

Comorbidity: Links Rene Cuore. Evidenze in letteratura.

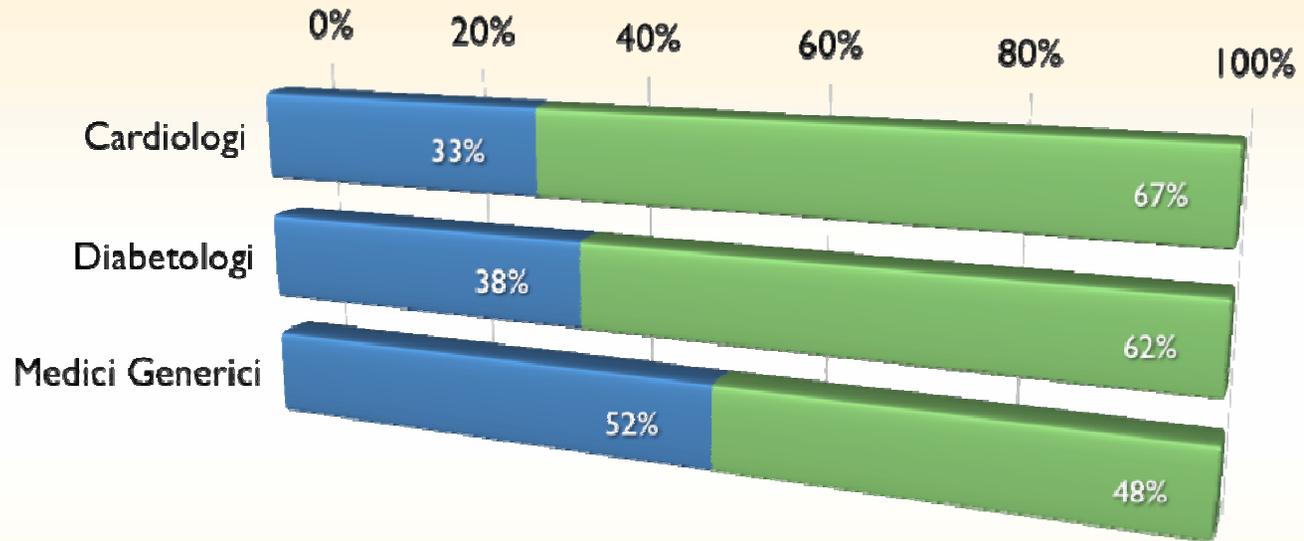
**Interazione nefrologo-cardiologo-diabetologo:
dinamica e qualità dell'approccio multidisciplinare.**

Attività di formazione alla gestione del paziente con IRC

La maggioranza dei Centri, il 52%, fa formazione sulla Gestione del paziente con IRC ai medici generici, ma solo una minoranza, il 38% del totale, forma i Diabetologi e solo il 33% i Cardiologi.

Dai dati emerge una **mancanza di formazione** alla gestione del paziente con IRC **per quote assai rilevanti di medici generici e specialisti.**

Presso il suo centro, viene svolta attività di formazione per:



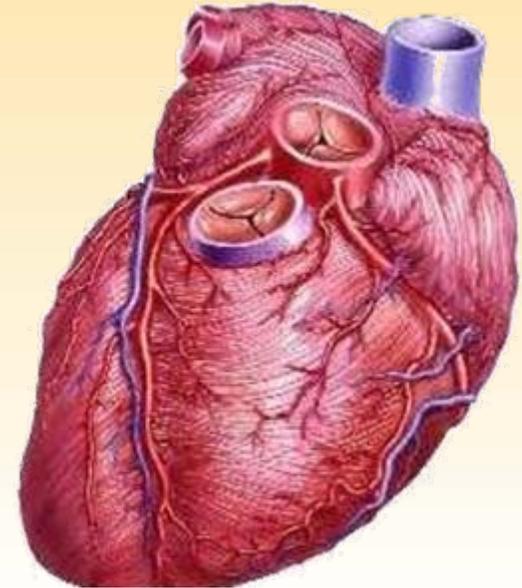
■ Si
■ No

L'insufficienza renale nelle cardiopatie: una pessima compagnia

- **La coesistenza di insufficienza cardiaca (IC) e renale cronica (IRC) nello stesso paziente è molto frequente: una riduzione del VFG sotto i 60 ml/min è presente dal 30 al 75% dei pazienti ospedalizzati per IC ed è il più importante fattore predittivo di mortalità cardiovascolare.**
- **Entrambe le componenti di questa sindrome riconoscono fattori eziologici comuni (aterosclerosi, diabete, ipertensione, tossici vari): l'IC ne aggrava la nefrolesività, riducendo il flusso plasmatico renale, mentre l'IRC moltiplica il rischio cardiovascolare, aggiungendo fattori "specifici" a quelli "tradizionali".**
- **La terapia è stata finora estremamente carente: i pazienti cardiopatici con IRC sono stati molto spesso esclusi dall'uso di farmaci potenzialmente utili ad entrambe le patologie per il timore di effetti collaterali sulla funzione renale.**

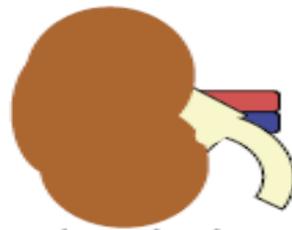
Insufficienza renale ed *outcomes* cardiologici

- **Il 50% dei pazienti sottoposti a emodialisi va incontro, entro 2 anni dall'inizio della terapia dialitica, ad infarto del miocardico, gravato, in più, da una elevata mortalità.**
- **La compromissione della funzione renale si associa ad una prognosi negativa dopo episodi di sindrome coronarica acuta, dopo interventi di riperfusione miocardica (trombolisi, PTCA) e dopo rivascularizzazione chirurgica del miocardio.**



**L'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA
MOLTIPLICA IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE**

Diseased Kidney



Impaired excretion

↓ hormone production

1, 25(OH)-Vit D

EPO

Na⁺ & H₂O retention

"Uremic toxins",
inflammatory cytokines

Phosphate

Bone

Renin-Angiotensin
System activation

Brain

Liver

Adipocytes

Parathyroid

Anemia

PTH

Bone marrow
function

Sympathetic
overactivity

Inflammation

Vascular
calcification

Vascular
repair

Glycosylation
of proteins

Oxidative stress

Endothelial
Dysfunction

Vessel

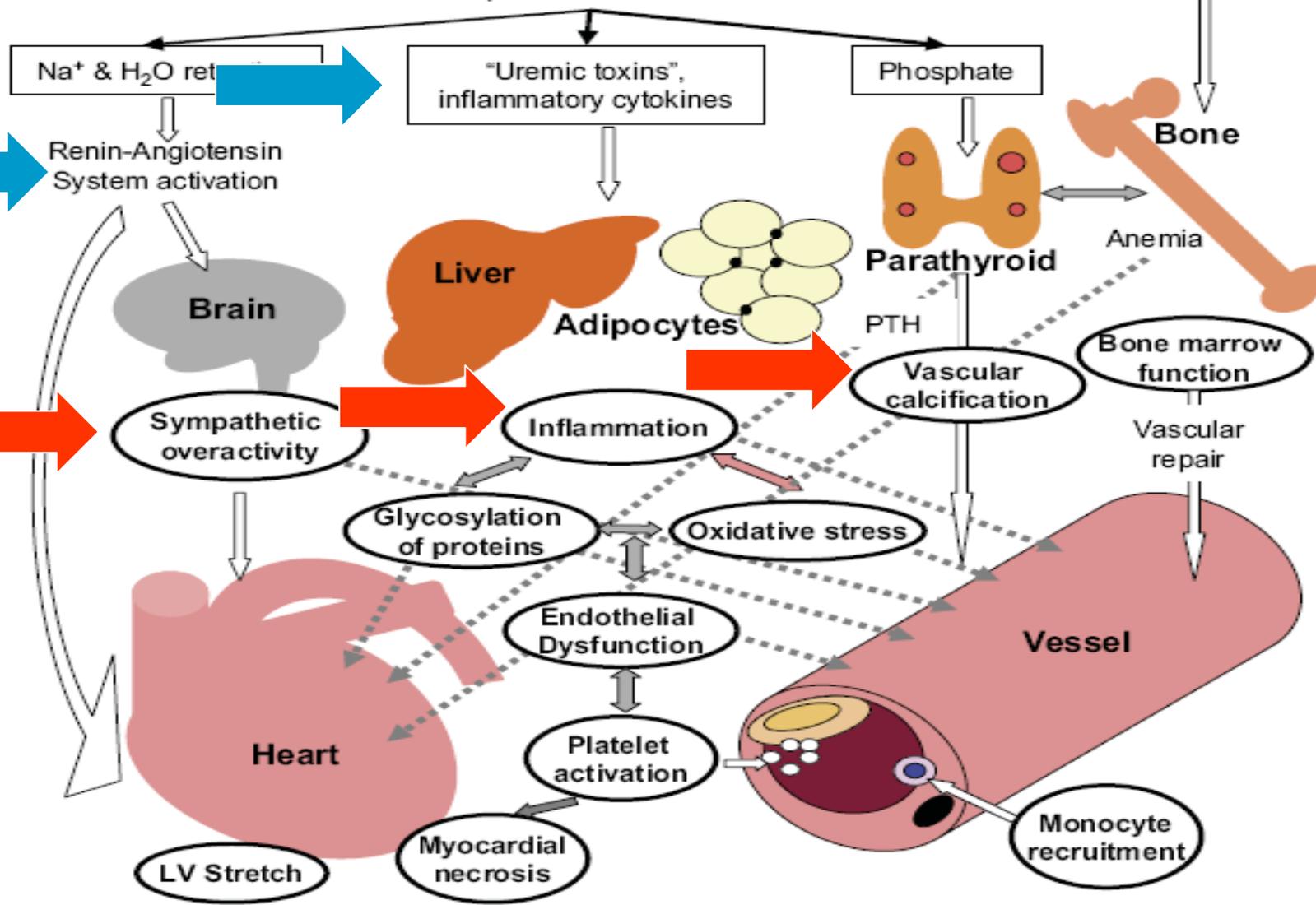
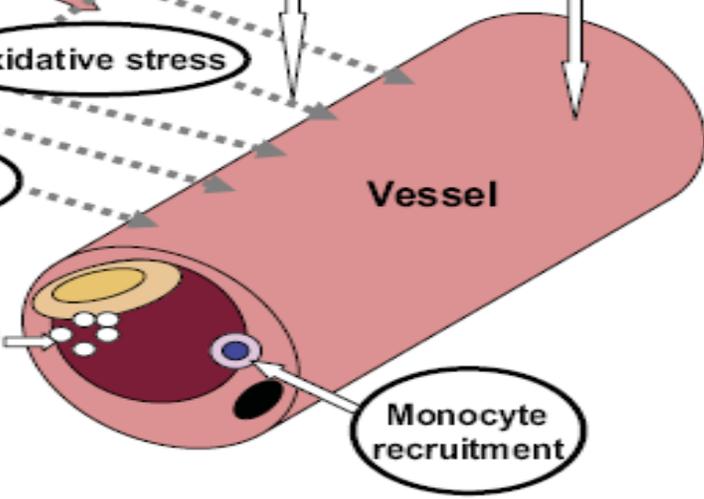
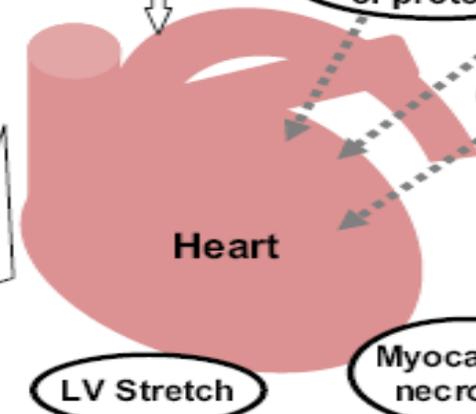
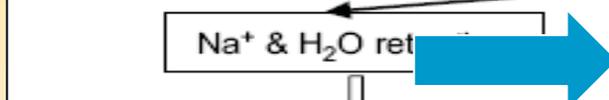
Heart

