

## PREFAZIONE

## Malattie Metaboliche e Rene: un intreccio complesso

Giuliano Boscutti<sup>1</sup>, Domenico Montanaro<sup>2</sup>

(1) Direttore S.C. Nefrologia e Dialisi, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste

(2) Direttore S.O.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

Corrispondenza a: Giuliano Boscutti; Tel:+39 040 3994560 Fax:+39 040 3994250 Mail: giuliano.boscutti@asuits.sanita.fvg.it

Coloro che sono, per costituzione, assai grassi, muoiono più presto di coloro che sono magri. Ippocrate di Kos (460 a.C. – 377 a.C.)

Fin dagli esordi della civiltà occidentale i medici hanno posto la loro attenzione all'habitus dei pazienti, al regime dietetico ed alle abitudini di vita come fonte di salute o malattia. Ma è la moderna medicina scientifica che ha messo in posizione centrale la conoscenza dei processi energetici, chimici di degradazione e di sintesi, che stanno alla base della biologia cellulare. Ed il rapporto con il cibo è certo complesso e non può essere limitato a chimica e biochimica.

La ricchezza di risorse che caratterizza la parte più sviluppata del mondo ha permesso l'allungamento delle nostre vite attraverso il pieno dispiegamento del potenziale di crescita e sviluppo biologico, non più contenuto da carenze alimentari o igieniche. A fronte di questo però oltre 800 milioni di persone nel mondo secondo la FAO soffrono la fame e le sue conseguenze.

L'iperalimentazione del mondo occidentale, la riduzione del carico di lavoro fisico, il contenimento delle malattie infettive grazie alle migliorate condizioni igieniche se descrivono le conquiste ottenute da una parte fortunata dell'umanità contengono in sé anche i germi delle malattie che oggi ci affliggono maggiormente e che sono definite dalla cosiddetta transizione epidemiologica: e la diffusione della obesità diventa la cartina di tornasole che rende evidente attorno a noi il fenomeno. Questo si riflette anche in ambito nefrologico, con il diabete che negli Stati Uniti è ormai indicato come causa della maggior parte dei casi di insufficienza renale cronica che necessitano del trattamento sostitutivo della funzione renale.

Se la morbilità e mortalità cardiovascolare è il problema centrale del nostro mondo l'assetto lipidico si è imposto fin dalle prime indagini epidemiologiche come uno dei maggiori determinanti del processo aterosclerotico, sia nei termini di una ipercolesterolemia principalmente con incremento del carico sulle lipoproteine LDL che nei termini di una riduzione delle HDL; l'incremento dei trigliceridi circolanti in alcune condizioni come il diabete e la stessa insufficienza renale hanno un ruolo certamente non trascurabile; meno noto è il ruolo di alterazioni della composizione delle lipoproteine o dello stato ossidativo di queste. Tutte queste componenti non incidono soltanto sul processo generale di aterosclerosi ma sono state a più riprese chiamate in causa nei determinismi della progressione delle malattie renali.

È il diabete la malattia metabolica di riferimento che, per diffusione e riflessi patologici sui diversi organi ed apparati, segna la nostra epoca; ed in campo nefrologico le conseguenze renali della microangiopatia, sempre proteinurica, ma anche del coinvolgimento aterosclerotico dei vasi di maggiore calibro in assenza di proteinuria che al diabete si associa, marcano comunque l'evoluzione di un numero crescente di pazienti verso l'insufficienza renale cronica. Ma la conoscenza e la gestione del diabete nel nefropatico comprende anche aspetti iatrogenici, come il diabete steroideo che può complicare la terapia delle nefropatie immunologiche e del trapianto renale, mentre la presenza di vari gradi di insufficienza renale condiziona la scelta delle opzioni terapeutiche percorribili per il trattamento della malattia diabetica, fino alla gestione del diabete in dialisi e nel trapianto. La disponibilità di nuovi farmaci antidiabetici che risentono meno dei livelli di funzione renale aprono ora nuove prospettive per i nostri pazienti. Il trapianto di pancreas isolato e quello di isole di Langerhans rappresentano un'opzione terapeutica ben consolidata per il diabete mellito tipo 1 che è entrata a buon diritto nel patrimonio culturale e nell'armamentario terapeutico del diabetologo moderno. Questi trapianti costituiscono attualmente il solo trattamento che permette la "guarigione" del diabete tipo 1 evitando l'insulinoterapia esogena e ripristinando uno stato di insulino-indipendenza che può consentire la regressione o almeno la stabilizzazione delle complicanze degenerative del diabete con conseguente significativo miglioramento della qualità di vita. L'opzione trapiantologica trova indicazione nei diabetici tipo 1 che presentino 2 o più complicanze rapidamente evolutive del diabete ma ancora senza importante coinvolgimento renale e/o nei casi di iperlabilità glicemica con compromissione della qualità di vita e/o rischio vitale. Purtroppo in Italia questi tipi di trapianto hanno trovato sviluppo solo in poche realtà.

