

25/05/2018



XI congresso nazionale

simeu

ROMA 24-26 MAGGIO 2018

Malattia Renale Acuta

Nuove prospettive

“I have yet to see any problem,
however complicated, which, when
you looked at it in the right way, did
not become still more complicated.”

Quando si può parlare correttamente di AKI?



XI congresso nazionale
simeu
ROMA 24-26 MAGGIO 2018



AKI is defined as any of the following:

- **Increase in SCr by ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 $\mu\text{mol/l}$) within 48 hours;**
- **Increase in SCr to ≥ 1.5 times baseline, which is known or presumed to have occurred within the prior 7 days;**
- **Urine volume < 0.5 ml/kg/h for 6 hours.**

Table 2 | Staging of AKI

Stage	Serum creatinine	Urine output
1	1.5–1.9 times baseline OR ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 μ mol/l) increase	< 0.5 ml/kg/h for 6–12 hours
2	2.0–2.9 times baseline	< 0.5 ml/kg/h for ≥ 12 hours
3	3.0 times baseline OR Increase in serum creatinine to ≥ 4.0 mg/dl (≥ 353.6 μ mol/l) OR Initiation of renal replacement therapy OR, In patients < 18 years, decrease in eGFR to < 35 ml/min per 1.73 m ²	< 0.3 ml/kg/h for ≥ 24 hours OR Anuria for ≥ 12 hours

- L'attuale modello teorico di AKI è stato introdotto alla conferenza di AKIN (Acute Kidney Injury Network - AKIN) a Vancouver nel 2006
- Il recupero da AKI può essere completo, parziale o assente.
- L'insufficienza renale per più di 3 mesi viene considerata insufficienza renale cronica.

- I dati «real life» sull'AKI non sono sovrapponibili a quelli che si trovano in letteratura.
- L'epidemiologia dell'AKI è diversa se si verifica nella popolazione generale, nella popolazione ospedalizzata o in pazienti critici in ICU.
- Questa definizione non distingue tra una situazione rapidamente reversibile, sensibile a un riempimento volemico (= AKI pre-renale) e lesioni strutturali primarie al rene (= AKI intrinseco).

Output Urinario



XI congresso nazionale

simeu

ROMA 24-26 MAGGIO 2018



- L'output urinario é un indice di funzionalità renale ragionevolmente sensibile, soprattutto come biomarker di lesioni tubulari.
- Tuttavia, un output urinario intatto, particolarmente nelle prime fasi, può essere osservato in varie forme di malattia renale (ad es. Glomerulonefriti).
- Al contrario, se GFR e Creatinina sono normali e stabili per un intervallo superiore a 24 ore, generalmente non è necessario misurare l'output urinario per valutare la funzionalità renale.

- Se il GFR è normale (circa 125 ml/min), la riduzione dell'output urinario $<0,5\text{ml/kg/h}$ rifletterà il riassorbimento di più del 99,5% del filtrato glomerulare.

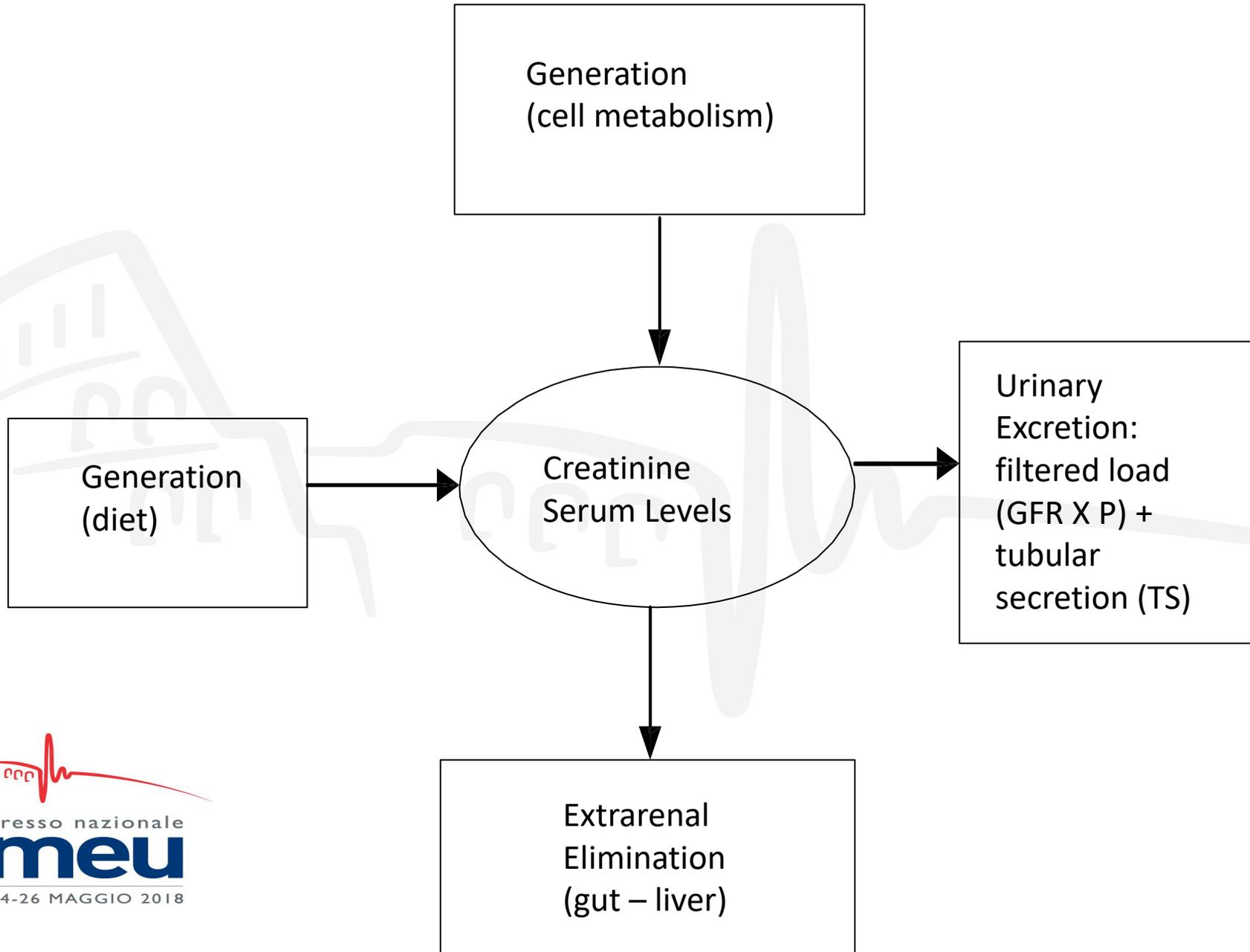
WARNING: Classificare automaticamente la riduzione di output urinario come insufficienza renale "prerenale" può indurre senza dubbio a conclusioni scorrette.