Platelet
activation

Monocyte
recruitment

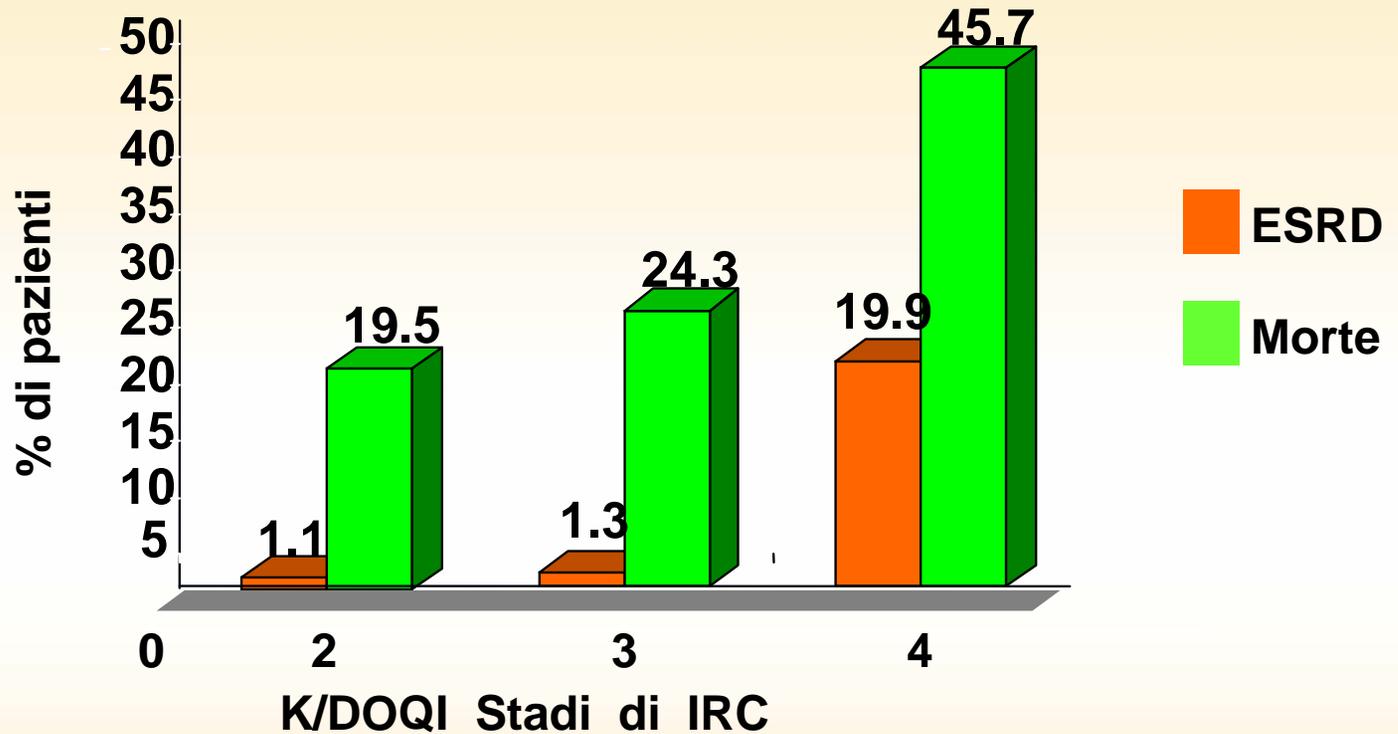
LV Stretch

Myocardial
necrosis



Il vero rischio nell'IRC è più Cardiovascolare che renale

27.998 pazienti seguiti fino a 66 mesi

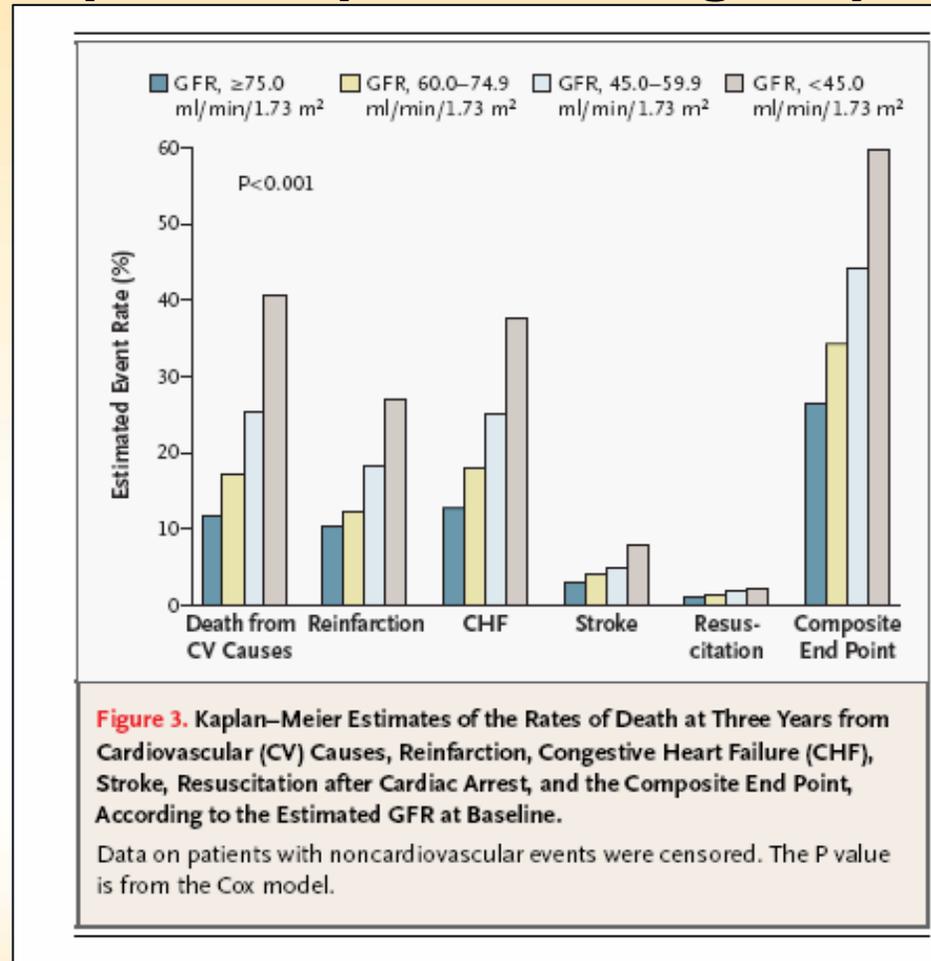


Tassi di incidenza degli eventi coronarici maggiori stimati per l'Italia e per le macroaree per il 2000 negli uomini (25-84 anni)

	Italia	Nord	Centro	Sud
Casi incidenti	51.874	23802	10951	17367
Tasso grezzo (x100.000)	265,0	263,6	285,2	259,0
TSE (x100.000)	227,3	221,5	228,0	238,9

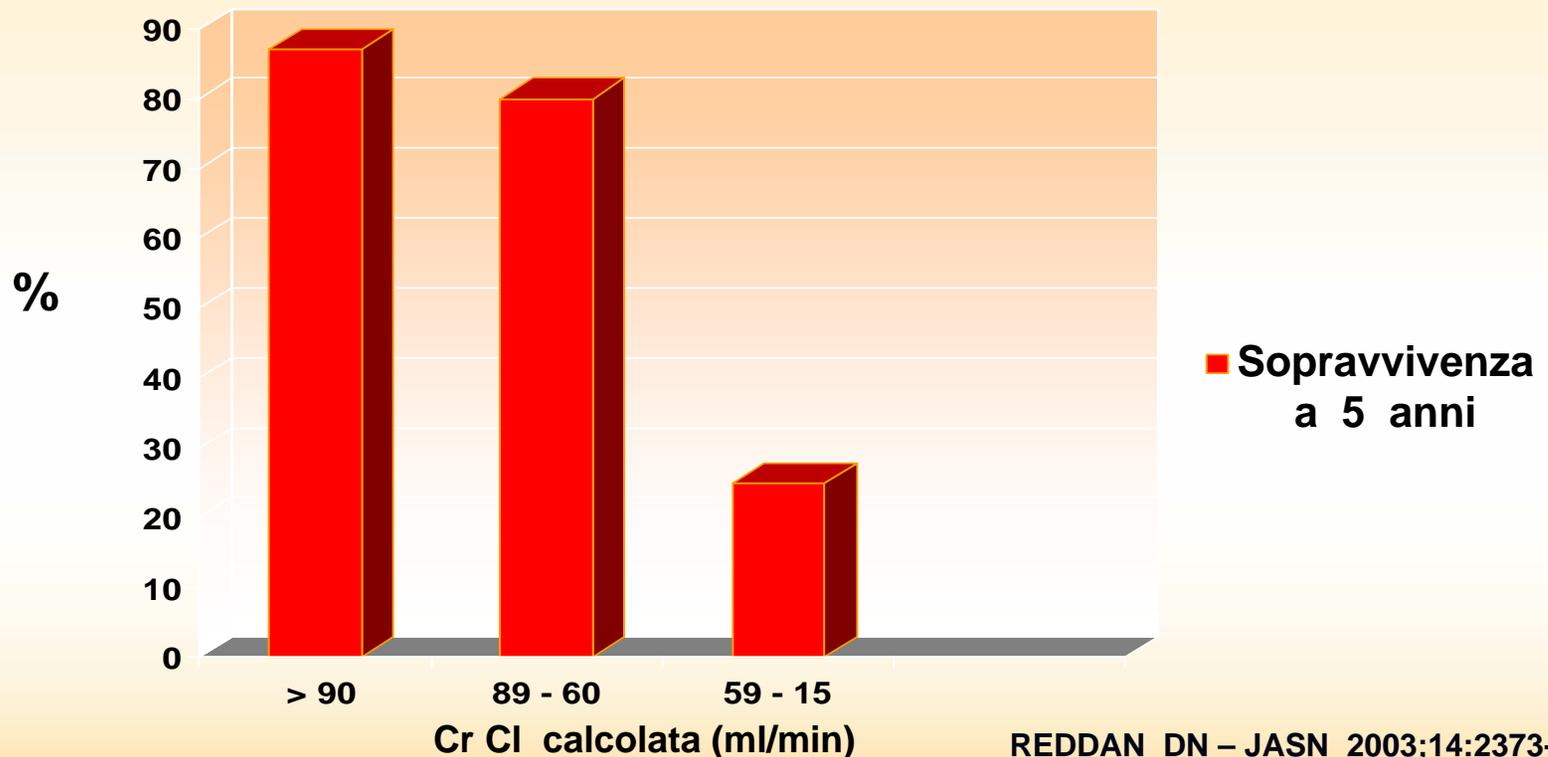


Rischio di mortalità globale in rapporto ai valori basali di VFG 14.527 pazienti post-IMA seguiti per 3 anni



Nefropatia cronica, mortalità e strategie di trattamento tra i pazienti con coronaropatia clinicamente significativa

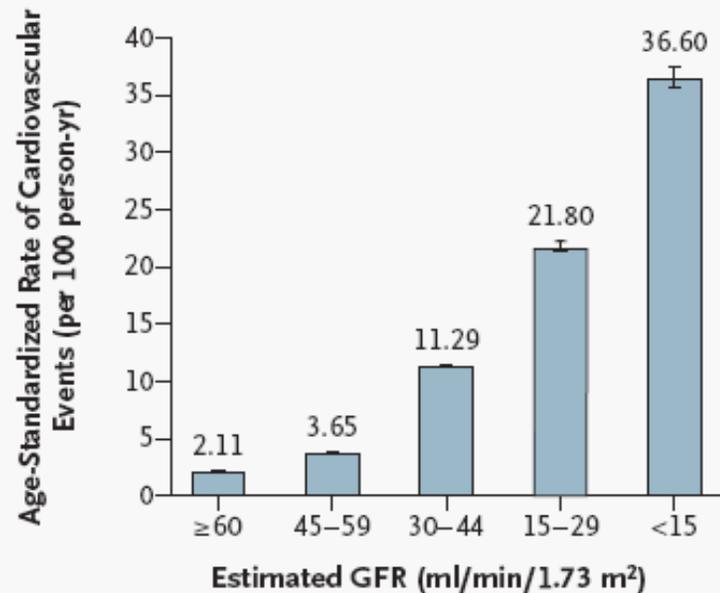
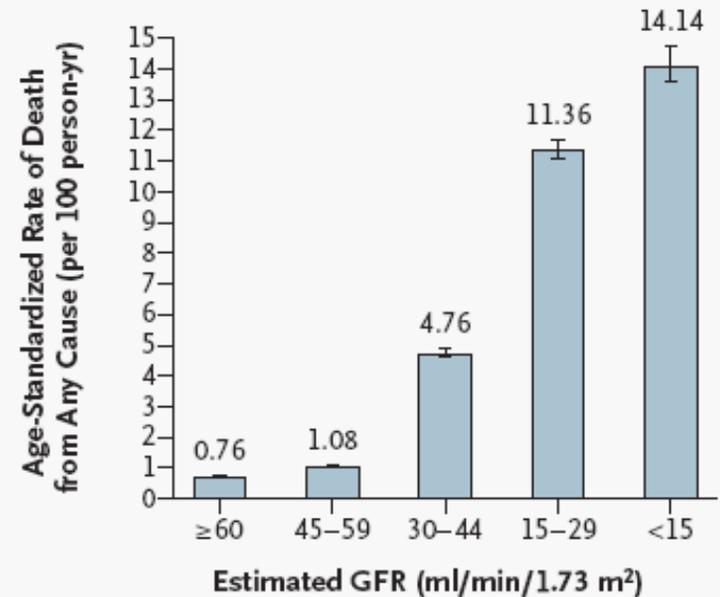
4.584 pazienti - 24% con CrCl < 60 ml/min - F- U: 5 anni



