. [Online CrossRef PubMed](#)
49. Chang MY, Ma TL, Hung CC, et al. Metformin Inhibits Cyst Formation in a Zebrafish Model of Polycystin-2 Deficiency. *Sci Rep*. 2017;7(1):7161. [CrossRef PubMed](#)
50. Sato Y, Qiu J, Hirose T, et al. Metformin slows liver cyst formation and fibrosis in experimental model of polycystic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021;320(4):G464-G473. [CrossRef PubMed](#)
51. Pastor-Soler NM, Li H, Pham J, et al. Metformin improves relevant disease parameters in an autosomal dominant polycystic kidney disease mouse model. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2022;322(1):F27-F41. [CrossRef PubMed](#)
52. Leonhard WN, Song X, Kanhai AA, et al. Salsalate, but not metformin or canagliflozin, slows kidney cyst growth in an adult-onset mouse model of polycystic kidney disease. *EBioMedicine*. 2019;47:436-445. [CrossRef PubMed](#)
53. Chang MY, Tsai CY, Chou LF, et al. Metformin induces lactate accumulation and accelerates renal cyst progression in Pkd1-deficient mice. *Hum Mol Genet*. 2022;31(10):1560-1573. [CrossRef PubMed](#)
54. Pisani A, Riccio E, Bruzzese D, Sabbatini M. Metformin in autosomal dominant polycystic kidney disease: experimental hypothesis or clinical fact? *BMC Nephrol*. 2018;19(1):282. [Online CrossRef PubMed](#)
55. Perrone RD, Abebe KZ, Watnick TJ, et al. Primary results of the randomized trial of metformin administration in polycystic kidney disease (TAME PKD). *Kidney Int*. 2021;100(3):684-696. [CrossRef PubMed](#)
56. Brosnahan GM, Wang W, Gitomer B, et al. Metformin Therapy in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Feasibility Study. *Am J Kidney Dis*. 2022;79(4):518-526. [CrossRef PubMed](#)
57. Metformin vs tolvaptan for treatment of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. [Online](#) (Accessed August 2022)
58. Implementation of metformin therapy to ease decline of kidney function in Polycystic Kidney Disease (IMPEDE-PKD) [Online](#) (Accessed August 2022)
59. Patel V, Williams D, Hajarnis S, et al. miR-17~92 miRNA cluster promotes kidney cyst growth in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(26):10765-10770. [CrossRef PubMed](#)
60. Yheskel M, Lakhia R, Cobo-Stark P, Flaten A, Patel V. Anti-microRNA screen uncovers miR-17 family within miR-17~92 cluster as the primary driver of kidney cyst growth. *Sci Rep*. 2019;9(1):1920. [CrossRef PubMed](#)
61. A study of RGLS4326 in patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. [Online](#) (Accessed August 2022)
62. Sun W, Lee TS, Zhu M, et al. Statins activate AMP-activated protein kinase in vitro and in vivo. *Circulation*. 2006;114(24):2655-2662. [CrossRef PubMed](#)
63. Xue C, Zhang LM, Zhou C, Mei CL, Yu SQ. Effect of Statins on Renal Function and Total Kidney Volume in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Kidney Dis*. 2020;6(6):407-413. [CrossRef PubMed](#)
64. Statin therapy in patients with early stage ADPKD. [Online](#) (Accessed August 2022)
65. Saini AK, Saini R, Singh S. Autosomal dominant polycystic kidney disease and pioglitazone for its therapy: a comprehensive review with an emphasis on the molecular pathogenesis and pharmacological aspects. *Mol Med*. 2020;26(1):128. [CrossRef PubMed](#)
66. Blazer-Yost BL, Bacallao RL, Erickson BJ, et al. A randomized phase 1b cross-over study of the safety of low-dose pioglitazone for treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2021;14(7):1738-1746. [CrossRef PubMed](#)
67. Sweeney WE, Frost P, Avner ED. Tesevatinib ameliorates progression of polycystic kidney disease in rodent models of autosomal recessive polycystic kidney disease. *World J Nephrol*. 2017;6(4):188-200. [CrossRef PubMed](#)