Creatinina



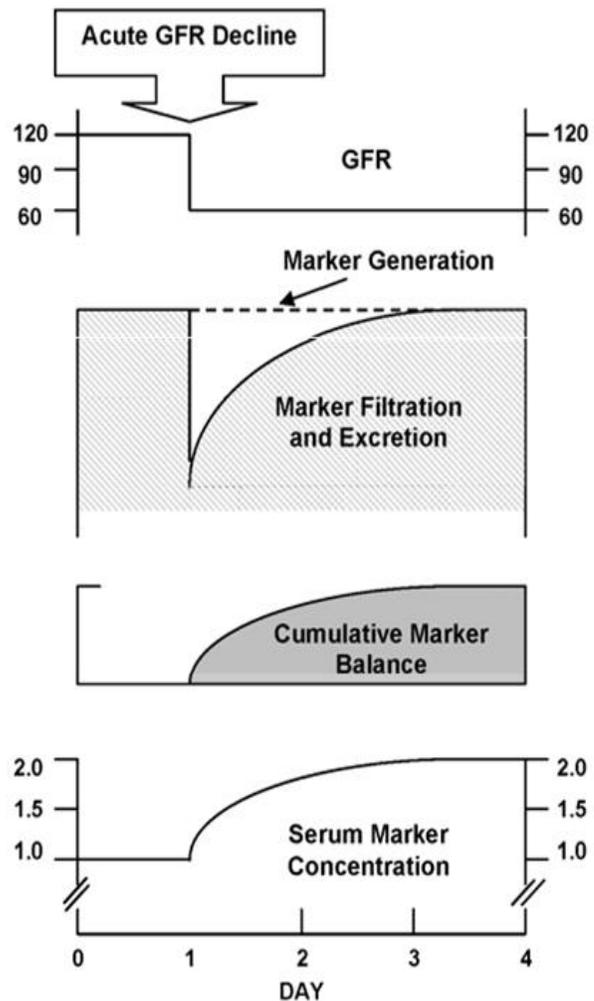
XI congresso nazionale
simeu
ROMA 24-26 MAGGIO 2018





GFR can be expressed as the ratio of the non-GFR determinants (G, TS, and E) to the serum level

$$GFR = (G - TS - E) / S$$



Day	Scr	eGFR
0	1.0	120
1.5	1.6	79
2.0	1.8	69
2.5	1.9	65
3.0	2.0	60

In seguito alla riduzione del GFR, la diminuita filtrazione porta ad aumento del livello sierico della creatinina.

In concomitanza di una riduzione acuta del GFR, la generazione di creatinina è invariata, ma la filtrazione e l'escrezione vengono ridotte → durante questo «nuovo» steady state, il eGFR è inferiore al reale GFR e non attendibile.

- I pazienti con valori di creatinina più elevati potrebbero essere quelli con maggiore massa muscolare, che al contrario è un indice di buona performance.
- La persistenza di valori elevati di azotemia si correla con la mortalità meglio del picco di creatinina.
- Valori elevati di azotemia per lungo tempo sono correlati con un dispendio maggiore di energia per riparare i danni del tubulo renale.

Limiti dell'AKI



XI congresso nazionale
simeu
ROMA 24-26 MAGGIO 2018



- 1) La definizione di AKI si basa sull'aumento di SCr conseguente a una diminuzione del GFR, e, come abbiamo visto, nelle fasi acute non è una stima «affidabile».
- 2) L'AKI non tiene conto del danno al rene ma solo di una variazione dell'eGFR.

Per questi motivi è nato il concetto di AKD:

Acute Kidney Damage

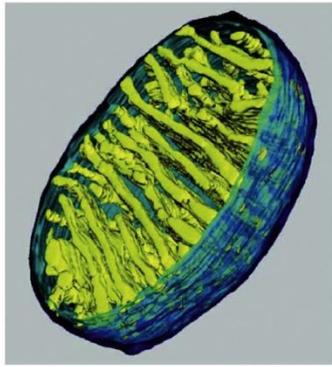


XI congresso nazionale
simeu
ROMA 24-26 MAGGIO 2018

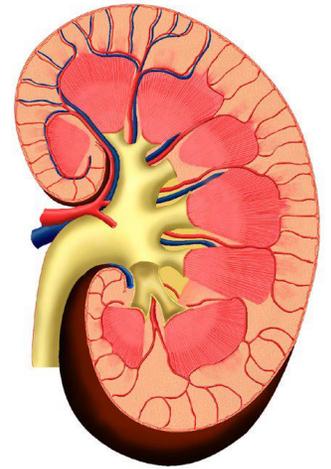




300 nm

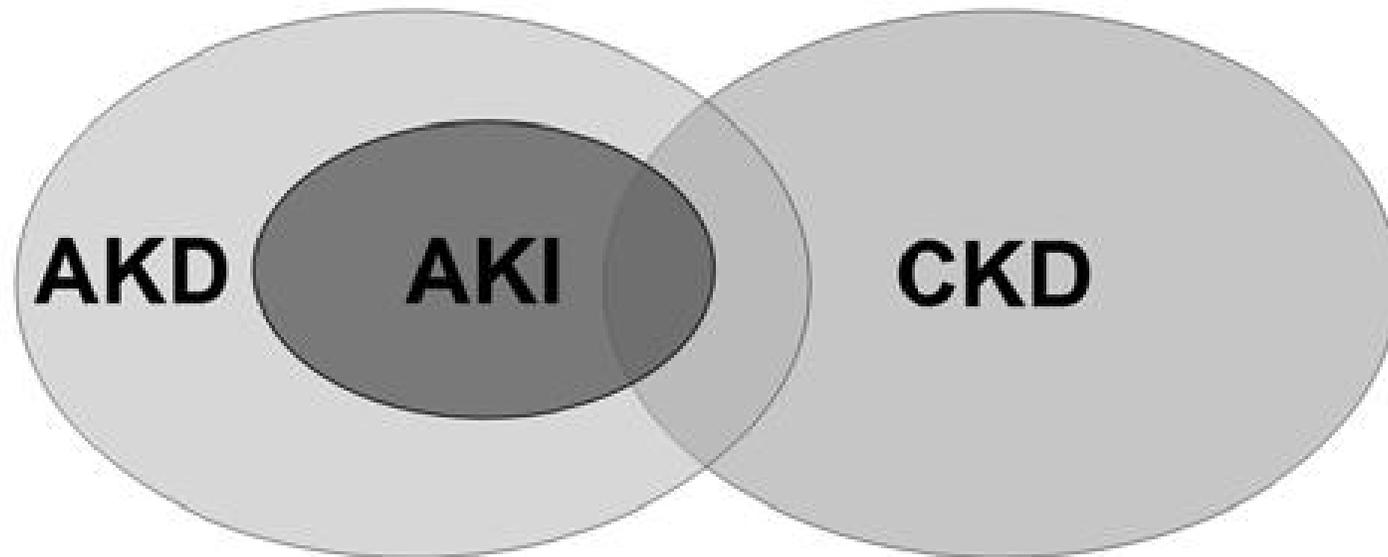


Acute Kidney Damage



XI congresso nazionale
simeu
ROMA 24-26 MAGGIO 2018





In primo luogo, AKI è un sottoinsieme di AKD.
Secondo, AKI e AKD possono verificarsi nei pazienti con CKD.

