



1

## L'ASSE CARDIO-RENALE

*Luca Di Lullo, Claudio Ronco*



**L**e interazioni ed i meccanismi di feedback coinvolti nell'insufficienza cardiaca e renale sono più complessi di quanto si pensasse in precedenza e sono raggruppati nel termine "asse cardio-renale". Negli ultimi decenni, è sempre stato sottolineato come la disfunzione renale nei pazienti con insufficienza cardiaca sia da ricondurre esclusivamente al basso flusso plasmatico renale conseguente alla riduzione della gittata cardiaca.<sup>1,2</sup>

È stato, al contrario, chiarito come altre vie fisiopatologiche siano coinvolte nella genesi di lesioni renali secondarie ad insufficienza cardiaca (Fig. 1.1).

Nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica, la risposta renale è inizialmente caratterizzata da un basso flusso plasmatico con una frazione di filtrazione glomerulare conservata (GFR) quasi fino al manifestarsi di gravi disfunzioni cardiache a causa di un aumento della pressione idrostatica glomerulare e della resistenza arteriolare afferente.<sup>2</sup>

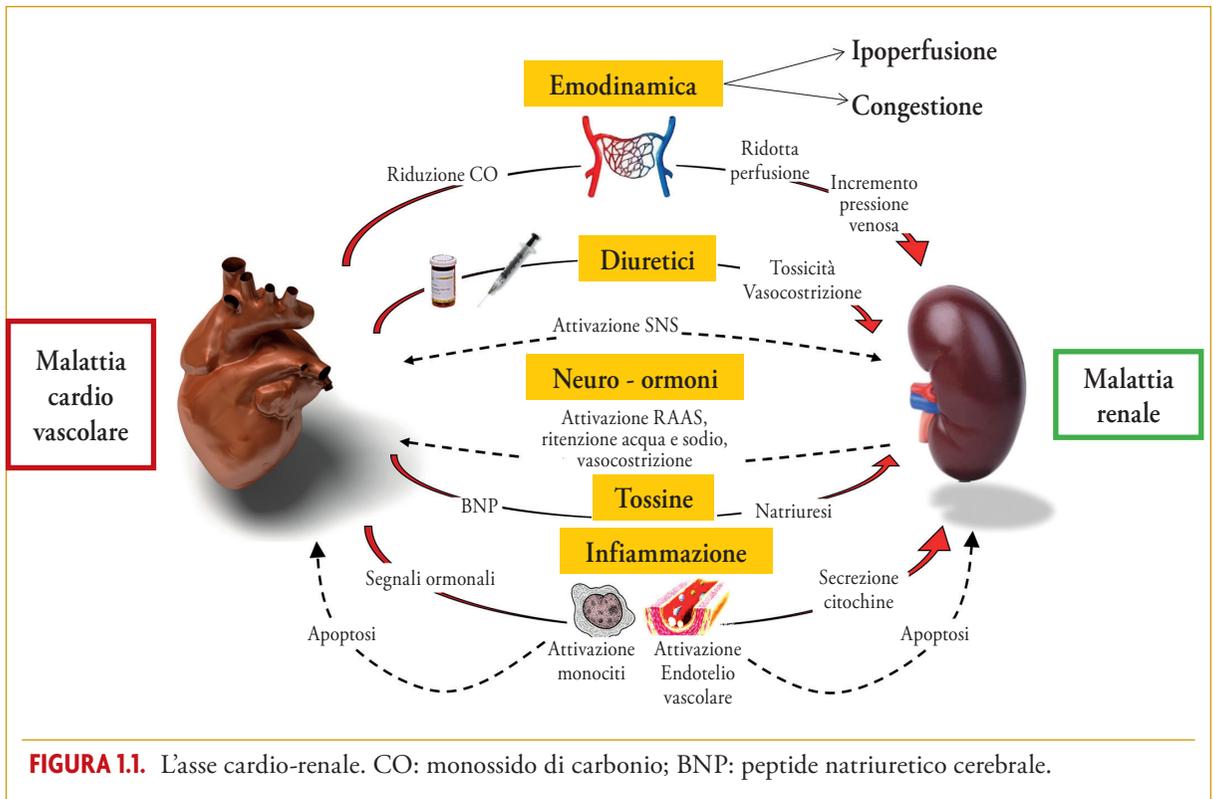
Allo stesso tempo, il riassorbimento di sodio (a livello dell'ansa di Henle) e diversi fattori neuro-ormonali giocano un ruolo cruciale nel mantenimento dell'emodinamica renale; l'attivazione del sistema nervoso simpatico (SNS) e del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) rappresentano i principali fattori ormonali coinvolti e portano al rilascio di arginina vasopressina ed endotelina con conseguente vasocostrizione sistemica, mantenimento del GFR e ritenzione di sodio e acqua.<sup>2</sup>

La successiva attivazione di SNS e RASS rappresenta una risposta compensatoria allo scopo di pre-

servare la gittata cardiaca, la pressione arteriosa e il GFR stesso.<sup>2</sup>

È importante riconoscere come il crosstalk cardio-renale si verifichi, in gran parte, nell'ambito di un setting clinico di predisposizione alla CKD a causa di diversi fattori di rischio quali l'obesità, la sindrome metabolica, la cachessia, il diabete mellito, l'ipertensione arteriosa, la proteinuria, la stessa uremia e l'anemia.