68. Study of the efficacy and safety of tesevatini in subjects with ADPKD [Online](#) (Accessed August 2022)
69. Sweeney WE Jr, von Vigier RO, Frost P, Avner ED. Src inhibition ameliorates polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(7):1331-1341. [CrossRef PubMed](#)
70. Tesar V, Ciechanowski K, Pei Y, et al. Bosutinib versus Placebo for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(11):3404-3413. [CrossRef PubMed](#)
71. Kahkhaie KR, Mirhosseini A, Aliabadi A, et al. Curcumin: a modulator of inflammatory signaling pathways in the immune system. *Inflammopharmacology.* 2019;27(5):885-900. [CrossRef PubMed](#)
72. Leonhard WN, van der Wal A, Novalic Z, et al. Curcumin inhibits cystogenesis by simultaneous interference of multiple signaling pathways: in vivo evidence from a Pkd1-deletion model. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011;300(5):F1193-F1202. [CrossRef PubMed](#)
73. Nowak KL, Farmer-Bailey H, Wang W, et al. Curcumin Therapy to Treat Vascular Dysfunction in Children and Young Adults with ADPKD: A Randomized Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17(2):240-250. [Online CrossRef PubMed](#)
74. Kipp KR, Rezaei M, Lin L, Dewey EC, Weimbs T. A mild reduction of food intake slows disease progression in an orthologous mouse model of polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;310(8):F726-F731. Accessed August 24, 2022. [CrossRef PubMed](#)
75. Daily caloric restriction and intermittent fasting in overweight and obese adults with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. [Online](#) (Accessed August 2022)
76. Tao Y, Kim J, Yin Y, et al. VEGF receptor inhibition slows the progression of polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2007;72(11):1358-1366. [CrossRef PubMed](#)
77. Raina S, Honer M, Krämer SD, et al. Anti-VEGF antibody treatment accelerates polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011;301(4):F773-F783. [CrossRef PubMed](#)
78. Maurice DH, Ke H, Ahmad F, Wang Y, Chung J, Manganiello VC. Advances in targeting cyclic nucleotide phosphodiesterases. *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13(4):290-314. [CrossRef PubMed](#)
79. Omar F, Findlay JE, Carfray G, et al. Small-molecule allosteric activators of PDE4 long form cyclic AMP phosphodiesterases. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019;116(27):13320-13329. [CrossRef PubMed](#)
80. MacKenzie SJ, Baillie GS, McPhee I, et al. Long PDE4 cAMP specific phosphodiesterases are activated by protein kinase A-mediated phosphorylation of a single serine residue in Upstream Conserved Region 1 (UCR1). *Br J Pharmacol.* 2002 Jun;136(3):421-33. [CrossRef PubMed](#)
81. Rowe I, Chiaravalli M, Mannella V, et al. Defective glucose metabolism in polycystic kidney disease identifies a new therapeutic strategy. *Nat Med.* 2013;19(4):488-493. [CrossRef PubMed](#)
82. Riwanto M, Kapoor S, Rodriguez D, Edenhofer I, Segerer S, Wüthrich RP. Inhibition of Aerobic Glycolysis Attenuates Disease Progression in Polycystic Kidney Disease. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146654 [CrossRef PubMed](#)
83. Chiaravalli M, Rowe I, Mannella V, et al. 2-Deoxy-d-Glucose Ameliorates PKD Progression. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(7):1958-1969. [CrossRef PubMed](#)
84. Gradilone SA, Masyuk TV, Huang BQ, et al. Activation of Trpv4 reduces the hyperproliferative phenotype of cystic cholangiocytes from an animal model of ARPKD. *Gastroenterology.* 2010;139(1):304-14.e2. [CrossRef PubMed](#)
85. Di Mise A, Tamma G, Ranieri M, et al. Activation of Calcium-Sensing Receptor increases intracellular calcium and decreases cAMP and mTOR in PKD1 deficient cells. *Sci Rep.* 2018;8(1):5704. [CrossRef PubMed](#)
86. Gattone VH II, Chen NX, Sinderson RM, et al. Calcimimetic inhibits late-stage cyst growth in ADPKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(7):1527-1532. [CrossRef PubMed](#)
87. Bukanov NO, Moreno SE, Natoli TA, et al. CDK inhibitors R-roscovitine and S-CR8 effectively block renal and hepatic cystogenesis in an orthologous model of ADPKD. *Cell Cycle.* 2012; 11(21):4040-4046. [CrossRef PubMed](#)
88. Masyuk T v., Radtke BN, Stroope AJ, et al. Inhibition of Cdc25A suppresses hepato-renal cystogenesis in rodent models of polycystic kidney and liver disease. *Gastroenterology* 2012;142(3): 622-633.e4. [CrossRef PubMed](#)
89. Okumura Y, Sugiyama N, Tanimura S, et al. ERK regulates renal cell proliferation and renal cyst expansion in inv mutant mice. *Acta Histochem Cytochem.* 2009;42(2):39-45. [CrossRef PubMed](#)
90. Calvet JP. MEK inhibition holds promise for polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(6):1498-1500. [CrossRef PubMed](#)
91. Sas KM. Targeting B-Raf as a treatment strategy for polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;299(5):F942-F943. [CrossRef PubMed](#)
92. Yamaguchi T, Reif GA, Calvet JP, Wallace DP. Sorafenib inhibits cAMP-dependent ERK activation, cell proliferation, and in vitro cyst growth of human ADPKD cyst epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;299(5):F944-F951. [CrossRef PubMed](#)
93. Fan LX, Li X, Magenheimer B, Calvet JP, Li X. Inhibition of histone deacetylases targets the transcription regulator Id2 to attenuate cystic epithelial cell proliferation. *Kidney Int.* 2012;81(1):76-85. [CrossRef PubMed](#)
94. Cao Y, Semanchik N, Lee SH, et al. Chemical modifier screen identifies HDAC inhibitors as suppressors of PKD models. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(51):21819-21824. [CrossRef PubMed](#)
95. Cebotaru L, Liu Q, Yanda MK, et al. Inhibition of histone deacetylase 6 activity reduces cyst growth in polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2016;90(1):90-99. [CrossRef PubMed](#)
96. Yanda MK, Liu Q, Cebotaru L. An inhibitor of histone deacetylase 6 activity, ACY-1215, reduces cAMP and cyst growth in polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017;313(4):F997-F1004. [CrossRef PubMed](#)
97. Franchi F, Peterson KM, Xu R, et al. Mesenchymal Stromal Cells Improve Renovascular Function in Polycystic Kidney Disease. *Cell Transplant.* 2015;24(9):1687-1698. [CrossRef PubMed](#)
98. Li X, Magenheimer BS, Xia S, et al. A tumor necrosis factor-alpha-mediated pathway promoting autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Med.* 2008;14(8):863-868. [CrossRef PubMed](#)
99. Zoja C, Corna D, Locatelli M, et al. Effects of MCP-1 inhibition by bindarit therapy in a rat model of polycystic kidney disease. *Nephron.* 2015;129(1):52-61. [CrossRef PubMed](#)