Table 2. Definitions of AKI, CKD, and AKD

	Functional criteria	Structural criteria
AKI	Increase in SCr by 50% within 7 days, <i>OR</i> Increase in SCr by 0.3 mg/dl (26.5 μmol/l) within 2 days, <i>OR</i> Oliguria	No criteria
CKD	GFR <60 ml/min per 1.73 m ² for >3 months	Kidney damage for >3 months
AKD	AKI, <i>OR</i> GFR <60 ml/min per 1.73 m ² for <3 months, <i>OR</i> Decrease in GFR by ≥35% or increase in SCr by >50% for <3 months	Kidney damage for <3 months
NKD	GFR ≥60 ml/min per 1.73 m ² Stable SCr	No damage

GFR assessed from measured or estimated GFR. Estimated GFR does not reflect measured GFR in AKI as accurately as in CKD. Kidney damage assessed by pathology, urine or blood markers, imaging, and—for CKD—presence of a kidney transplant. NKD indicates no functional or structural criteria according to the definitions for AKI, AKD, or CKD. Clinical judgment is required for individual patient decision-making regarding the extent of evaluation that is necessary to assess kidney function and structure.

AKD, acute kidney diseases and disorders; AKI, acute kidney injury; CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate; NKD, no known kidney disease; SCr, serum creatinine.

Table 5. Integrated approach to interpret measures of kidney function and structure for diagnosis of AKI, AKD, and CKD

Diagnosis	Measures			
	GFR/SCr	Oliguria	Kidney damage	Small kidneys
AKI	X	X	?	
AKD	X		X	
CKD	X	X	X	X

X indicates that the measures can contribute to the diagnosis indicated.

AKD, acute kidney diseases and disorders; AKI, acute kidney injury; CKD, chronic kidney disease.

Table 4. Markers of kidney damage in AKD and CKD

Markers	AKD	CKD
Pathology	X	X
Urinary markers		
RBC/casts	X	X
WBC/casts	X	X
RTE/casts	X	X
Fine and coarse granular casts	X	X
Proteinuria	X	X
Blood markers (tubular syndromes)	X	X
Imaging		
Large kidneys	X	X
Small kidneys	-	X
Size discrepancy	-	X
Hydronephrosis	X	X
Cysts	X	X
Stones	X	X
History of kidney transplantation	-	X

Il danno renale è più comunemente accertato da marcatori urinari e studi di imaging. AKD o CKD possono essere distinte in base alla **durata** dell'anomalia.

Tuttavia, il danno renale non è un criterio per AKI.

Kidney damage is not required for diagnosis of AKI. In the presence of AKI, findings of kidney damage do not indicate a separate diagnosis of AKD.

AKD, acute kidney diseases and disorders; CKD, chronic kidney disease; RBC, red blood cells; RTE, renal tubular epithelial cells; WBC, white blood cells.

Un modello clinico di AKD...