Il metabolismo dell'urato ha sempre interessato il nefrologo sia nel quadro della nefropatia gottosa, di volta in volta affermata, negletta e poi riportata in auge, ma anche per l'esistenza evidente di nefropatie evolutive che l'iperuricemia con o senza gotta caratterizza fin dal loro esordio nonché per lo sfumato quadro di iperuricemia che accompagna sempre le fasi avanzate della insufficienza renale e sulla cui gestione molto si è discusso. La disponibilità di nuovi farmaci rende questo campo aperto ad ulteriori opzioni terapeutiche.

La dislipidemia della insufficienza renale e della sindrome nefrosica pongono problemi particolari nella gestione di questi pazienti la cui mortalità è elevata e riconosce come causa principale la patologia cardiovascolare. La terapia ipolipemizzante ha molto faticato a dimostrare un suo ruolo in questi complessi pazienti; anche meno chiaro è il ruolo, spesso proposto, di queste terapie nel possibile rallentamento della evoluzione verso l'insufficienza renale cronica.

Le lipidosi glomerulari, patologie rare caratterizzate da specifici difetti metabolici cui consegue un deposito lipidico nefrolesivo, costituiscono un classico spesso negletto della nefropatologia che nell'era della genetica molecolare devono poter essere riconosciute e ben caratterizzate; queste rare malattie possono aiutarci a comprendere i meccanismi del danno renale in corso di dislipidemie più comuni. Il deficit di LCAT rientra tra queste forme ed ancora una volta una malattia rara, ma facilmente sospettabile su base clinica, consente di aprire una finestra privilegiata su aspetti più generali del metabolismo lipidico, mostrando come livelli ridotti di HDL-Colesterolo non siano necessariamente associati ad un più severo danno aterosclerotico. L'iperossaluria ci porta nell'ambito di malattie renali a genesi diversa (genetica ma anche acquisita, oggi spesso post-chirurgica) che esitano in una nefrolitiasi talora severa ed evolutiva se non gestita correttamente; mentre le porfirie viste nell'ottica del nefrologo aprono su quadri tutt'ora poco noti ma di assoluto interesse.

Il trapianto renale isolato o combinato con altri organi rappresenta un valido e riconosciuto trattamento delle gravi insufficienze renali causate da diverse malattie metaboliche.

È ben noto che il trapianto di rene isolato riduce significativamente morbilità e mortalità del diabetico sia che venga eseguito prima che dopo l'inizio del trattamento sostitutivo.

Nel caso del diabete mellito tipo 1 il trapianto combinato rene + pancreas rappresenta il trattamento di

prima scelta della nefropatia diabetica evoluta specie se eseguito preemptive in quanto con questo timing viene evitato il sommarsi delle complicanze cardiovascolari causate dal diabete a quelle dell'uremia.

Il trapianto renale trova indicazione anche nella cistinosi, nella malattia di Fabry e nella iperossaluria tipo 1 piridossino-sensibile mentre nei più numerosi pazienti non piridossino sensibili il trattamento di prima scelta è il trapianto combinato fegato+rene preemptive.

Di converso bisogna considerare che dopo il trapianto renale si possono sviluppare severe alterazioni metaboliche le quali possono influenzare negativamente sia la sopravvivenza del paziente che la funzione dell'organo trapiantato.

Questi dismetabolismi come l'intolleranza glicidica, l'iperlipidemia ed anche l'iperuricemia sono in gran parte secondarie al cronico utilizzo di molti dei farmaci immunosoppressivi che i trapiantati devono assumere al fine di prevenire il rigetto dell'organo che hanno ricevuto. Essi incrementano in particolare il rischio cardiovascolare ma possono giocare un ruolo anche nella disfunzione cronica del graft.

L'importanza di queste complicanze metaboliche sugli outcomes del trapianto renale è dimostrata dal fatto che la sintesi di nuovi farmaci immunosoppressivi privi o con ridotti effetti dismetabolici è attualmente considerato un obiettivo prioritario della ricerca in campo trapiantologico.

Di tutti questi argomenti si è efficacemente discusso nel Congresso tenutosi dal 8 al 10 ottobre 2015 a Grado, quinto appuntamento di una serie a cadenza biennale divenuto uno dei classici della Nefrologia italiana, che vuole coniugare argomenti di ampio respiro declinati trasversalmente su nefrologia clinica, dialisi e trapianto.

Questi Atti hanno ora l'ambizione di far arrivare ad un pubblico più vasto, rendendola nel contempo stabilmente disponibile, l'eco di quelle giornate.