La rete dialitica ai tempi della pandemia Covid: prospettive strutturali

Decenzio Bonucchi, Grazia Portale

UOC Nefrologia e Dialisi, AUSL Modena - Italy

Dialysis network during Covid: structural perspectives

Risk profile of dialysis people as regards Covid 19 pandemic is unique; they stay together for some hours in an open-space, sharing transport before and after treatment as a shuttle between families and dialysis centre. As demonstrated by the waves of pandemic, isolation becomes more and more difficult, especially in centres lacking pathways and spaces devoted to contaminated patients. In our setting, dialysis centres were born as marginal areas, discarded from other uses and their design was seldom addressed to out-patients treatment. Logistic and preventive needs (spaces, distances, pathways) were often laid down to a social vision of dialysis.

We describe our immediate response to adapt a network of public dialysis centres to pandemic. These measures, and the dedication of our personnel, resulted in a very low mortality rate, but we are still reporting a progressive increase of Covid patients. Organizational response becomes useless without structural changes. We therefore propose a plan oriented to transform dialysis centres into dynamic and safe places of care.

Since other pandemics are expected in the future, it appears mandatory to redirect our choices towards a more conservative approach in designing a dialysis point of care, resembling the isolated pavilions of older hospital buildings. Separate entries and exits, mobile walls and large waiting rooms are needed; some personnel redundancy will be required in spite of lean management principles, strongly disproved by Covid. Dialysis rebuilding will be an extraordinary opportunity to create a sustainable way of treatment.

Keywords: Architecture, Covid, Dialysis, Future, Lean management, Pandemic, Planning

Introduzione

Fino al secondo dopoguerra la cura sanatoriale fu l'unico rimedio contro la tubercolosi (1) e il concetto di isolamento, coniugato con la razionalità e l'umanizzazione delle cure, guidò la costruzione degli ospedali destinati a questo tipo di malattia. Negli ospedali, il concetto di "padiglione" era già stato abbandonato a favore di forme architettoniche completamente distaccate da criteri di risparmio energetico, ecologia dei percorsi e prevenzione delle malattie diffuse.

Per la dialisi, la storia è ancora più complessa e di difficile comprensione. La rapida crescita della domanda negli

anni '70, la periferizzazione accelerata degli anni '90 attraverso la realizzazione delle assistenze limitate e la ricerca di profitto nel campo privato portano alla crescita per "apposizione" di Centri Dialisi privi di ogni razionale architettonico e sovente risultato del riutilizzo di spazi di recupero all'interno dell'ospedale.

Ne sono un esempio le salette cosiddette chirurgiche, dove si posizionano cateteri venosi centrali senza Trendelenburg o si confezionano accessi con protesi vascolari senza aspiratori delle perdite ematiche. Più di recente, la "visione socializzante" dell'incontro in dialisi, specialmente per gli anziani, orienta gli architetti a creare gli open-space, stanze con 6-9 postazioni dialitiche, sorvegliabili da un minimo numero di infermieri con un solo sguardo.