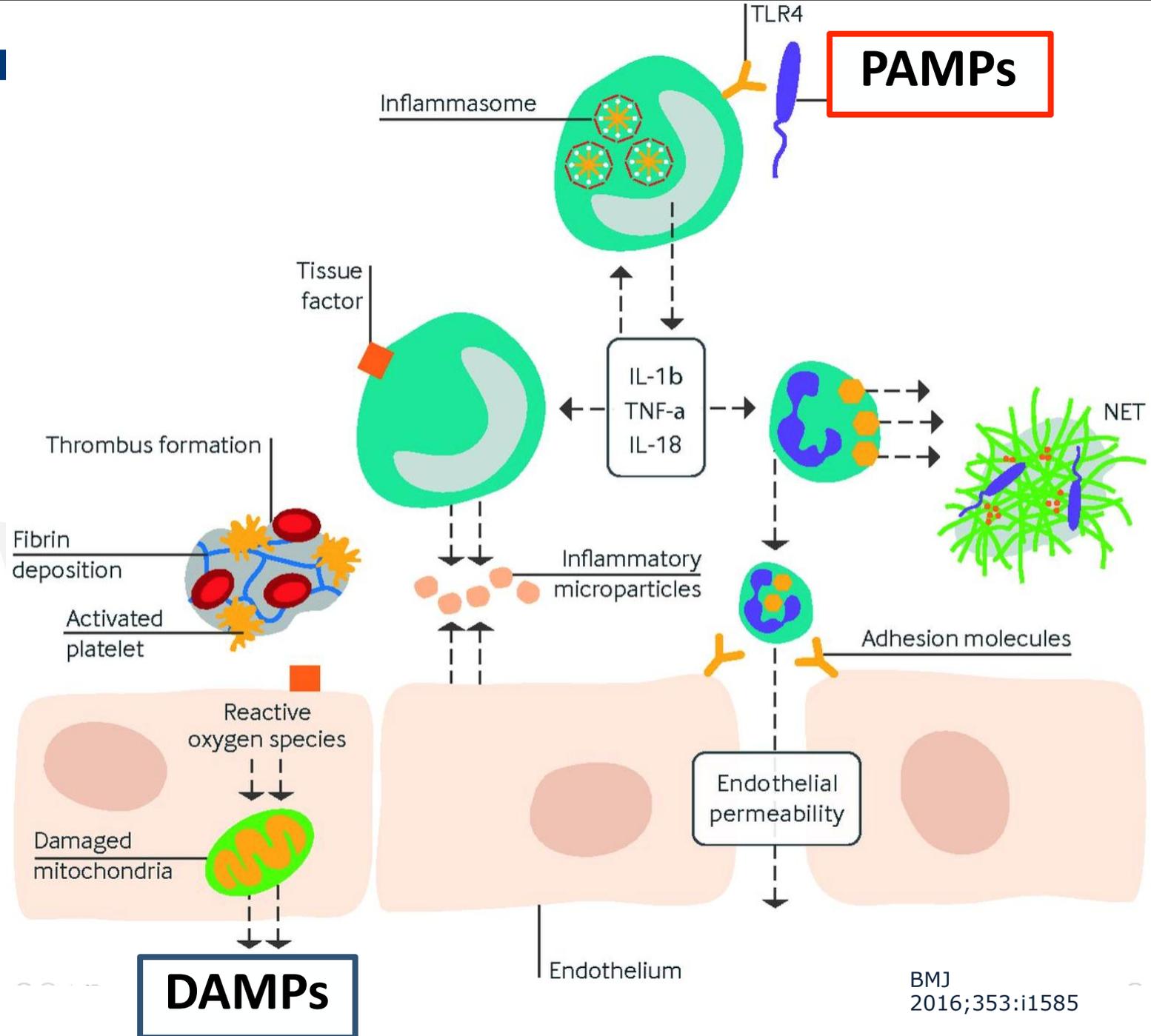
la sepsi



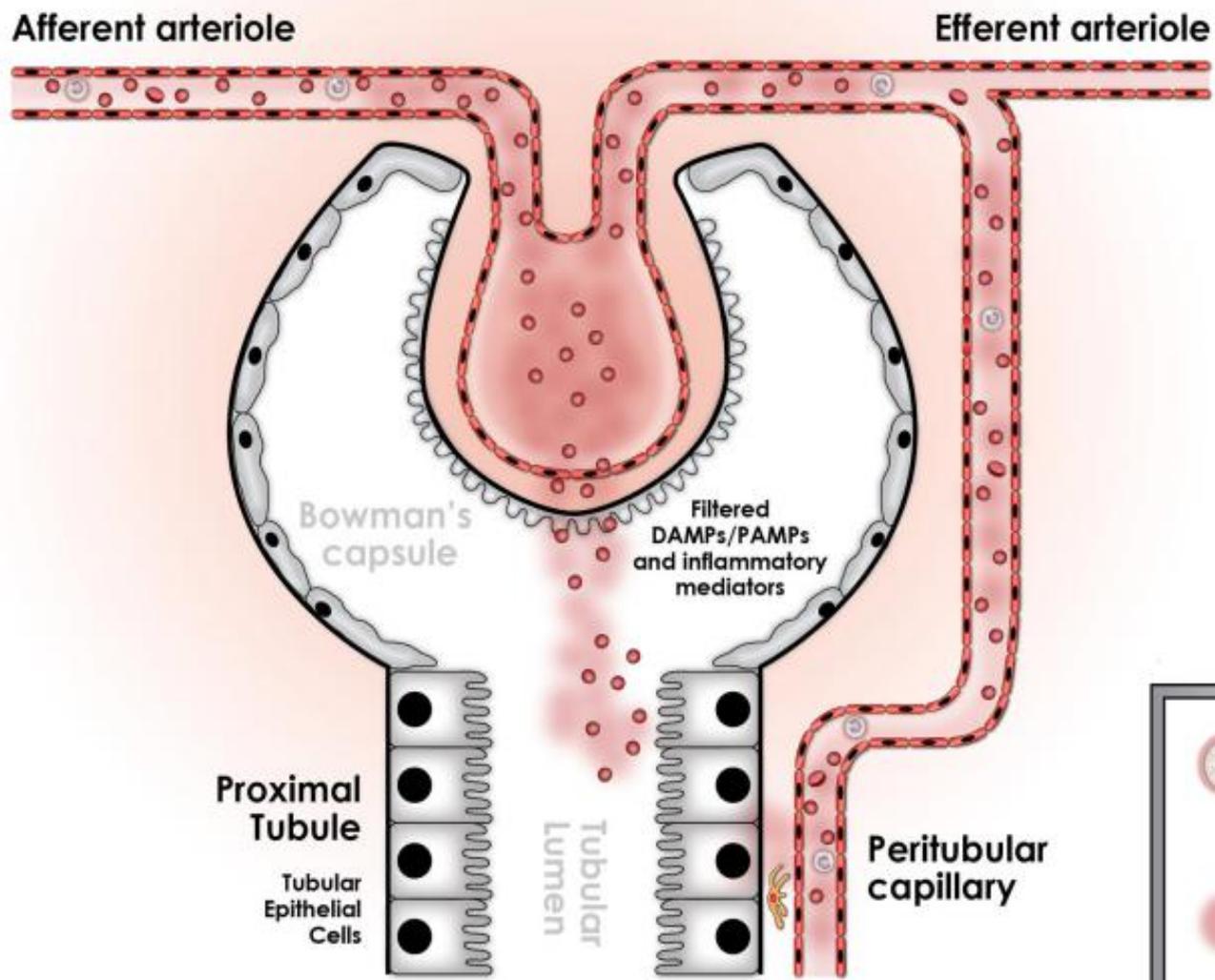
XI congresso nazionale
simeu
ROMA 24-26 MAGGIO 2018



PAMPs



DAMPs



	Activated leukocyte
	DAMPs/PAMPs
	Other inflammatory mediators (i.e. cytokines)
	Dendritic cell