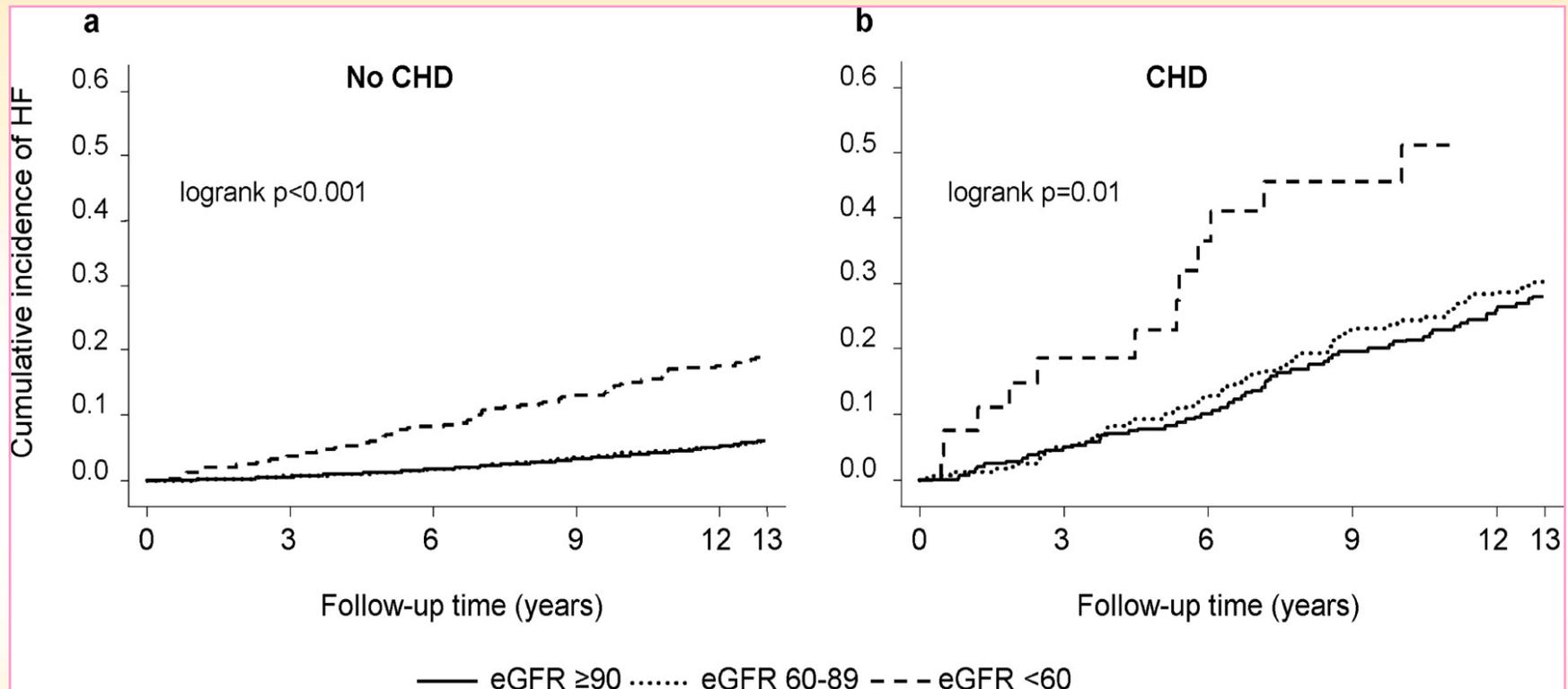
Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization

Alan S. Go, M.D., Glenn M. Chertow, M.D., M.P.H., Dongjie Fan, M.S.P.H., Charles E. McCulloch, Ph.D., and Chi-yuan Hsu, M.D.

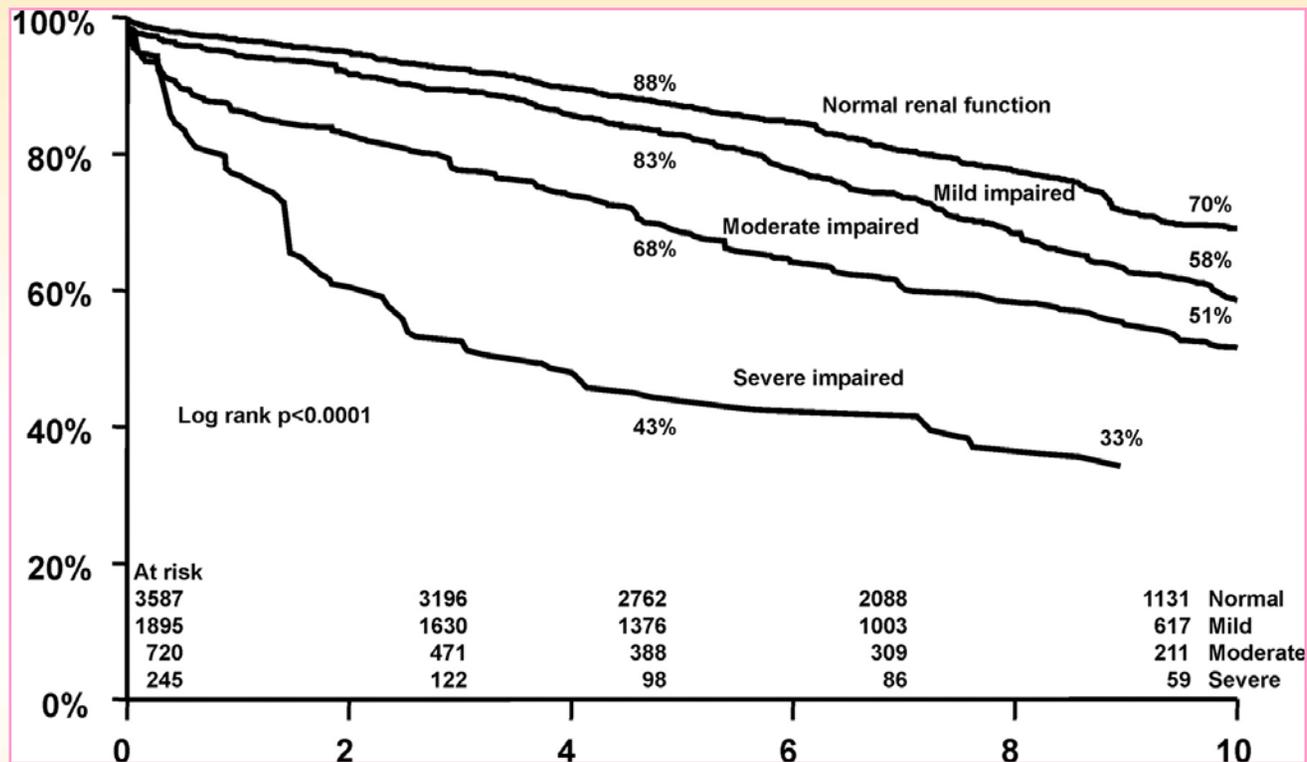
- **Lo studio di Go, condotto su oltre 1 milione di pazienti censiti nel Kaiser Permanente Renal Registry - San Francisco, USA - per quasi 3 anni ha fornito queste indicazioni:**
- **Aumento del rischio di morte dal 17% per soggetti con VFG tra 45 e 59 ml/min sino al 600% per quelli con IRC stadio 5 (VFG<15 ml/min)**
- **Aumento del rischio di eventi cardiovascolari dal 43 (stadio 3) fino al 343% (stadio 5).**



Incidenza cumulativa di insufficienza cardiaca stratificata per categoria GFR stimato (eGFR) e presenza di cardiopatia coronarica basale nei 14.824 partecipanti dell'“Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study”



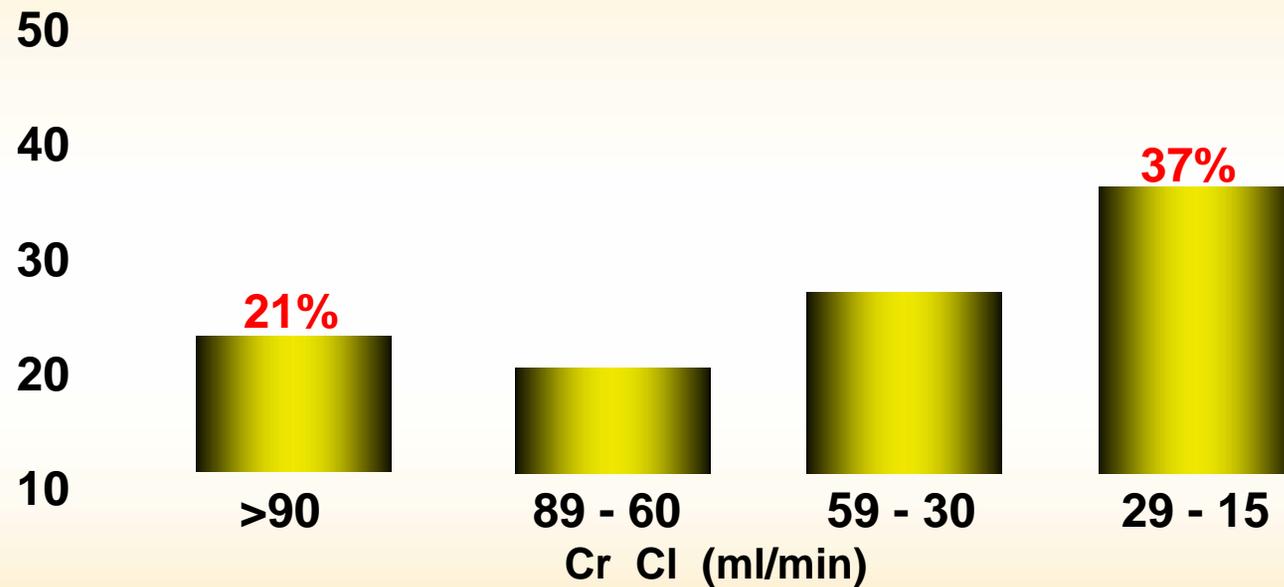
Mortalità per tutte le cause corretta per l'età in 6.447 pazienti con CAD nota o sospettata in base al GFR



Valore prognostico della CrCl nello
scompenso cardiaco cronico
McMahon N, 2002



% Mortalità (2,6 anni di FU)



Lo studio CHARM (Candesartan in Heart Failure: assessment of reduction in mortality and morbidity) conferma che l'IRC è un fattore di rischio indipendente per morte per malattie cardiovascolari, anche in pazienti con gradi iniziali di riduzione della funzione renale: hazard ratio per mortalità 1,54 per VFG inferiore a 60 ml/min, 1,86 per VFG<45 ml/min.