Anche progetti recenti sottolineano la preminenza degli aspetti psicologici della permanenza in stanza dialisi: "L'interno è concepito come uno spazio aperto... e crea per il malato un ampio respiro psicologico consentendo vari punti di vista" (Padiglione Emodialisi Ospedale di Pistoia – Studio Vannetti Architetti, 2005) (2) e, pur centrando l'obiettivo dei percorsi separati, questi progetti non superano la visione socializzante dello spazio aperto, in contrasto con il trattamento dialitico in situazioni di rischio diffusivo (Fig. 1).

Received: November 9, 2022

Accepted: November 24, 2022

Published online: December 9, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Decenzio Bonucchi
UOC Nefrologia e Dialisi
AUSL Modena
Ospedale Ramazzini
Via Molinari 2
41012 Carpi (MO) - Italy
d.bonucchi@ausl.mo.it



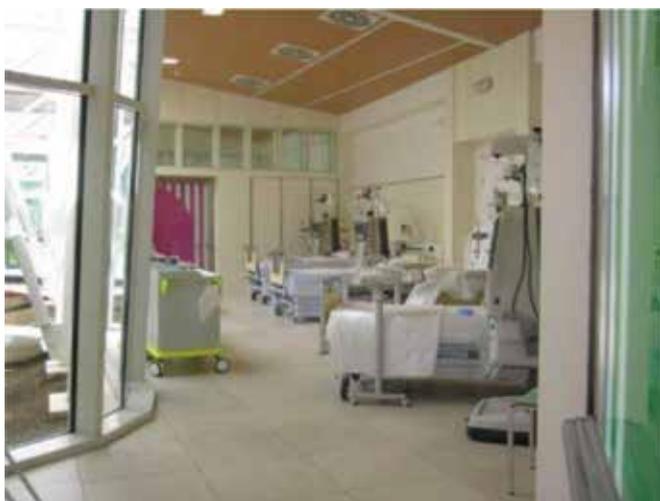


Fig. 1 - Open-space in dialisi; Ospedale di Pistoia (Aut. richiesta).

Nonostante la conoscenza precisa di malattie infettive caratteristiche del soggetto fragile, come quelle da Clostridium, Klebsiella, Acinetobacter e Coli multiresistenti, richiedenti almeno l'isolamento funzionale, nei Centri Dialisi ha tardato a svilupparsi una coscienza chiara del rischio infettivo. A ciò hanno contribuito la concentrazione monotematica sulla manipolazione dei CVC e, come contraltare, il senso di sicurezza creato dai sistemi di sterilizzazione dei monitor di dialisi, potenzialmente capaci di abbattere ogni rischio water-blood-borne. Eppure la presenza delle stanze contumaciali per i portatori di HBsAg costituiva un monito preciso e lo stesso valeva per i report della trasmissione intra-dialitica dell'epatite C (3).

L'esperienza Covid in una Rete Dialitica Diffusa

Nella seconda metà di febbraio 2020, cominciò a concretizzarsi la minaccia Covid (4).

La nostra Unità Operativa si occupa delle cure primarie nefrologiche per oltre mezzo milione di abitanti; i Centri Dialisi sono 8, di cui 6 concepiti come open-space.

La reazione nella prima fase fu necessariamente organizzativa. Dal 26 febbraio venne organizzato il triage pre-dialitico (Fig. 2), anche se ostacolato dagli esigui spazi delle sale di attesa dei Centri Dialisi.

Contemporaneamente, si imposero due necessità prioritarie di tipo strutturale: descrivere percorsi separati per pazienti contagiati e delimitare spazi contumaciali.

Il nostro territorio si estende per circa 140 km e non sarebbe stato sufficiente individuare un unico hub Covid: a eccezione dei dializzati Covid con grave coinvolgimento respiratorio, era necessario sfruttare gli ospedali periferici per evitare il collasso delle strutture di terapia intensiva e delle strutture dialitiche a loro collegate. In un solo Centro è stato relativamente facile individuare una stanza delimitabile attraverso un percorso indipendente di entrata e uscita.

In un secondo Centro, la nostra sede di dialisi ospedaliera, abbiamo deciso di sfruttare un accesso secondario, situato su un terrazzo. Per superare una scala di sette gradini, è stata costruita una rampa in legno (Fig. 3), attivata il 16 marzo 2020. Questa operazione ci ha consentito di utilizzare la stanza contumaciale Au+ per la dialisi Covid.

Il problema dei trasporti nella fase pandemica, anche se cruciale per l'impatto economico e logistico sul terzo settore e sul personale della dialisi, esula dallo scopo del presente lavoro.



Fig. 2 - Cronogramma sinottico della pandemia e dei provvedimenti messi in atto nella Rete Nefrologica Modenese.