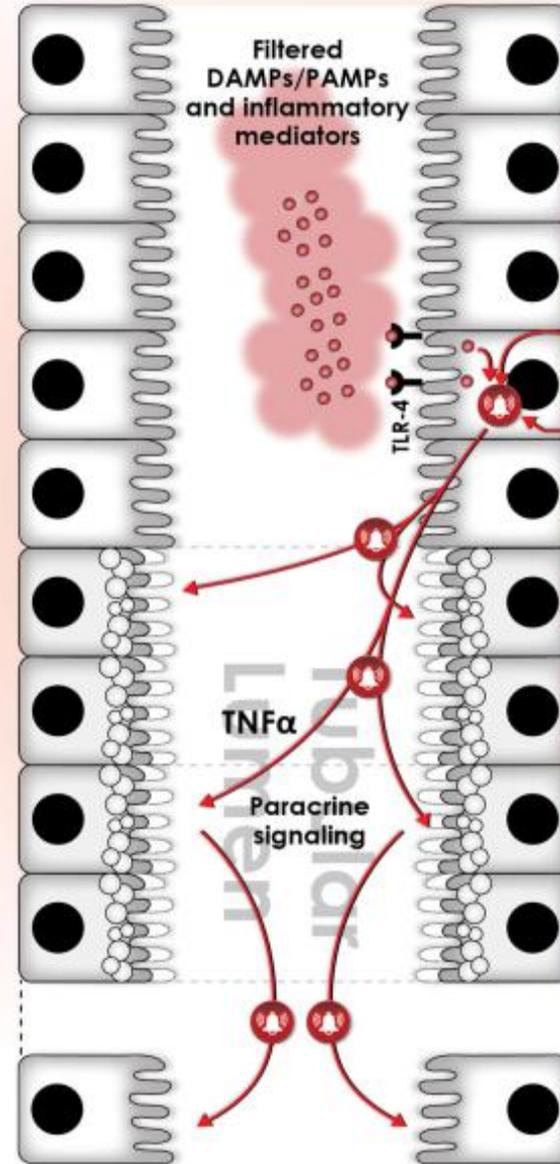
Proximal tubule
Segments

S1

S2

S3

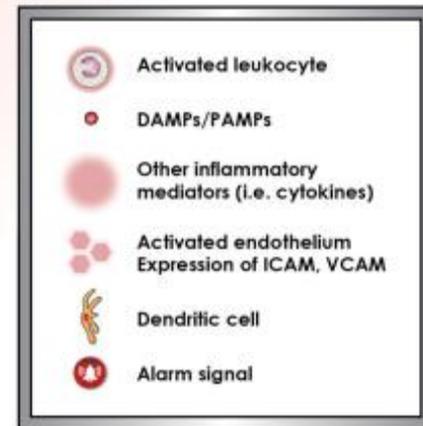
Distal nephron



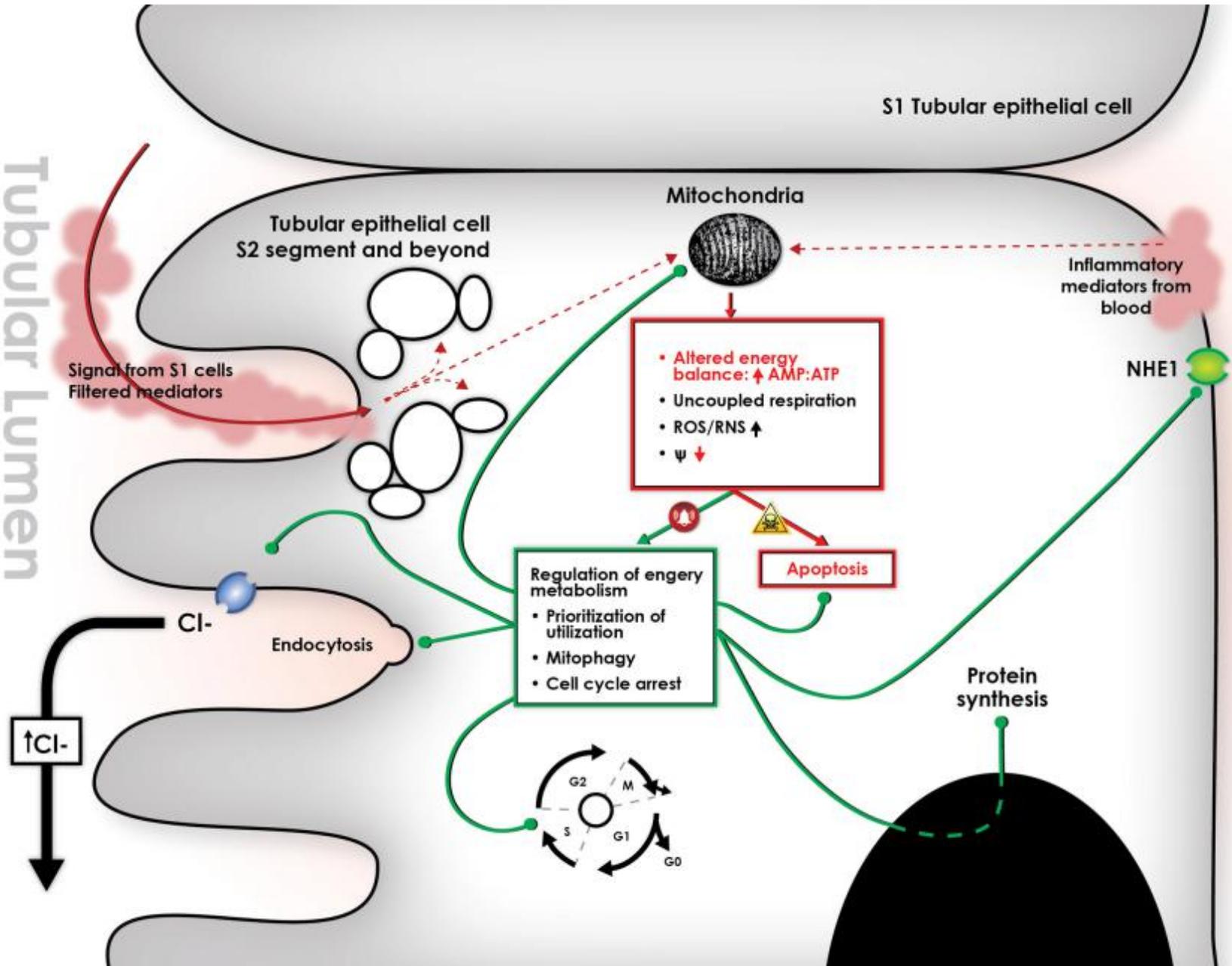
Peritubular capillary
Microcirculatory dysfunction

Sluggish peritubular flow

Increased time of exposure to activated leukocytes + decrease O₂ availability



Tubular Lumen



S1 Tubular epithelial cell

Tubular epithelial cell
S2 segment and beyond

Mitochondria

Inflammatory
mediators from
blood

NHE1

- Altered energy balance: \uparrow AMP:ATP
- Uncoupled respiration
- ROS/RNS \uparrow
- ψ \downarrow

Apoptosis

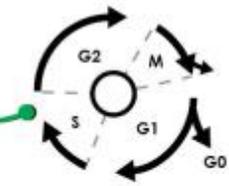
- Regulation of energy metabolism
- Prioritization of utilization
- Mitophagy
- Cell cycle arrest