Hillege HL et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. Circulation 2006;113:671-678

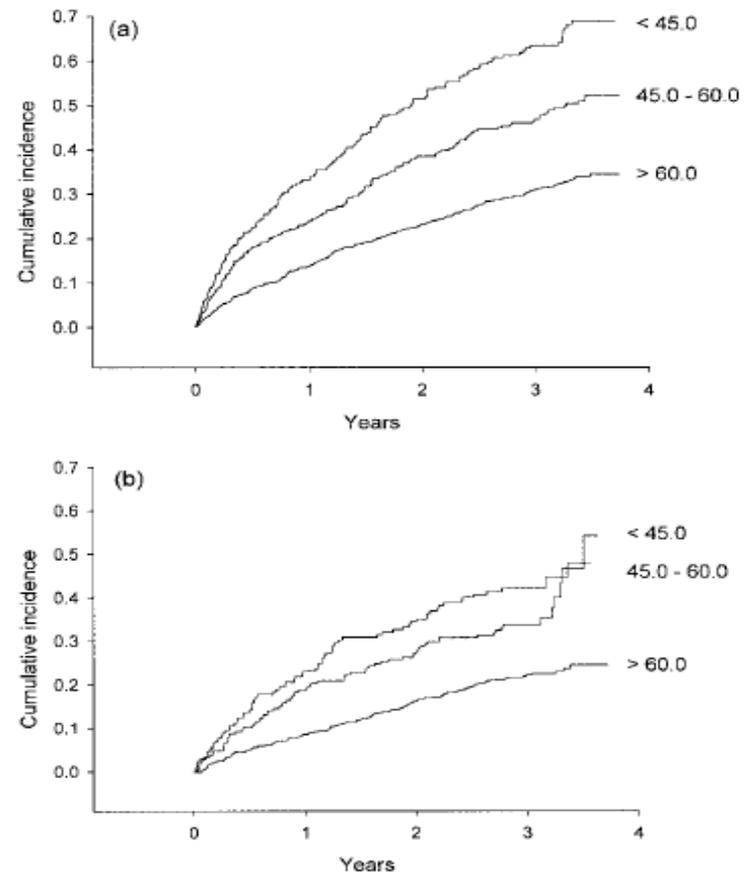
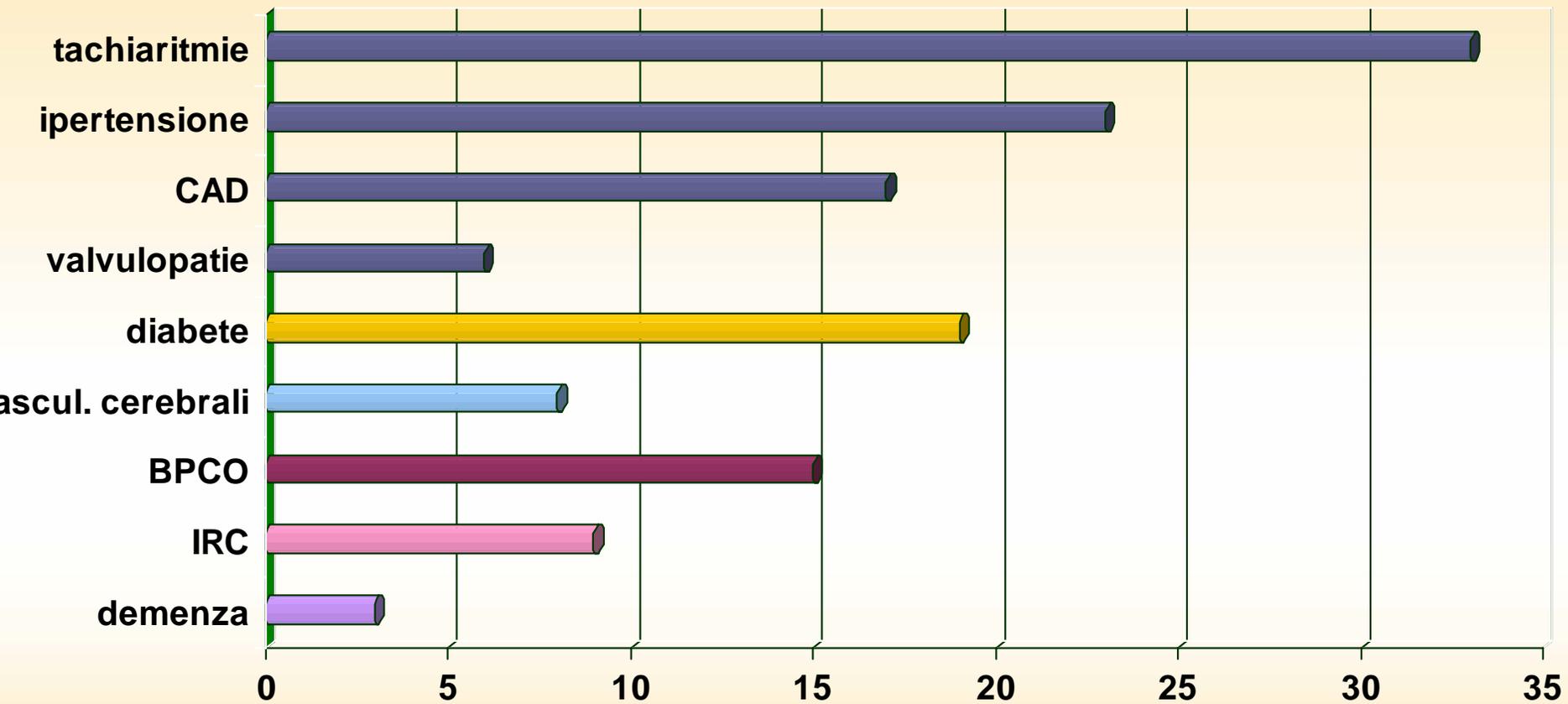


Figure 3. Kaplan-Meier plot of cumulative incidence of cardiovascular death or unplanned admission to hospital for the management of worsening CHF stratified by <45.0, 45.0 to 60.0, and >60.0 mL/min per 1.73 m² eGFR in mL/min per 1.73 m² in patients with (a) reduced LVEF (LVEF ≤ 40%) (b) and preserved LV systolic function (LVEF > 40%).

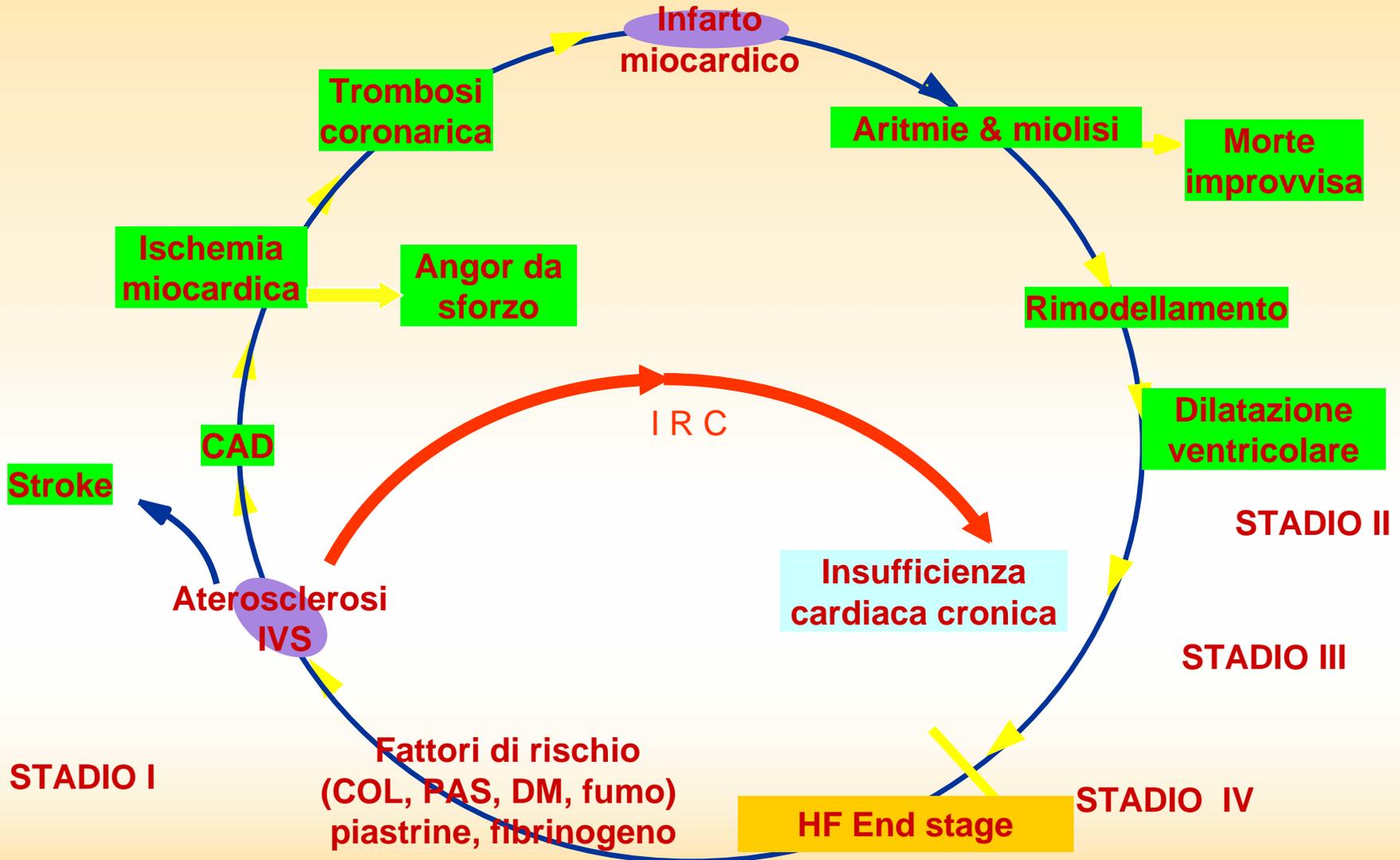
Insufficienza renale in pazienti con scompenso cardiaco acuto in vari Registri

	ADHERE ^{2,3} (N = 105,388)	OPTIMIZE-HF ⁴ (N = 48,612)	EHFS ⁵ (N = 11,327)	Italian nationwide survey ⁶ (N = 2,807)
Mean age (yr)	72	73	71	73
Women (%)	52	52	47	40
Preserved LVEF (%)	46	51	55	34
Medical history				
Prior HF (%)	75	87	65	56
Hypertension (%)	73	71	53	66
CAD (%)	57	50	68	46
Diabetes mellitus (%)	44	42	27	38
Atrial fibrillation (%)	31	31	42	21
Renal insufficiency (%)	30	30	17	25

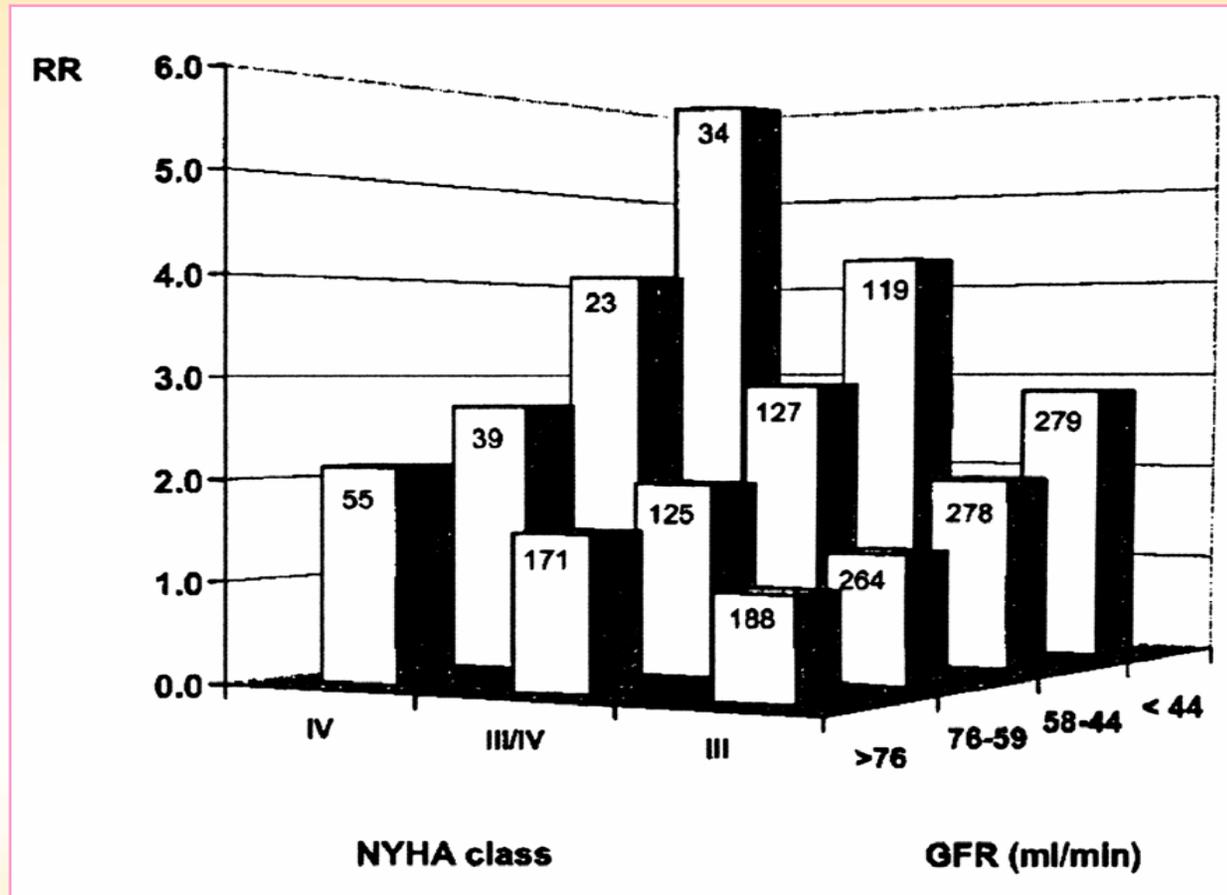
Comorbidity in patients hospitalized for dialysis in Veneto (2000-2004)