Fig. 3 - Ospedale di Carpi (MO). La rampa costruita il 16 marzo 2020 consente di raggiungere dall'esterno, attraverso un terrazzo, la stanza contumaciata per pazienti Covid. È tuttora in funzione.

I requisiti minimi per un nuovo Centro Dialisi

L'esperienza Covid ha messo in crisi molti elementi caratteristici del cosiddetto "lean management".

Nella fase iniziale dell'emergenza le scorte di materiali di consumo e di DPI avrebbero fatto comodo, ma i magazzini dovevano essere tenuti vuoti. Piccole task-force di personale addestrato avrebbero vicariato le carenze di personale dovute al contagio e ai successivi provvedimenti di sospensione nei confronti degli operatori No-Vax.

Allo stesso modo, la mancanza di lucidità progettuale degli anni prima della pandemia, limitata dall'orientamento al riutilizzo in economia di spazi altrimenti destinati, ci ha messo di fronte a situazioni non correggibili dal punto di vista

strutturale. Nell'arco di quasi tre anni, richieste di modifiche edilizie di portata ridotta e minimo impatto economico non sono state evase.

Requisiti strutturali

Il Centro Dialisi non potrà più essere uno spazio ricavato da spazi dismessi; l'integrazione con il percorso della malattia renale ne richiede il collegamento con spazi ambulatoriali e di ricovero, oltre a prevedere una congrua dotazione di spazi di servizio (Fig. 4).

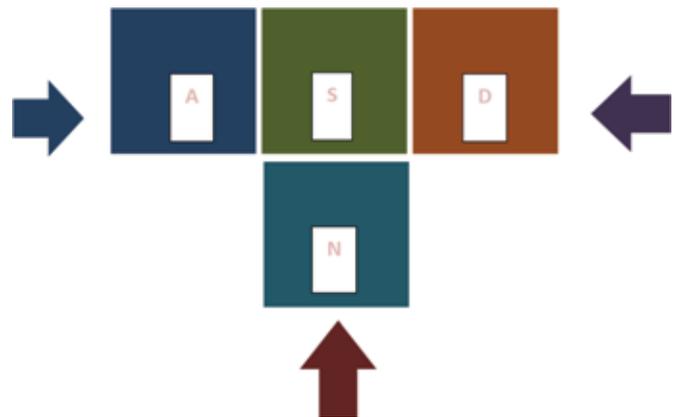


Fig. 4 - Modello generale di un Centro di Nefrologia e Dialisi (A: ambulatori; S: servizi; D: dialisi; N: nefrologia degenza). Gli elementi del modello possono essere dimensionati e combinati fra loro in base alle esigenze logistiche.

L'esperienza maturata nel corso della pandemia Covid ha riportato alla ribalta alcuni concetti di edilizia ospedaliera che sembravano superati. I centri di cura necessitano di vie di ingresso e uscita separate in base alla presenza/assenza di rischio infettivo.

La personalizzazione delle cure e la loro intensità richiedono l'uso di risorse differenziate. Il progresso ottenuto nella gestione della seduta dialitica e il conseguente miglioramento della tolleranza del trattamento da parte del paziente consentono di configurare rapporti numerici variabili fra assistiti e infermieri. Il classico rapporto 3:1 può essere variato a 4:1 con differenti configurazioni delle stanze di dialisi che sono attualmente disegnate secondo multipli di 3.

La modularità degli spazi, ottenuta con pannelli scorrevoli, può consentire la configurazione al bisogno. In pratica, si può schematizzare un Centro Dialisi come una **stecca orizzontale** su cui scorrono **pannelli trasversali mobili**. Ai due lati della stecca esistono accessi alle stanze speculari, corrispondenti a un **percorso contaminato** e a uno **non contaminato**. Ogni percorso è dotato di un'entrata e di un'uscita indipendenti (Fig. 5)

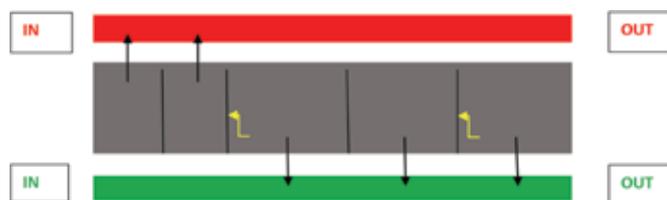


Fig. 5 - Schema dei percorsi e degli spazi modulabili con pareti mobili (frecche gialle).

Conclusione

L'abnegazione del personale ha consentito di limitare i danni ai nostri pazienti: a fronte di un contagio montante, destinato a investire progressivamente l'intera comunità di dialisi, l'organizzazione non ha negato il trattamento in nessuna situazione e ha gestito direttamente le vaccinazioni, aumentando progressivamente la protezione clinica e limitando quindi le conseguenze sui contagiati.