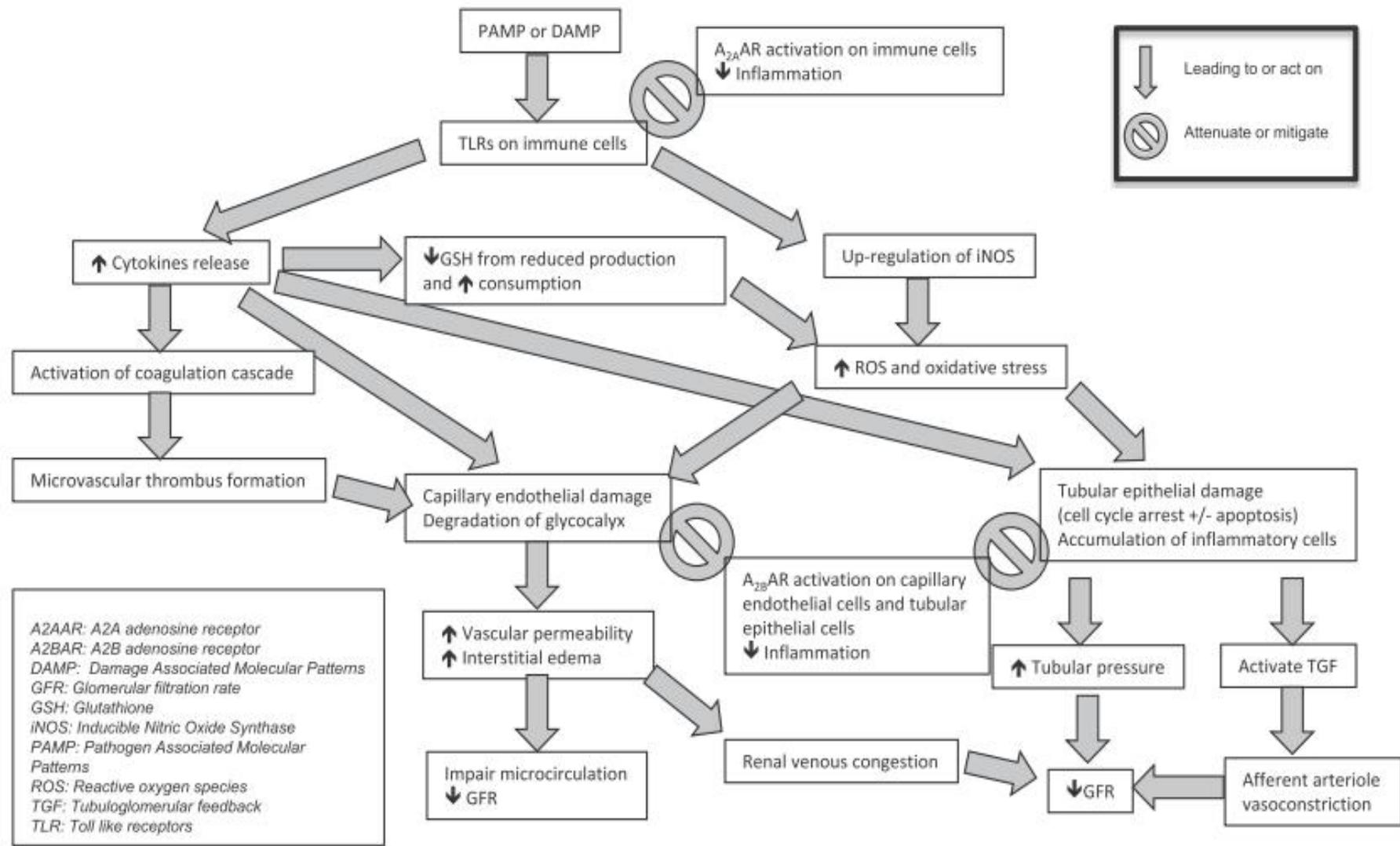
Protein synthesis

Cl^-

Endocytosis

$\uparrow \text{Cl}^-$





Il danno renale



XI congresso nazionale

simeu

ROMA 24-26 MAGGIO 2018

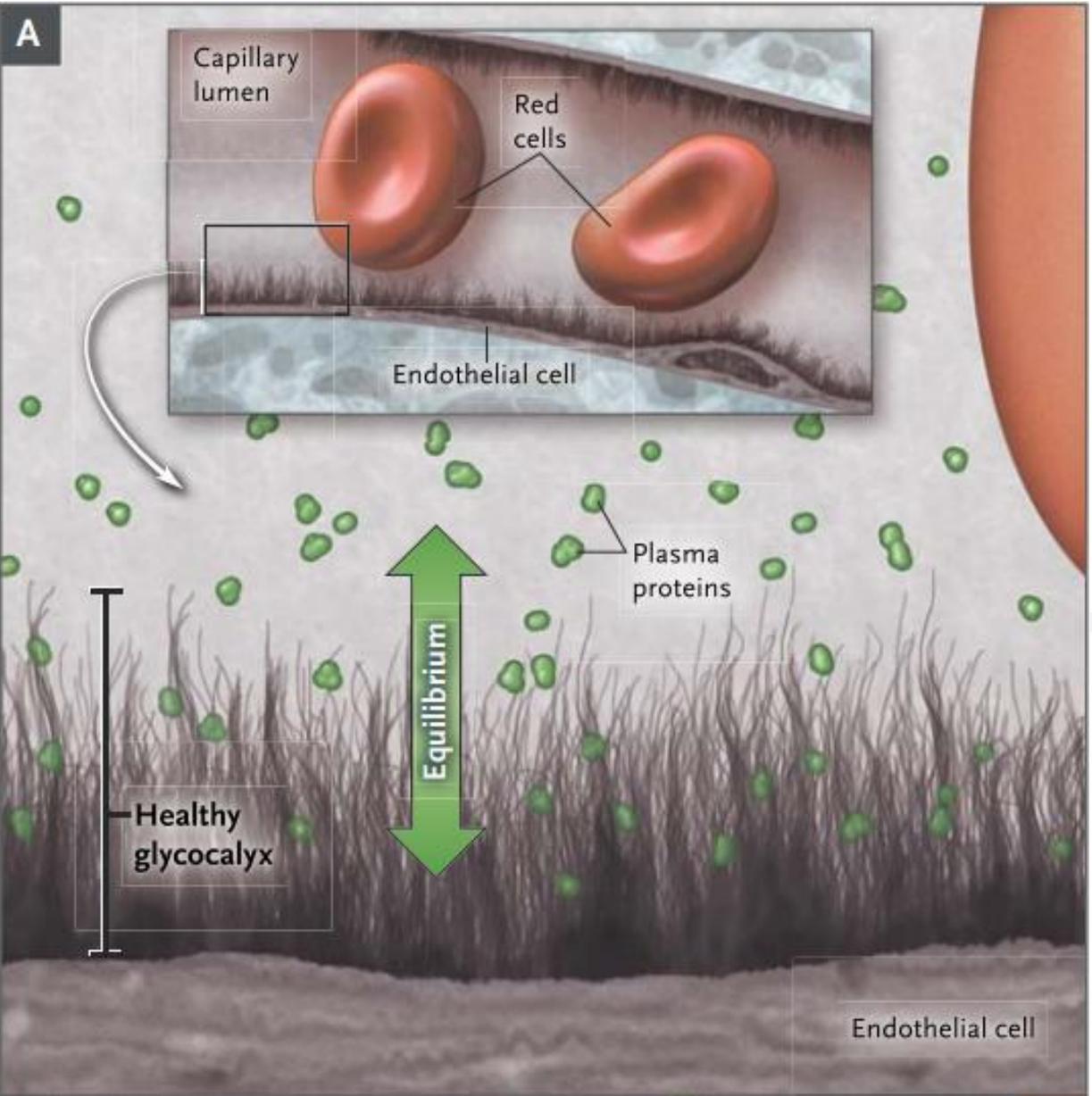


Come si fa a non parlare del Glicocalice?!?



XI congresso nazionale
simeu
ROMA 24-26 MAGGIO 2018

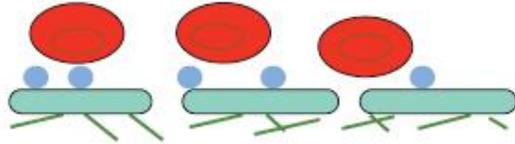




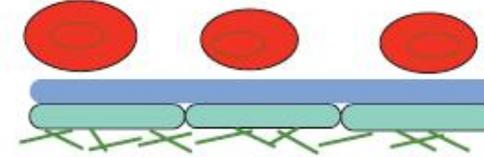
- L'endotelio è protetto contro gli insulti patogeni e endogeni da un "firewall" altamente idratato carico negativamente chiamato glicocalice.
- Diversi gruppi hanno definitivamente dimostrato che il glicocalice endoteliale è gravemente danneggiato in pazienti con diabete, ipercolesterolemia, infiammazione acuta o dopo ischemia/riperfusion.
- Anche la malattia renale cronica (CKD) è associata ad una ridotta integrità del glicocalice e alla successiva disfunzione endoteliale.