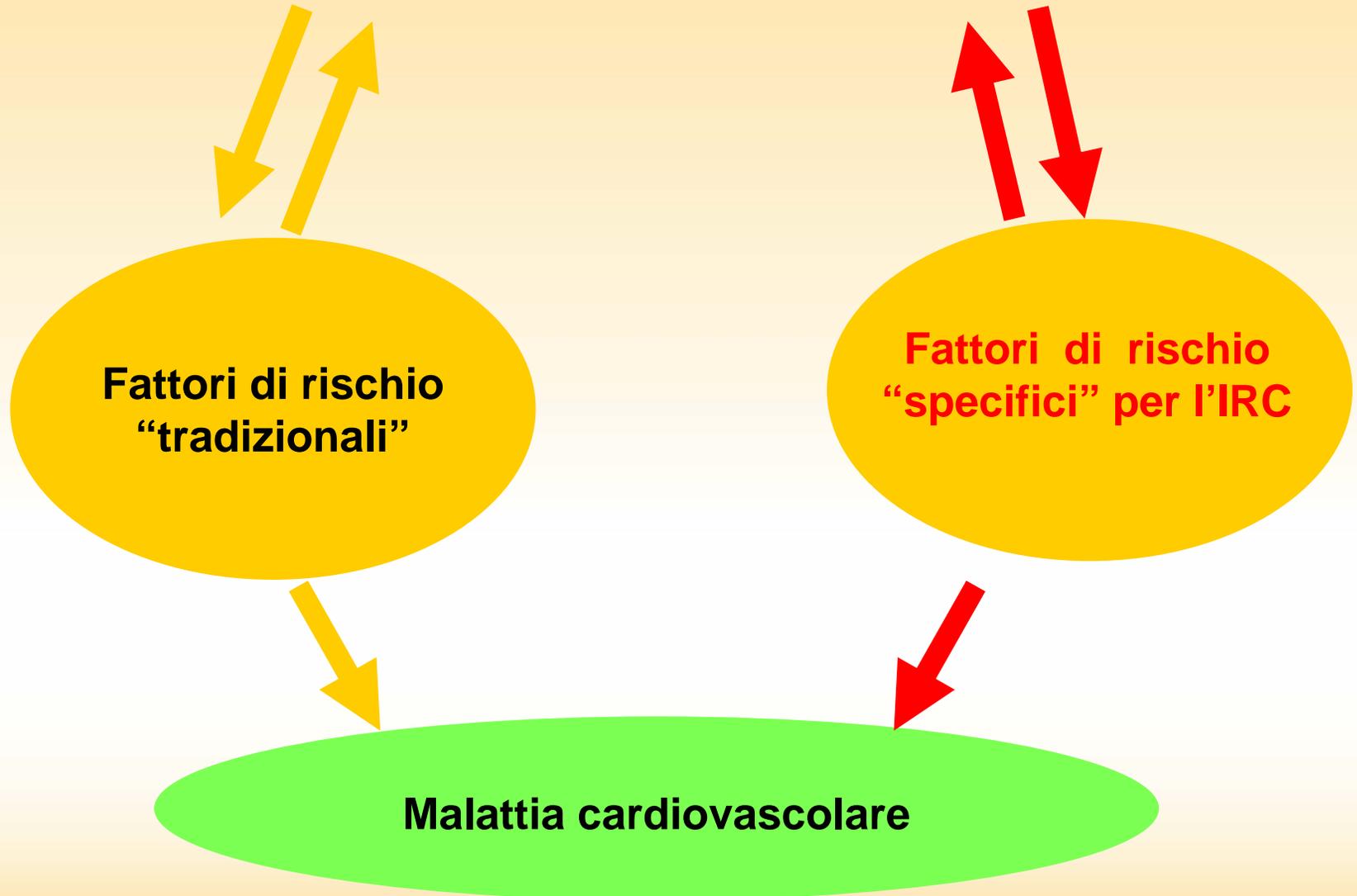
Catena di eventi nella storia naturale dell'insufficienza cardiaca



Rischio di morte in rapporto a classe NYHA e filtrato glomerulare



Insufficienza renale cronica



Fattori di rischio CV “tradizionali”

Modificabili	Non modificabili
Diabete	Età
Ipertensione	Razza
Microalbuminuria/Proteinuria	Sesso
Dislipidemia	Corredo genetico
Fumo	
Obesità	

Fattori di rischio CV “specifici” per l’IRC

**IPERTENSIONE
(SRAA/SNS)**

INFIAMMAZIONE

**STRESS
OSSIDATIVO**

DISLIPIDEMIA

**ALTER. METAB.
Ca/P - IperPTH**

**DISFUNZIONE
ENDOTELIALE**

ANEMIA

**IPER-
COAGULABILITA’**

**IPER-
OMOCISTEINEMIA**

Il triste destino dei cardiopatici con IRC

“...i dati clinici disponibili per la terapia delle malattie cardiache nei pazienti con IRC sono estremamente limitati”.

“...è molto frequente che alcuni farmaci potenzialmente utili non vengano usati in pazienti con IRC anche moderata, probabilmente per il timore di effetti collaterali dannosi alla funzione renale residua”.

CHERTOW GM - JASN 2006

GIBNEY EM - Kidney Int 2006

Di fronte a un problema così grave ci sarebbe da aspettarsi un gran numero di studi clinici di intervento nei pazienti cardiopatici con IRC...

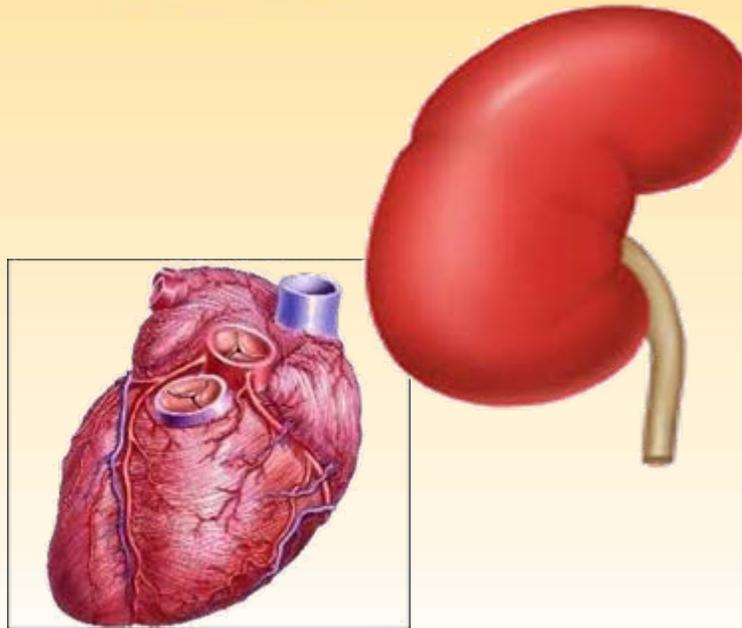
Under-representation of Renal Disease in Randomized Controlled Trials of Cardiovascular Disease

**153studi (1985-2005)
696.773 cardiopatici**

**Esclusione di
pazienti con
IRC: 86/153
(56%)**

**N° di studi con
% di pazienti
con IRC: 8/153
(5%)**

**N° di studi con
stratificazione dei
pazienti per VFG:
4/153 (3%)**



**Il rischio cardiovascolare è una questione globale.
La visione nefrocentrica e cardiocentrica sono riduttive:
entrambe guardano da prospettive diverse allo stesso
fenomeno.**

La collaborazione è dunque indispensabile.

La diagnosi precoce di insufficienza renale significa riduzione del rischio CV NECESSARIO INTERAGIRE!

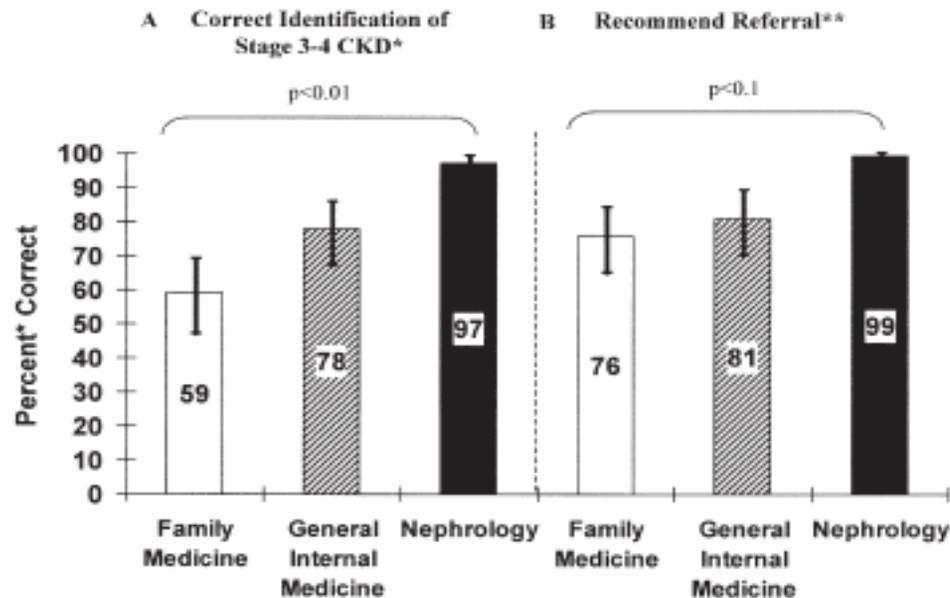


Fig 1. Correct identification of CKD and recommendations for referral by physician specialty. *Adjusted for years in practice, practice setting, percentage of clinical time, census region, and patient race and comorbid conditions. **Adjusted for correct identification of stages 3 to 4 CKD, years in practice, practice setting, percentage of clinical time, census region, and patient race and comorbid conditions.

Identification and Referral of Patients With Progressive CKD: A National Study

L. Ebony Boulware, MD, MPH, Misty U. Troll, MPH, Bernard G. Jaar, MD, MPH,
Donna I. Myers, MD, and Neil R. Powe, MD, MPH, MBA

American Journal of Kidney Diseases, Vol 48, No 2 (August), 2006; pp 192-204

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

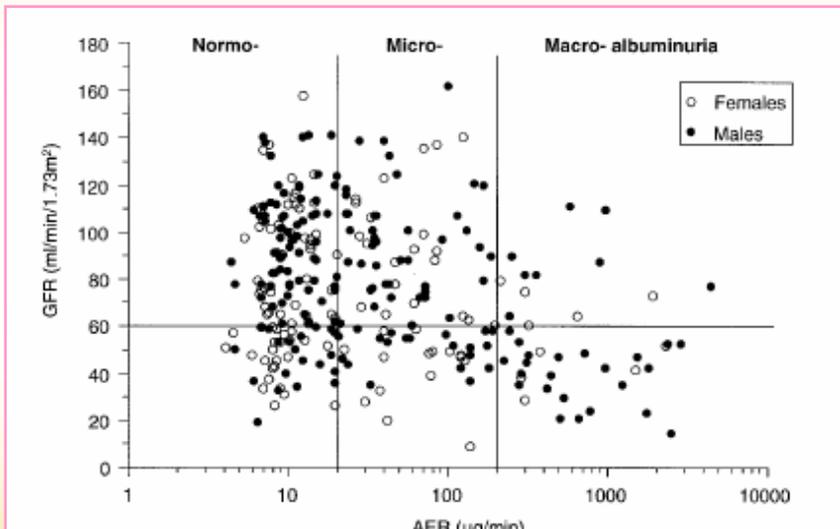
Il Casale Monferrato Study, condotto in Italia, in Piemonte, nel 2003, ha fornito queste indicazioni: ogni anno il 4% dei diabetici tipo 2 sviluppa nefropatia; la comparsa di microalbuminuria raddoppia il rischio di nefropatia diabetica.

Progression to Overt Nephropathy in Type 2 Diabetes

The Casale Monferrato Study

La prevalenza di insufficienza renale (filtrato glomerulare <60 ml/min) è molto elevata nei pazienti diabetici tipo II

Studi australiani e americani attestano che il 30% dei soggetti hanno IRC; di questi il 40% non ha micro/macroalbuminuria mentre il 30% ha macroalbuminuria.