L'esigenza che si pone adesso riguarda la modalità di risposta a emergenze simili, che sono previste in tempi relativamente brevi, nell'ordine di alcuni anni (5). In questo breve periodo dovremo quindi prevedere:

per i Centri esistenti:

- dotazione di almeno uno spazio contumaciale nei Centri open-space
- apertura di ingressi e percorsi alternativi
- individuazione di ambulatori accessibili dall'esterno

per i Centri futuri (criteri di sostenibilità e requisiti di accreditamento):

- modularità degli spazi
- doppi percorsi contaminato – non contaminato
- spazi dedicati e non di recupero
- spioncini e feritoie per la sorveglianza e il passaggio di oggetti

Non si tratta soltanto di scelte economiche e architettoniche, scelte che saranno sicuramente condizionate dalla congiuntura sfavorevole che attraversiamo, ma si tratta di superare la concezione di marginalità della dialisi, concezione che fa ignorare al panorama medico la specificità del rischio dialitico.

Oltre all'inflazionata fragilità clinica e immunologica del paziente dializzato, è necessario far emergere anche la debolezza rappresentativa di questa piccola quota di pazienti, esposti all'effetto "spola" fra Centro Dialisi e famiglia-società (attraverso i mezzi di trasporto) 156 volte all'anno, ma quasi sempre messi in coda rispetto a malati dotati di una maggiore capacità di "far rumore".

Al momento della stesura di questo articolo l'ennesima ondata (verosimilmente la quinta) coinvolge i nostri due centri hub costretti a trattare il 4% circa della nostra popolazione dialitica negli stessi spazi contumaciali di inizio pandemia. Un ringraziamento va al personale infermieristico, che ha sopportato il maggior peso della pandemia. Questa esperienza, infatti, ha messo a dura prova le capacità reattive della componente umana del sistema (gli operatori): una ripresa del contagio o, peggio, una nuova epidemia ci troverebbe stanchi ed esposti al pericolo.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.
 Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.
 Authors contribution: All Authors contributed equally to this manuscript.

Bibliografia

1. Del Curto D. Il sanatorio alpino. Architetture per la cura della tubercolosi dall'Europa alla Valtellina. Roma, ARACNE Editrice. 2010.
2. Padiglione emodialisi Ospedale di Pistoia – Studio Vannetti Architetti, 2005. [Online](#) (Accessed November 2022)
3. Lombardi M. Il punto su epatite B e C in dialisi: riflessioni sulla contumacia dei pazienti. G Tec Nefrol Dial. 2014;26(4):321-325. [CrossRef](#)
4. Quintaliani G, Reboldi G, Di Napoli A, et al; Italian Society of Nephrology COVID-19 Research Group. Exposure to novel coronavirus in patients on renal replacement therapy during the exponential phase of COVID-19 pandemic: survey of the Italian Society of Nephrology. J Nephrol. 2020;33(4):725-736. [CrossRef PubMed](#)
5. Adashi EY, Cohen IG. The Pandemic Preparedness Program: Reimagining Public Health. JAMA.2022;327(3):219-220. [CrossRef PubMed](#)

Negative alactic base excess is reversed by hemoperfusion in septic patients

Carlos Guido Musso^{1,2}, Juan P. Cordoba³, Gustavo Aroca-Martinez^{1,3,4}, Sergio Terrasa², Adriana P. Barriga-Moreno⁵, Marcela Lozano-Sanchez⁵, Rafael A. Barón-Alvarez⁵, Henry Gonzalez-Torres¹, Joaquin Cantos⁶, Iván Huespe⁶

¹Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla - Colombia

²Research Department, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires - Argentina

³Clínica de la Costa, Barranquilla - Colombia

⁴Universidad del Norte, Barranquilla - Colombia

⁵Critical Care Division, Clínica de la Mujer, Bogotá - Colombia

⁶Critical Care Division, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires - Argentina

Abstract

Introduction: Gattinoni et al. have recently introduced a new parameter: the “alactic base excess” (ABE). ABE is equivalent to the number of strong acids, other than lactate, which are present in the plasma in abnormal concentrations, negative ABE being associated with higher mortality in sepsis. Hemoperfusion (HPF) is an extracorporeal procedure that involves the passage of blood through an adsorption cartridge, where solutes are removed by direct binding to the sorbent material. Then, it was decided to explore the influence of HPF on negative ABE value in sepsis.

Materials and methods: Basal values of ABE, standard base excess (SBE), and lactate (mean, standard deviation [SD]) were obtained. The difference between these parameter values before and after four sessions of HPF (HA330) (delta value) was evaluated. Student’s t-test and Wilcoxon test were applied.