- Meccanismi specifici di danno al glicocalice nella CKD rimangono ancora oscuri
- TNF-alfa, iperglicemia e il sovraccarico di sodio sono i maggiori noxa patogeni, causando la rottura del glicocalice probabilmente attraverso l'attivazione delle proteasi.
- Esiste infatti una maggiore attività delle ialuronidasi nel plasma dei pazienti affetti da insufficienza renale cronica.

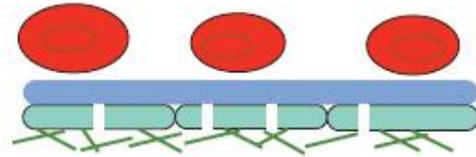
Sinusoidal capillary
(liver, spleen, marrow)



Non-fenestrated capillary
(nervous system, muscle, connective, lung)



Fenestrated capillary
(endocrine, choroid plexus, gut mucosa)



Fenestrated capillary
(glomerular)

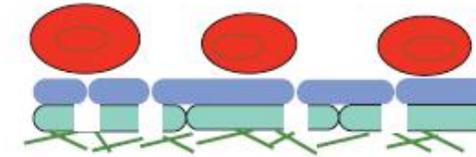


Fig 2 A cartoon illustrating some anatomic differences between four capillary phenotypes.

IL GLICOCALICE NEL RENE

- Il glicocalice nel rene risulta fenestrato, come le cellule endoteliali.
- Se è difficile capire il ruolo del glicocalice nel microcircolo (dove è continuo e l'endotelio non fenestrato) risulta ancora più oscuro il suo ruolo a livello renale.
- Un danno del glicocalice nel rene potrebbe essere ancora più «dannoso» che in altri distretti!

BIOMARKER



XI congresso nazionale
simeu
ROMA 24-26 MAGGIO 2018



Biomarker possono essere rilevati nell'urina o nel sangue e indicano danni strutturali al rene.

Dal punto di vista clinico, sono proposti come diagnostica aggiuntiva alla creatinina sierica e all'output urinario per migliorare la diagnosi precoce, la diagnosi differenziale e la valutazione prognostica dell'AKI.

Il biomarcatore ideale di AKI dovrebbe derivare dal rene danneggiato e riflettere un processo molecolare intimamente connesso alla lesione tissutale.

I Biomarcatori di AKI attualmente proposti sono:

NGAL

KIM-1

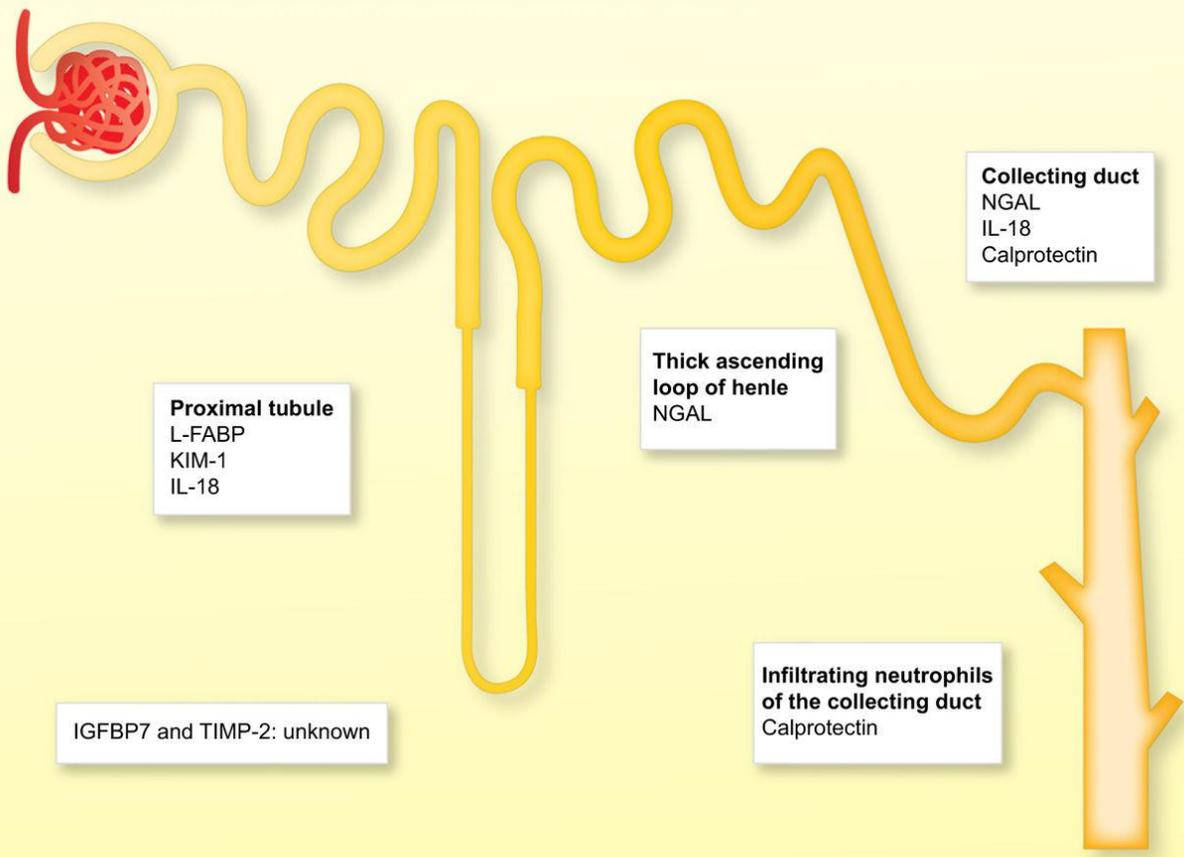
L-FABP

IL-18

IGFBP7

TIMP-2

calprotectina(S100A8 / 9)



Tutti i nuovi biomarcatori hanno in comune il fatto che, una volta aumentati, rimangono elevati per molto tempo. Pertanto sono poco “utili” per stabilire lo stage dell’AKI.

Ad oggi l'espressione di NGAL è il marker più affidabile di AKI e il suo valore dipende dalla gravità della malattia.

*Ci basta sapere se un rene è
danneggiato?*

E come funziona?



XI congresso nazionale
simeu
ROMA 24-26 MAGGIO 2018



I pazienti che sviluppano AKI spesso richiedono una RRT, ma i medici spesso non sono d'accordo sul timing ottimale per l'inizio della RRT.

Quindi, potrebbe essere utile trovare un test per predire la probabilità di progressione verso uno stadio più grave di AKI in modo da ottimizzare e standardizzare l'inizio dell'RRT.

FUROSEMIDE STRESS TEST



XI congresso nazionale
simeu
ROMA 24-26 MAGGIO 2018



La furosemide, il diuretico dell'ansa più utilizzato al mondo, non viene filtrata dal glomerulo; questa caratteristica è stata sfruttata nell'ideare questo nuovo test diagnostico.

Come acido organico, la furosemide è strettamente legata alle proteine del siero e ottiene l'accesso al lume tubulare mediante secrezione attiva attraverso il sistema trasportatore di anioni organici (hOAT) nel tubulo contorto prossimale → una volta nel lume tubulare, la furosemide inibisce il trasporto attivo del cloruro luminale nell'ansa di Henle, prevenendo così il riassorbimento del sodio e determinando natriuresi e aumentando la diuresi.