Nonalbuminuric Renal Insufficiency in Type 2 Diabetes

RICHARD J. MACISAAC, PHD, MBBS, FRACP^{1,2}
CON TSALAMANDRIS, MBBS^{1,2}
SIANNA PANAGIOTOPOULOS, BSC (HONS), PHD¹

TRUDY J. SMITH, BSC, MAPPSC¹
KAREN J. McNEIL, MBBS¹
GEORGE JERUMS, MBBS, FRACP, MD^{1,2}

m⁻², and an AER within the normal albuminuric range.

RESEARCH DESIGN AND

DIABETES CARE, VOLUME 27, NUMBER 1, JANUARY 2004

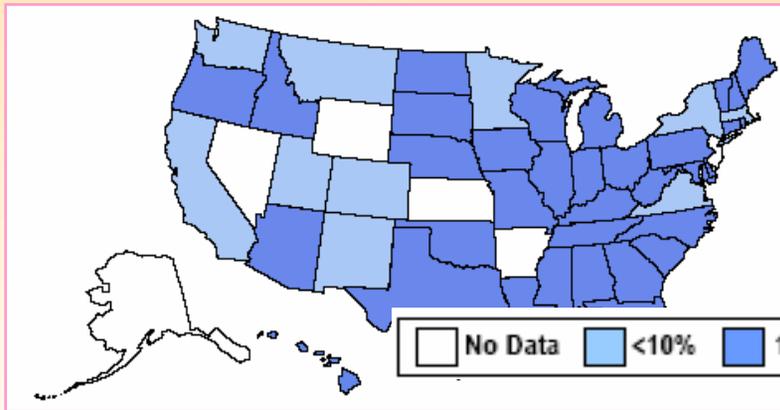
U.S. Diabetes Prevalence All Ages, 2005

20,8 million people have diabetes

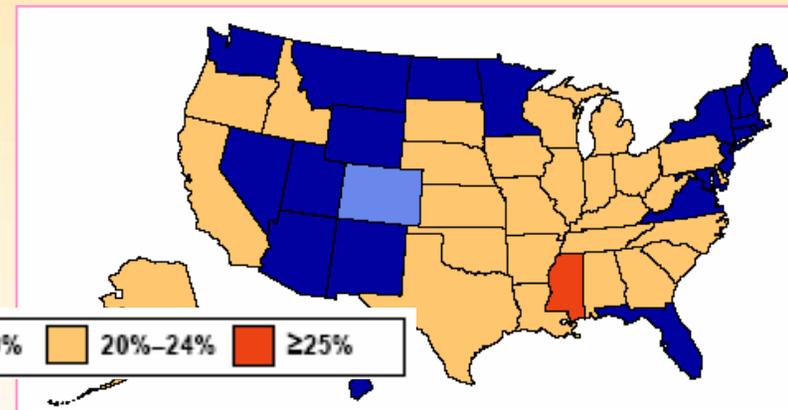
- **Diagnosed:** 14,6 million people
- Type I diabetes accounts for 5 - 10%
- Type II diabetes accounts for 90 - 95%
- **Undiagnosed:** 6,2 million people

Obesity Trends

1990

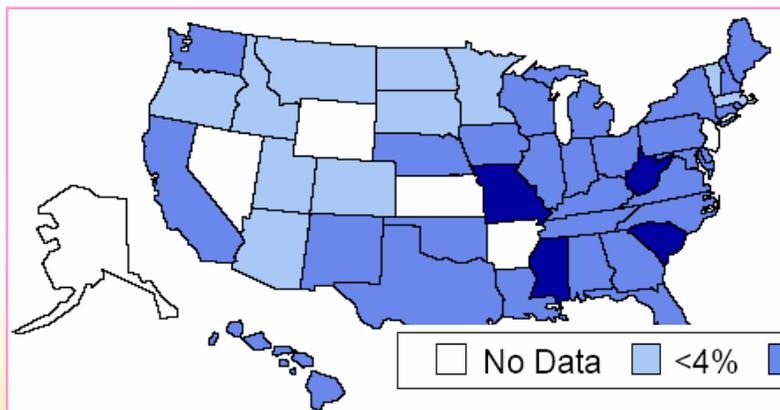


2001

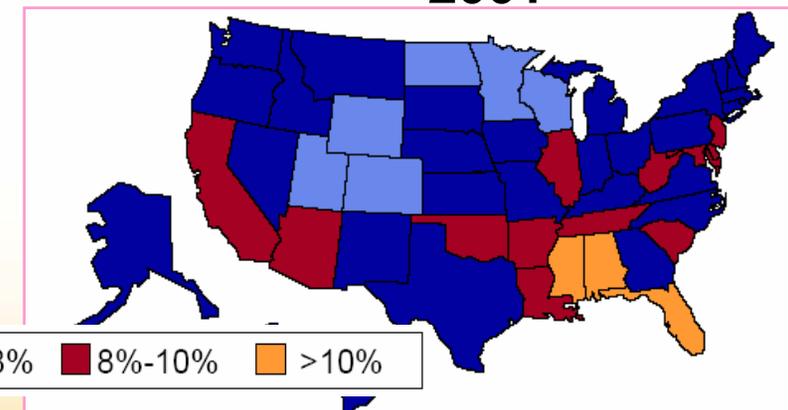


Diabetes Trends

1990



2001



Costi stimati del diabete negli USA

- **Total: \$ 132 miliardi**
- **Direct Medical Cost: \$ 92 miliardi**
- **Indirect Cost: \$ 40 miliardi**

I costi personali, sociali e finanziari dell'IRC e delle altre complicanze nel paziente diabetico rendono ragione dell'assoluta necessità di attuare un programma di prevenzione e diagnosi precoce.

I dati del “National Diabetes Education Program” e la drammatica realtà degli USA: 21 milioni di persone affette da diabete mellito, 6 milioni di persone che non sanno di esserlo. Le comorbidity e le complicanze del diabete hanno incidenze elevate; drammatiche le stime dello stesso Istituto: ogni 24 ore...

- **Nuovi casi - 4.100**
- **Morti - 810**
- **Amputazioni - 230**
- **Insuff renale - 120**
- **Cecità - 55**



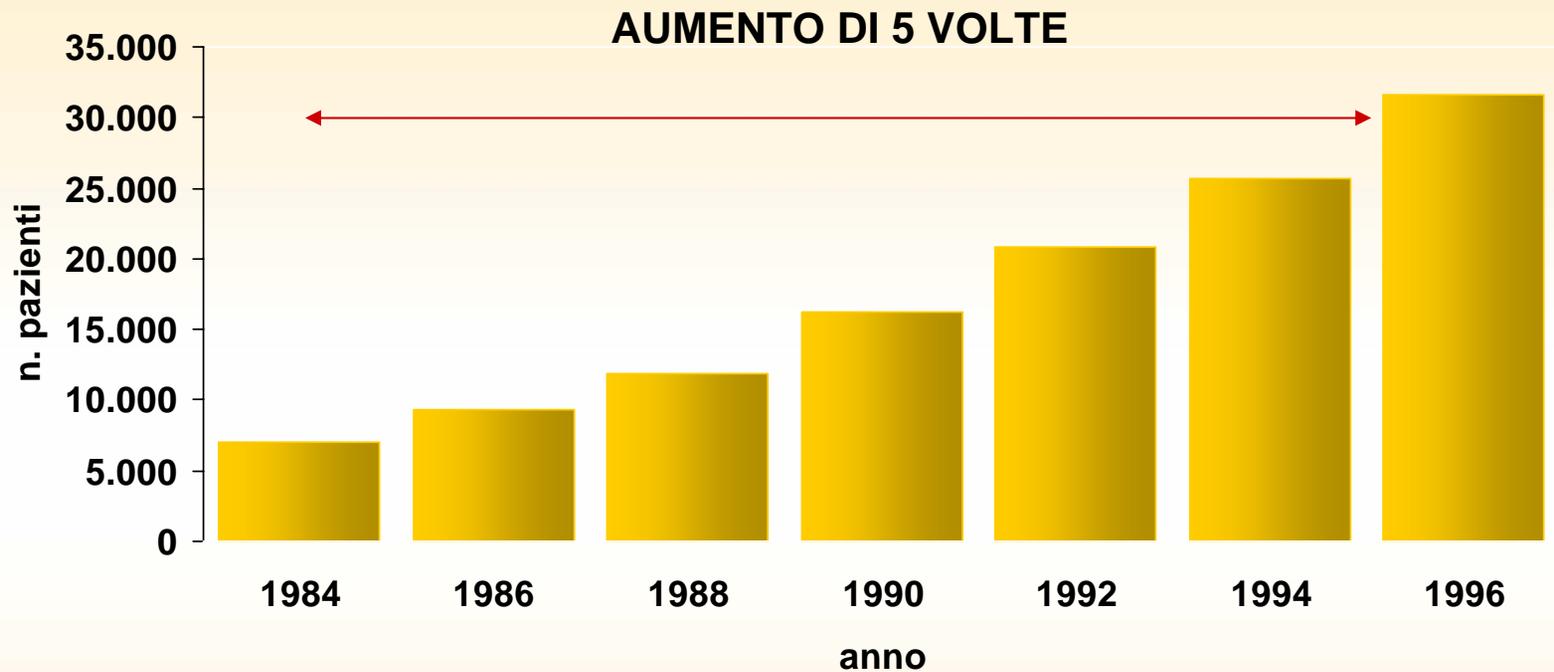
NEFROPATIA DIABETICA

- **Albuminuria**
- **Riduzione funzione renale**
- **Ipertensione arteriosa**
- **Aumento rischio CV**

- **30-40 % pz DM 1/2**



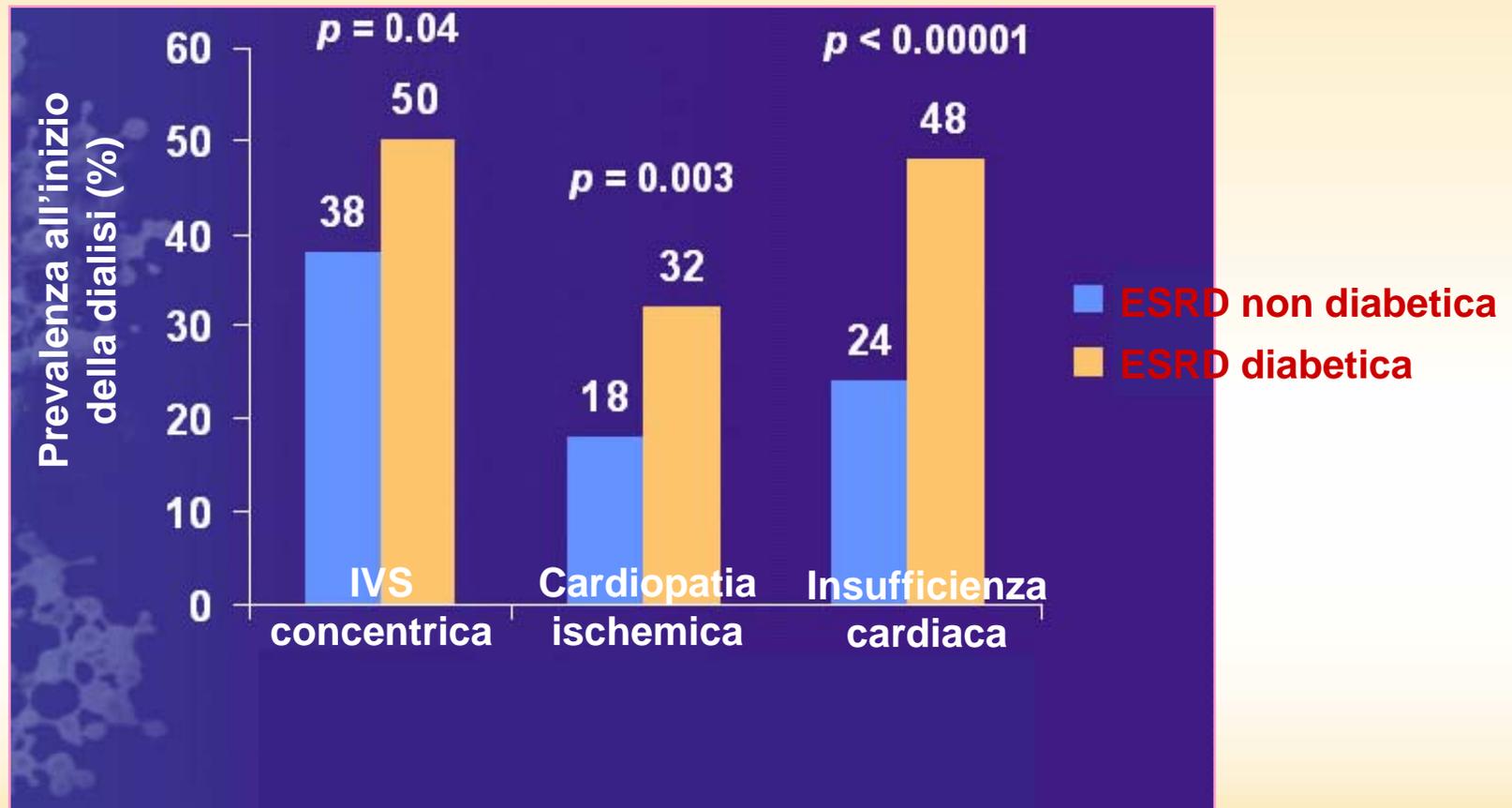
Nuovi Pazienti in Dialisi per uremia secondaria a Diabete Mellito negli Stati Uniti