Results: From 32 patients (age: 57±13) suffering from respiratory insufficiency secondary to COVID-19 who were treated with HPF in the critical care unit of Clínica de la Mujer, Bogotá (Colombia), 6 patients presented with metabolic acidosis with negative ABE value (−2.7±1) with negative SBE (−4.7±1) and high lactate serum value (2±0.7 mmol/L). Delta ABE, SBE, and lactate were: 7.7 (p = 0.005), 6.1 (p = 0.003), and 1.6 (p = NS), respectively. Thus, negative ABE was significantly reversed by HPF, since SBE value turned positive without significant change in lactate.

Conclusion: Negative alactic parameter was significantly reversed by HPF in septic patients. It is necessary to carry out evaluations in larger groups to estimate their impact on clinical outcomes.

Keywords: Alactic base excess, Hemoperfusion, Sepsis

Introduction

Gattinoni et al. have recently introduced a new internal milieu parameter: the “alactic base excess” (ABE), whose theoretical conception has been formulated according to Stewart’s physicochemical approach, conceiving lactate as a

strong negative ion that always produces acidemia *per se* by reducing the strong ion difference (SID), as long as there are no compensatory mechanisms (1).

The ABE parameter is obtained by applying the following equation:

$$\text{ABE (mmol/L)} = \text{standard base excess (SBE, mmol/L)} + \text{lactate (mmol/L)}$$
$$\text{SBE (mmol/L)} = (\text{bicarbonate [mmol/L]} - 24.8 [\text{mmol/L}]) + 16.2 \text{ mmol/L} \times (\text{pH} - 7.4)$$

ABE parameter is calculated by using SBE instead of measured base excess since the former has a better approach to extracellular fluid status than the latter (1). ABE is equivalent to the number of strong acids, other than lactate, which are present in the plasma in abnormal concentrations and it is strongly related to kidney function. Consistently, as renal

Received: September 9, 2022

Accepted: November 24, 2022

Published online: December 19, 2022

Corresponding author:

Carlos Guido Musso

Research Department, Hospital Italiano de Buenos Aires
Perón 4190

Buenos Aires, Buenos Aires, C1199ABB - Argentina

carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar



function deteriorates, the concentration of these acids increases in plasma, represented by more negative values of ABE. This clinical scenario has been documented as associated with higher mortality in septic patients (1,2). Among currently available extracorporeal therapies for solute removal, hemoperfusion (HPF) is the procedure that involves the passage of blood (or plasma) through an adsorption cartridge, where solutes are removed by direct binding to the sorbent material (3,4).

An important advantage of HPF with respect to other extracorporeal blood purification techniques (e.g., high-volume hemofiltration, etc.) is that HPF minimizes unwanted molecule loss, such as nutrients or antibiotics (5). Thus, it was decided to explore the influence of HPF on negative ABE value in sepsis.

Materials and methods

In a group of patients who were submitted to four consecutive sessions of HPF (HA330; Jafron® – Colombian Medicare) procedure because they were suffering from a cytokine storm secondary to SARS-CoV2 pneumonia, ABE, SBE, and lactate values from arterial blood samples were obtained before and after the complete HPF treatment. From the above-mentioned parameters, mean, standard deviation, and differences between their pre-HPF and post-HPF values (delta value) were obtained. Student's t-test and Wilcoxon test were applied for data analyses. Informed consent was obtained from all patients included in the study and this study was approved by the Ethics Committee of the Clínica de la Mujer, Bogotá (Colombia).

Results

From 32 patients (age: 57 ± 13 years, male 69%) suffering from respiratory insufficiency secondary to COVID-19 who were treated with HPF (HA330) in the critical care unit of Clínica de la Mujer, Bogotá (Colombia), 6 presented with metabolic acidosis (pH: 7.37 ± 0.1 , $p\text{CO}_2$: 36 ± 14 mm Hg, bicarbonate: 20.5 ± 3 mmol/L) with negative ABE value (-2.7 ± 1) with negative SBE (-4.7 ± 1) and high lactate serum value (2 ± 0.7 mmol/L) before HPF treatment. Differences between ABE, SBE, and lactate value pre-HPF and post-HPF (delta value) were obtained. A significant difference in delta value of ABE: 7.7 ($p = 0.005$) and SBE: 6.1 ($p = 0.003$) parameters was documented, while there was no significant difference in delta lactate: 1.6 ($p = \text{NS}$) in this group.

Discussion

ABE is a novel parameter proposed by Gattinoni et al. in order to easily discriminate the presence of metabolic acidosis

due to an excess of unmeasured strong acids different from lactate in septic patients (1), depending on the renal capability to compensate this disturbance. The importance of ABE negative value detection is based on the fact that it has been shown to be significantly associated with increased mortality in this population (1,3).