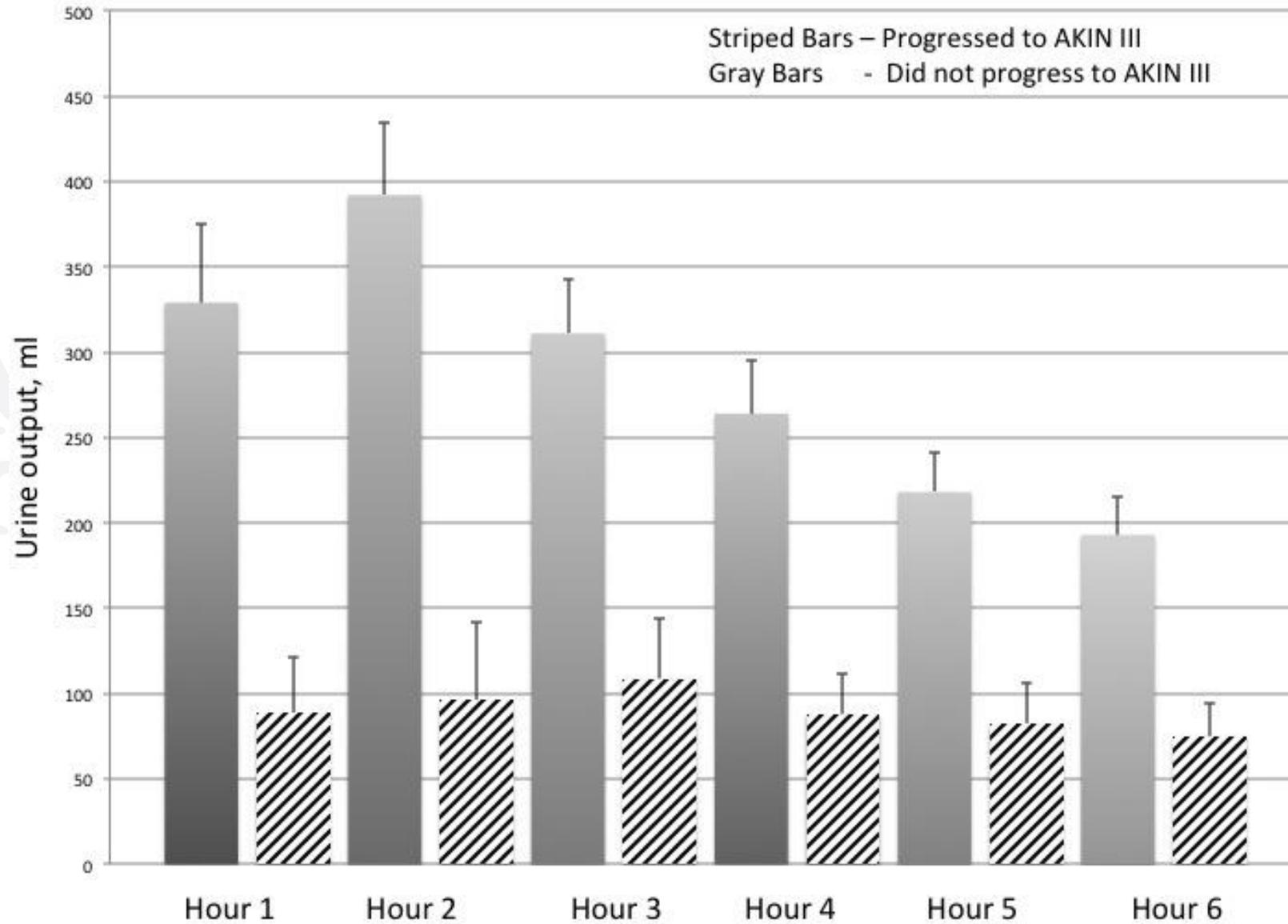
Il FST consiste nel valutare l'output urinario a 2 ore dopo infusione di furosemide ad alte dosi (1 mg/kg di furosemide in pazienti naive o 1,5 mg/kg in quelli che già assumevano furosemide) in pazienti clinicamente euvolemici con AKI precoce.

Il cutoff ideale per predire l'AKI progressiva nelle prime 2 ore è 200 ml (100 ml/ora) con una sensibilità dell'87.1% e una specificità dell'84.1%.

Table 2. AUCs for prediction of progression to AKI stage 3

Biomarker	AUC±SEM	P Value for Biomarker Alone	P Value Compared With FST alone	AUC of Biomarker and FST±SEM	P Value for Biomarker and FST Compared With FST Alone
FST (2-hr UOP)	0.87±0.05	<0.001	NA	NA	NA
Urine NGAL	0.65±0.06	0.04	0.002	0.84±0.05	0.10
Urine IL-18	0.65±0.07	0.04	0.009	0.85±0.05	0.89
Urine KIM-1	0.63±0.06	0.07	0.007	0.86±0.05	0.79
Uromodulin	0.54±0.07	0.54	0.002	0.85±0.05	0.94
Urine IGFBP-7	0.62±0.09	0.20	<0.001	0.88±0.05	0.57
Urine TIMP-2	0.70±0.08	0.03	0.02	0.83±0.06	0.20
Urine IGFBP-7×TIMP-2	0.69±0.08	0.04	0.01	0.90±0.06	0.35
Urine Creatinine	0.48±0.08	0.77	<0.001	0.84±0.06	0.85
Urine ACR	0.56±0.07	0.45	0.002	0.84±0.06	0.32
FeNa	0.51±0.07	0.92	<0.001	0.83±0.06	0.47
Plasma NGAL	0.75±0.08	0.007	0.10	0.86±0.07	0.53

NA, not applicable; ACR, albumin-to-creatinine ratio.



Ispirandosi all'approccio utilizzato nella sindrome coronarica, si è cercato di normare una strategia diagnostica per la stratificazione del rischio nell'AKI.

I pazienti sospetta patologia renale (creatinina e output urinario) possono essere ulteriormente valutati con biomarcatori AKI. Per quei pazienti in cui i biomarcatori confermano l'AKI, la FST potrebbe essere utilizzata per valutare la gravità e la prognosi dell'AKI.

Il FST migliora la stratificazione del rischio nei pazienti con AKI precoce.

TAKE HOME MESSAGE

- La malattia renale acuta è ben più complessa di come la si era immaginata.
- Imparare come funziona il rene potrebbe essere utile per capire i meccanismi fisiopatologici che regolano la risposta degli organi agli stimoli patogeni

E SOPRATTUTTO.....



KEEP
CALM
AND

RESPECT
THE
KIDNEY



XI congresso nazionale
simeu
ROMA 24-26 MAGGIO 2018



*Grazie
dell'Attenzione
e*



XI congresso nazionale
simeu
ROMA 24-26 MAGGIO 2018