The abysmal prognosis of patients with DM2 entering dialysis

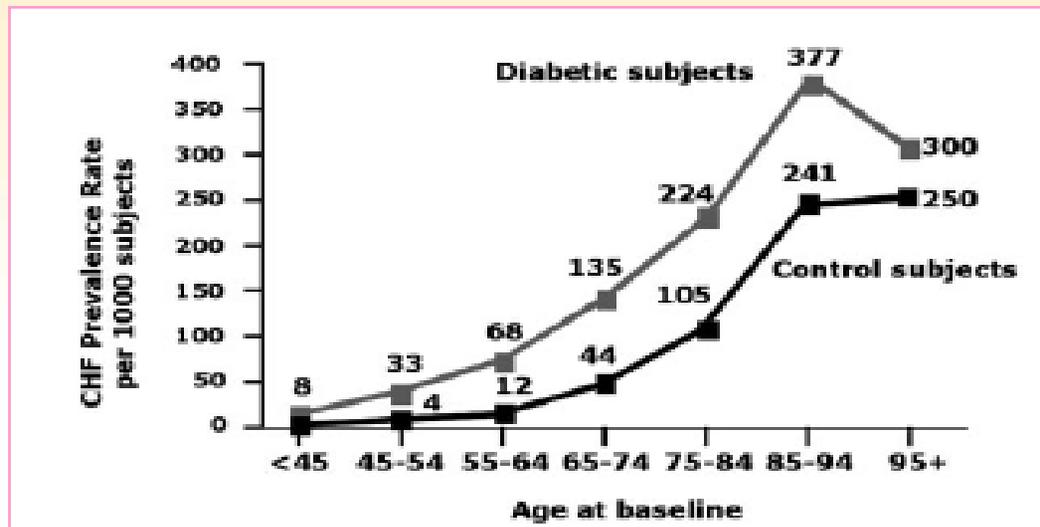
80%		Prima dialisi in urgenza
64%		Late referral nefrologico
64%		Ipertensione mal controllata nonostante terapia
32%		Mortalità nel primo anno di dialisi

I pazienti diabetici con insufficienza renale terminale hanno un elevato rischio di complicanze cardiovascolari



Cardiopatia, Nefropatia, Diabete LA TRIADE TOSSICA

L'associazione tra diabete ed insufficienza cardiaca venne descritta nel 1971 (Framingham Study):



Le cause dell'elevata incidenza di cardiopatia nei diabetici (soprattutto se nefropatici) sono: Coronaropatia
Cardiomiopatia "diabetica" Ipertensione arteriosa

Clin J Am Soc Nephrol, 2006,1: 193-208

Heart Failure and Nephropathy: catastrophic and interrelated complications of diabetes

La triade tossica

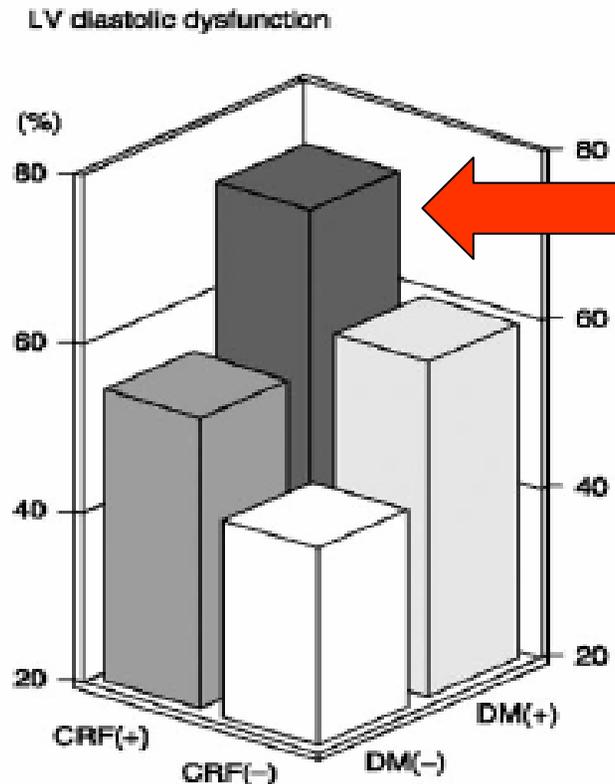
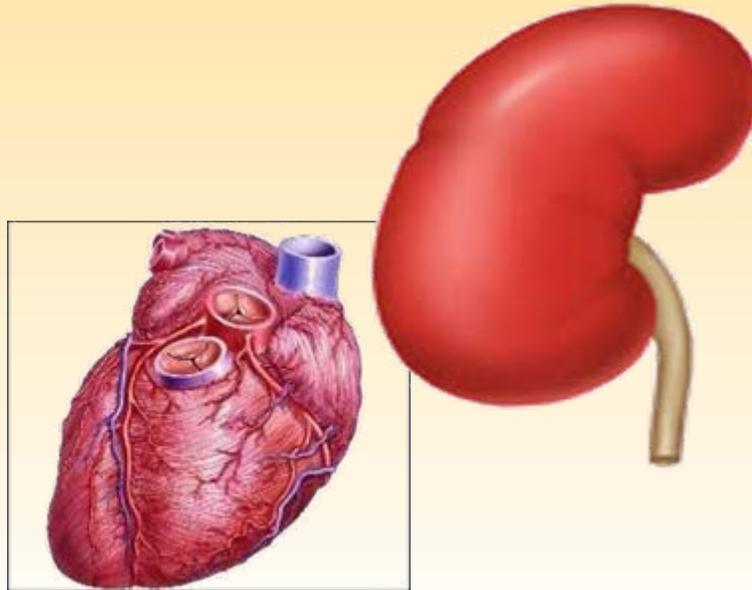


Figure 5. Percentage of patients with diastolic dysfunction according to the presence or absence of chronic renal failure (CRF) and diabetes (67).



**Il rischio cardiovascolare è una questione globale.
La visione nefrocentrica e cardiocentrica sono riduttive:
entrambe guardano da prospettive diverse allo stesso
fenomeno.**

La collaborazione è dunque indispensabile.

Caso Clínico

B.D.

**Paziente di sesso maschile, nato nel 1954
Anamnesi fisiologica sostanzialmente nella
norma.**

**Dall'età di 20 anni costantemente con BMI>30 .
Dieta non equilibrata (iperacalorica per eccesso
di carboidrati semplici).**

1988 diagnosi di DM 2

Terapia con ipoglicemizzanti orali sino al 1992

1994 diagnosi di nefropatia diabetica

1997 infarto miocardio non Q in sede infero-apicale

Nel 1998 comparsa di ulcera diabetica piede sinistra;

1998 riscontro di insufficienza renale cronica

Follow-up nefrologico.

5/1999: emorragia retinica bilaterale

11/2000 IRC uremica: EMODIALISI

Terapia: ACEi, ASA, insulina (Hb glicata tra 7 e 8%)

2002: valutazione per lista tx rene-pancreas ; negativa causa rischio CV.

2003: ossigeno terapia iperbarica per ulcera piede destro → intervento Autoinnesto → toilette chirurgica e reinnesto dermo-epidermico piede dx.

Settembre 2004 reinnesto di fibroblasti autologhi.

Giugno 2005 ricovero in UTI e successivamente in Cardiologia per angor.

Coronarografia : malattia coronaria multivasale.

Settembre 2005 Angiografia arto inferiore destro + PTA per stenosi art. poplitea,

Ottobre 2005 intervento chirurgico coscia sinistra per fascite Necrotizzante.

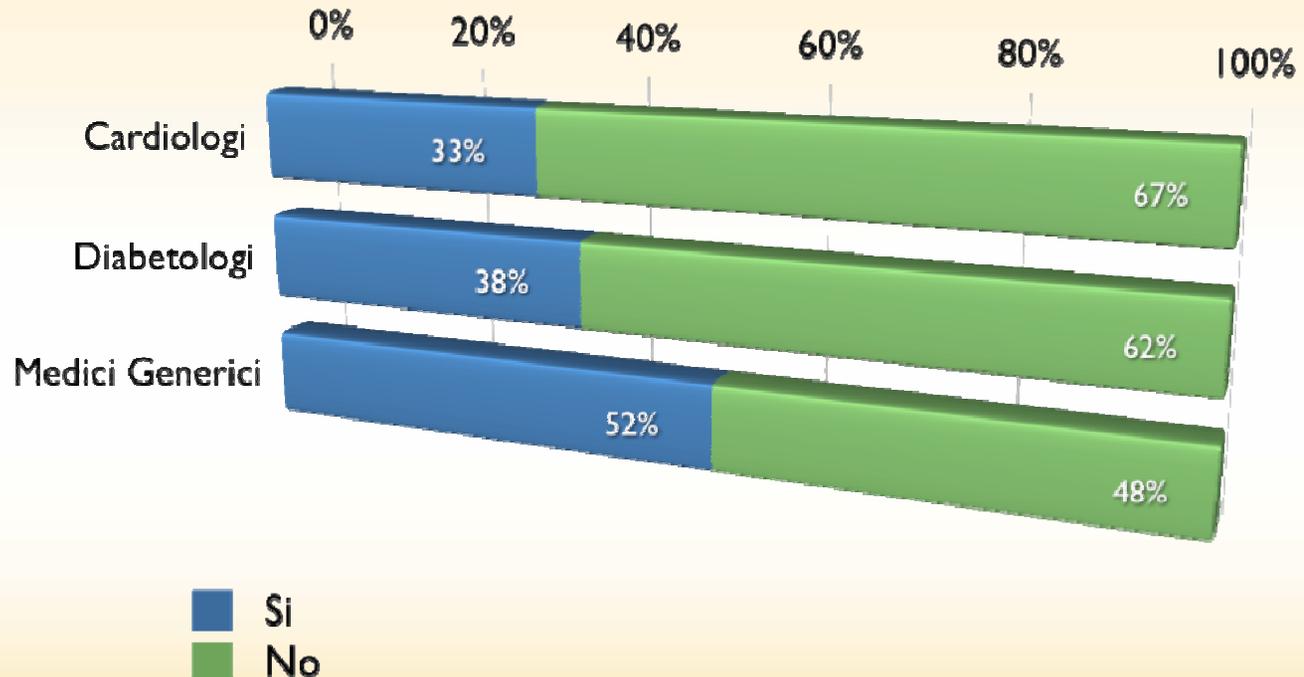
Giugno 2006 ricovero per rifacimento fistola arterovenosa per emodialisi; durante il ricovero IMA con exitus.

Attività di formazione alla gestione del paziente con IRC

La maggioranza dei Centri, il 52%, fa formazione sulla Gestione del paziente con IRC ai medici generici, ma solo una minoranza, il 38% del totale, forma i Diabetologi e solo il 33% i Cardiologi.

Dai dati emerge una **mancanza di formazione** alla gestione del paziente con IRC **per quote assai rilevanti di medici generici e specialisti.**

Presso il suo centro, viene svolta attività di formazione per:



Interazione nefrologo/diabetologo/mmg

Lo schema terapeutico e il follow up clinico di questi pazienti è spesso fatto da medici con diverse attitudini, compiti e specializzazioni; la qualità nella cura ne può risentire in modo importante.