These unmeasured serum acids could be of renal origin, such as hippurate, sulfates, phosphates, or uremic toxins, which progressively accumulate in the presence of renal dysfunction (glomerular or tubular). In addition, they could be represented by Krebs cycle intermediate products, such as citrate, isocitrate, ketoglutarate, succinate, and malate, which could be increased in critically ill patients (1,6).

HPF is an extracorporeal technique developed to adsorb middleweight molecules: 5-60 kDa solutes, depending on the sort of cartridge used. HPF cartridges usually have a much higher weight cutoff than conventional high-flux hemodiafilters (4,7,8).

HPF cartridge contains biocompatible neutral macroporous adsorption resin made of coated polystyrene, which is capable of removing circulating solutes. Apart from its biocompatibility, other advantages of HPF are its lower risk of removal of nutrients and drugs (e.g., antibiotics) and its lower relative cost compared to other extracorporeal middle molecule-removing therapies, such as hemofiltration (8). HPF is highly effective in purifying blood from a number of endogenous (uremic) toxins or exogenous toxins (drug intoxication) and inflammatory cytokines (septic or non-septic inflammation) (4,9,10).

In this study, it was documented that a complete HPF treatment (four consecutive sessions), which was performed using HA330 cartridge, induced a significant reversion of negative ABE value, but not of serum lactate. This finding could signify that HPF (HA330) can significantly remove unmeasured acid serum excess but not lactate. However, perhaps the small number of studied patients could not allow detecting a significant lactate removal due to this procedure. It is worth mentioning that it has been hypothesized that HPF anti-inflammatory effect could be due to not only its solute adsorptive property but also its immunomodulatory effect, which could also be responsible for the observed unmeasured acid excess reduction (ABE value turned positive).

Future studies should be able to determine not only the substances that constitute this group of unmeasured acids, but also to evaluate if their removal by HPF contributes to reducing the mortality associated with them.

Conclusion

Negative alactic base excess was significantly reversed by HPF in septic patients. It is necessary to carry out evaluations in larger groups to estimate their impact on clinical outcomes.

Disclosures

Conflict of interest: Juan P. Cordoba, MD has served as external scientific consultant for Colombian Medicare, which is the Jafron representative in Colombia, and he has received honoraria for his services; Adriana Barriga, MD has been speaker for Colombian Medicare. GCM, GA-M, ST, ML-S, RAB-A, HG-T, JC, IH declare no conflict of interest.

Financial support: No funds were received for performing this study. Ethical approval: All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Informed consent was obtained from all the participants included in the study.

References

- Gattinoni L, Vasques F, Camporota L, et al. Understanding lactatemia in human sepsis. Potential impact for early management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(5):582-589. [CrossRef PubMed](#)
- Musso CG, Cantos J, Sinner JF, Huespe I. Introducing the concept of acute tubular dysfunction in sepsis based on alactic base excess. *Revista Colombiana de Nefrología*. in press.
- Pomarè Montin D, Ankawi G, Lorenzin A, Neri M, Caprara C, Ronco C. Biocompatibility and cytotoxic evaluation of new sorbent cartridges for blood hemoperfusion. *Blood Purif*. 2018;46(3):187-195. [CrossRef PubMed](#)
- Ankawi G, Fan W, Pomarè Montin D, et al. A new series of sorbent devices for multiple clinical purposes: current evidence and future directions. *Blood Purif*. 2019;47(1-3):94-100. [CrossRef PubMed](#)
- Rampino T, Gregorini M, Perotti L, et al. Hemoperfusion with CytoSorb as adjuvant therapy in critically ill patients with SARS-CoV2 pneumonia. *Blood Purif*. 2021;50(4-5):566-571. [CrossRef PubMed](#)
- Risso MA, Sallustio S, Sueiro V, Bertoni V, Gonzalez-Torres H, Musso CG. The importance of tubular function in chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2019;12:257-262. [CrossRef PubMed](#)
- Huang Z, Wang SR, Su W, Liu JY. Removal of humoral mediators and the effect on the survival of septic patients by hemoperfusion with neutral microporous resin column. *Ther Apher Dial*. 2010;14(6):596-602. [CrossRef PubMed](#)
- He Z, Lu H, Jian X, et al. The efficacy of resin hemoperfusion cartridge on inflammatory responses during adult cardiopulmonary bypass. *Blood Purif*. 2022;51(1):31-37. [CrossRef PubMed](#)
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. [CrossRef PubMed](#)
- Ronco C, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Extracorporeal blood purification and organ support in the critically ill patient during COVID-19 pandemic: expert review and recommendation. *Blood Purif*. 2021;50(1):17-27. [CrossRef PubMed](#)



Giornale di Clinica Nefrologica e Dialisi

www.aboutscience.eu

ISSN 2705-0076

ABOUTSCIENCE