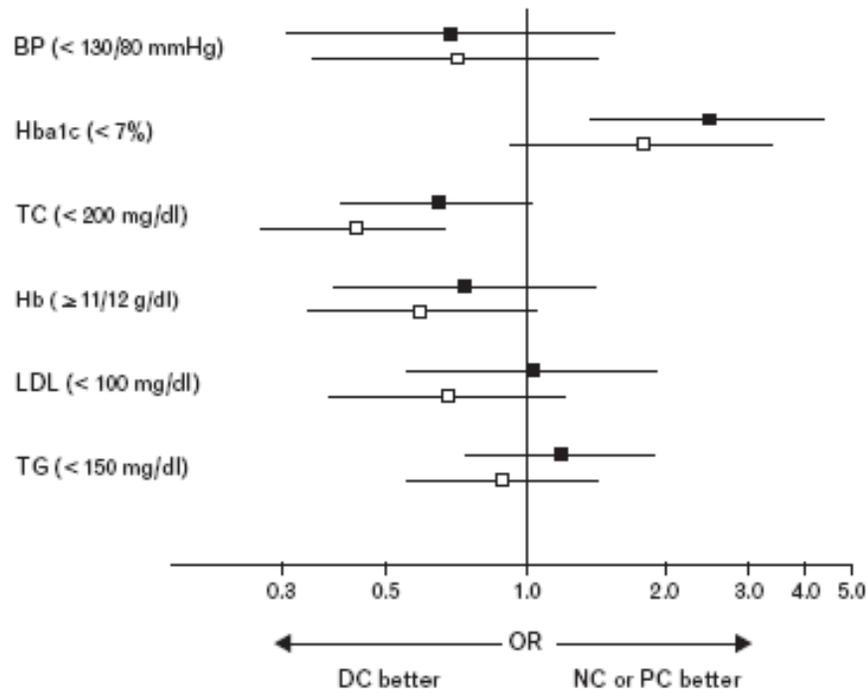
È indispensabile concordare una strategia operativa di completa collaborazione tra diabetologo e nefrologo al fine di attuare un follow up nefrologico sin dai primi segni di nefropatia.

I risultati di una gestione autonoma non sembrano ottimali.

In uno studio condotto in Italia si è valutata l'efficacia delle terapie adottate dal medico di medicina generale, dal diabetologo e dal nefrologo su alcuni parametri clinici e biochimici: pressione arteriosa, assetto lipidico, Hb glicata, emoglobinemia.

I risultati ottenuti indicano che è essenziale una integrazione tra le varie figure mediche per ottenere i migliori risultati in termini di efficacia. Se ciò non si realizza il paziente è ad alto rischio di sottotrattamento farmacologico.

Fig. 1

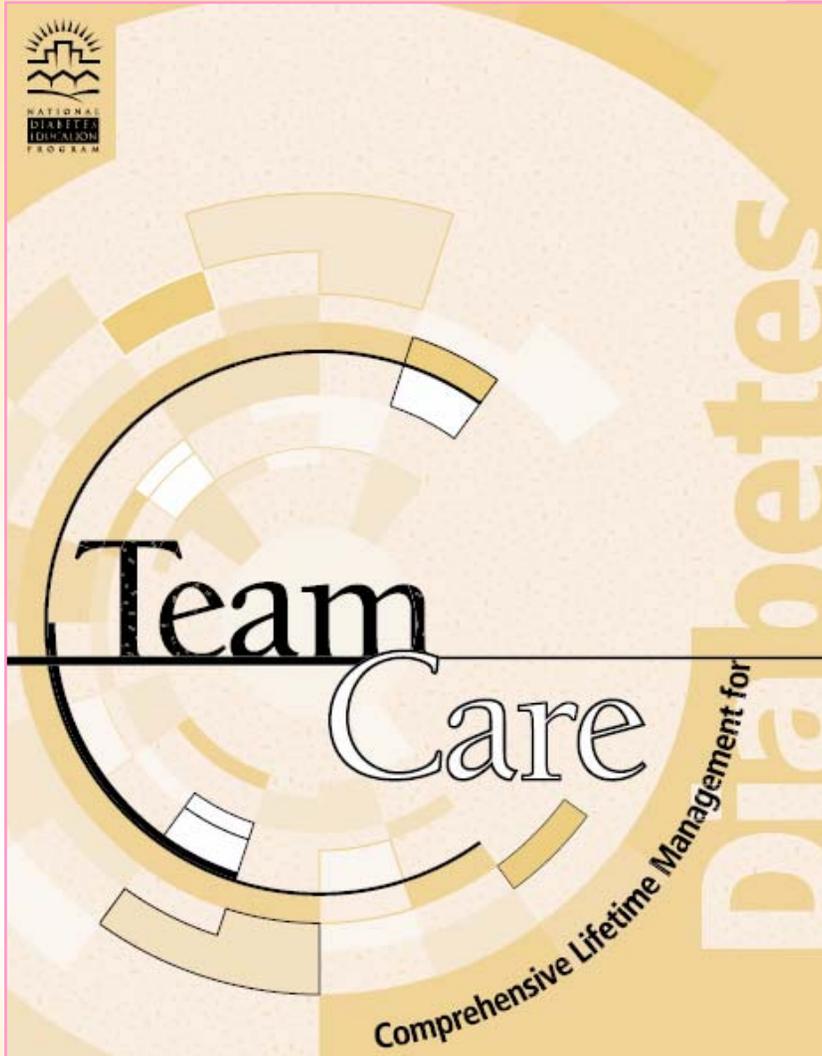


Case mix and clustering-adjusted odds ratios for patients followed in nephrology care (NC, ■) or primary care (PC, □) compared with the reference group of patients treated in diabetology care (DC). An odds ratio greater than 1 indicated a higher prevalence of the target rate in patients followed by nephrology or primary care with respect to diabetology, whereas an odds ratio less than 1 favoured diabetology. BP, Blood pressure; Hb, haemoglobin; HbA1c, glycosylated haemoglobin A1c; LDL, low-density lipoprotein; TC, total cholesterol; TG, triglycerides.

I risultati ottenuti indicano che è essenziale una integrazione tra le varie figure mediche per ottenere i migliori risultati in termini di efficacia. Se ciò non si realizza il paziente è ad alto rischio di sottotrattamento farmacologico.

Minutolo R, Sasso FC, Chiodini P, Cianciaruso B, Carbonara O, Zamboli P, Tirino G, Pota A, Torella R, Conte G, De Nicola L.

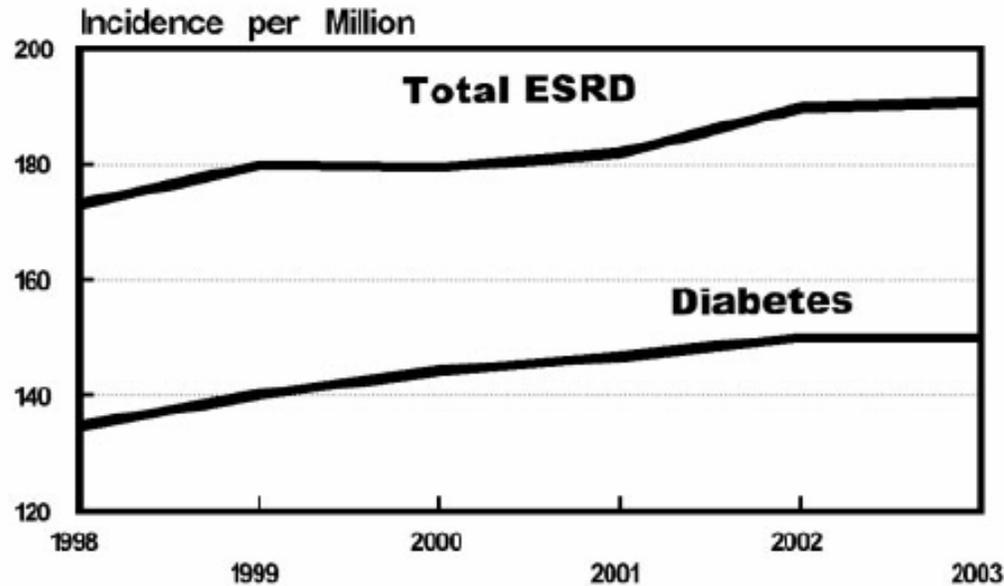
*J Hypertens. 2006 Aug;24(8):1655-61.
Management of cardiovascular risk factors in advanced type 2 diabetic nephropathy: a comparative analysis in nephrology, diabetology and primary care settings.*



National Diabetes Education Program

L'importanza dell'integrazione e/o della collaborazione tra vari specialisti e diverse professionalità dell'assistenza sanitaria è stata fondamentale nel disegno della *Team Care* (Comprehensive Lifetime Management for Diabetes), programma di gestione integrata del paziente diabetico **e del Canadian collaborative group for the prevention of illness in kidney disease**, progetto di sviluppo di un programma di assistenza socio-sanitaria che si poggia sulla collaborazione tra diabetologo e nefrologo.

**ESRD INCIDENCE RATE:USA
PER MILLION : 1998-2003**



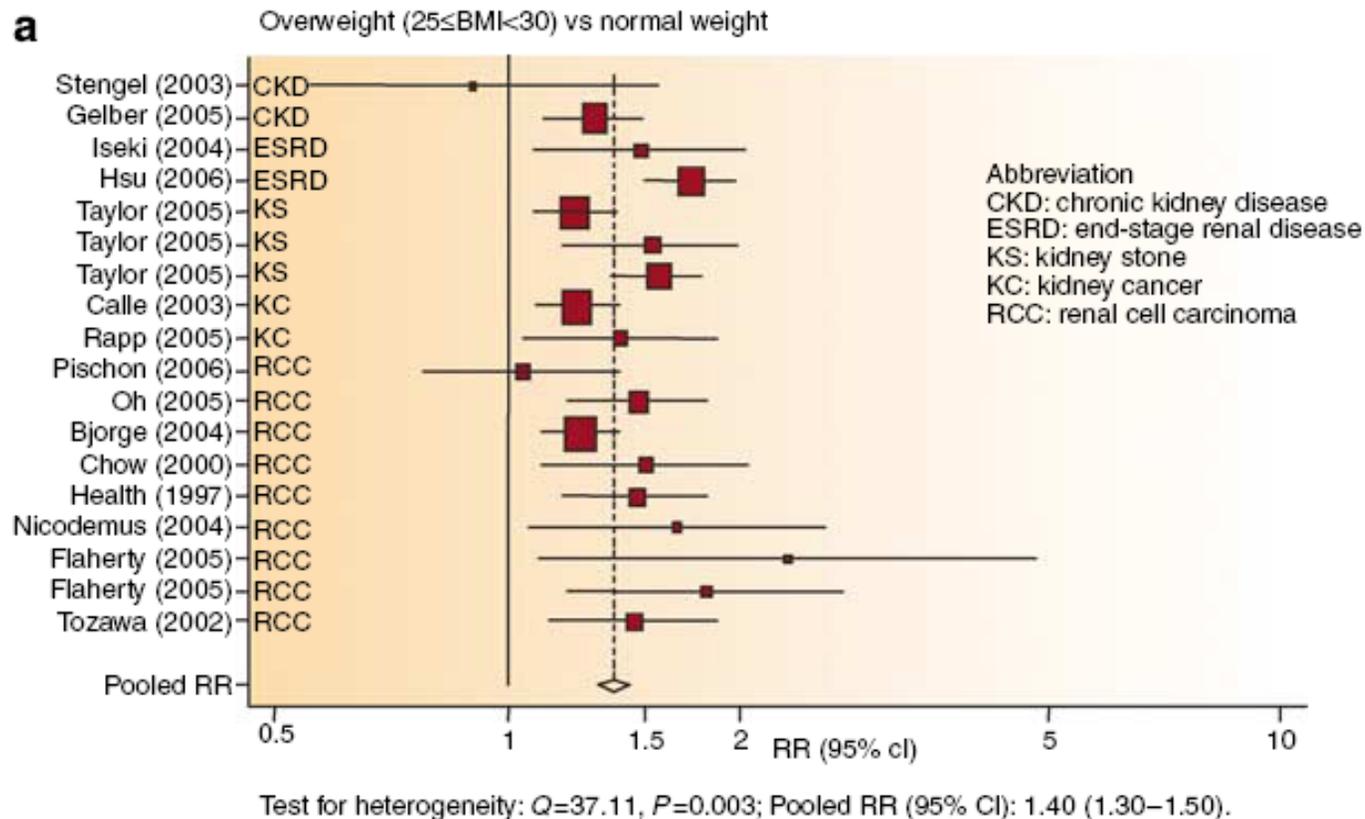
USRDS 2005

Fig. 2. As reported by the USRDS, the incident rate per million population for both ESRD and the proportion of ESRD patients with diabetes shows flattening curves signalling levelling-off in the pandemic of ESRD driven mainly by progressive increases of ESRD in persons with diabetes.

Nephrol Dial Transplant (2007) 22: 681–683
doi:10.1093/ndt/gfl735
Advance Access publication 5 January 2007

Is there really good news about pandemic diabetic nephropathy?*, †

Eli A. Friedman¹ and Amy L. Friedman²



Association between obesity and kidney disease: A systematic review and meta-analysis

Y Wang¹, X Chen¹, Y Song², B Caballero¹ and LJ Cheskin¹

KI, 2008,73,19-33