Attualmente stiamo vivendo un problema di pandemia per quanto concerne l'obesità e ci sono diverse malattie croniche, tra cui diabete mellito di tipo 2 (DM), ipertensione arteriosa, apnea ostruttiva del sonno, fibrillazione atriale, insufficienza cardiaca (HF), iperuricemia, e CKD stessa, direttamente o indirettamente correlati ad un eccesso di adiposità. È stato dimostrato come il numero di adipociti nel corpo umano può aumentare di dieci volte in numero e dimensioni. Con un tale drammatico aumento della massa grassa, le citochine e le adipochine sono prodotte in grandi quantità per garantire l'omeostasi di questo organo in espansione. Molte di queste citochine, quali, ad esempio, IL-6 e fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- $\alpha$ ), che sono secreti dagli adipociti, possono portare sia a lesioni renali che cardiache. Pertanto, la produzione di IL-6 da parte degli adipociti addominali nella circolazione portale ed il transito al fegato rappresentano lo stimolo più importante per il rilascio della proteina C reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP) in grado di contribuire alla genesi di un quadro di infiammazione sistemica.<sup>3</sup>



Un aumento della massa di adipociti e del contenuto di acidi grassi porta a depositi di grasso in diversi distretti come quello coronario epicardico direttamente coinvolto in anomalie cardiache facilmente diagnosticabili con l'esame ecocardiografico (ipertrofia e dilatazione ventricolare sinistra con contemporanea alterazione della funzione diastolica); questi risultati suggeriscono che i cambiamenti nel contenuto lipidico all'interno dei cardiomiociti giocano un ruolo in queste fasi patologiche del rimodellamento cardiaco.

Cambiando prospettiva, il coinvolgimento cardiorenale è presente anche in caso di cachessia ovvero di sarcopenia; nel primo caso è probabilmente legato alle citochine prodotte in seguito ad un diffuso stato infiammatorio cronico. Come vedremo nella sezione dedicata alla fisiopatologia della sindrome cardiorenale di tipo 1, l'attivazione neuro-ormonale stessa contribuisce alla fisiopatologia della cachessia che va ad incidere sia sulla funzione cardiaca che su quella renale. Nei pazienti con cachessia cardiaca, l'attivazione sostenuta del sistema immunitario e neuroendocrino, lo stress ossidativo dei tessuti e l'aumento della resistenza vascolare renale possono

aumentare e, quindi, compromettere la perfusione renale e l'utilizzo di ossigeno a livello tissutale, portando ad un peggioramento della funzione renale (*worsening renal function*, WRF). Allo stesso modo, nella cachessia di origine renale, l'aumento dei livelli di citochine pro - infiammatorie può causare disfunzione endoteliale, progressiva disfunzione sistolica ventricolare sinistra, e la morte (per apoptosi) dei miocardiociti, con conseguente aumento della fibrosi miocardica sostenuta anche da elevati livelli plasmatici di galectina-3.<sup>3</sup>

L'ipertensione e il diabete mellito di tipo 2 rappresentano i principali fattori di rischio di sviluppo di CKD nei paesi occidentali. La mancanza di controllo della pressione sanguigna è direttamente correlata alla perdita accelerata di nefroni e alla riduzione della frazione di filtrazione glomerulare (GFR).<sup>4</sup> Il diabete, attraverso molti meccanismi, contribuisce alla disfunzione glomerulare accelerando la progressione verso la CKD e la malattia renale cronica terminale (ESRD, *end-stage renal disease*).<sup>4</sup>

La proteinuria rappresenta un altro fattore di rischio per l'evoluzione verso un quadro di sindrome cardio-renale. Lesioni endoteliali, mesangiali e po-

docitarie sono frequenti nei pazienti ipertesi e diabetici; il rilascio di albumina nello spazio del Bowman determina un aumento del carico di lavoro per le cellule tubulari prossimali che possono andare incontro ad apoptosi con ulteriore perdita di massa nefronica e progressione della malattia renale stessa. L'albuminuria si configura, inoltre, come fattore predittivo di sviluppo di insufficienza cardiaca (HF) nella popolazione generale, soprattutto in quei pazienti con HF stabile; inoltre, la microalbuminuria è, a sua volta, un marker di rischio per la disfunzione cardiovascolare (CVD) e per la progressione della CKD.<sup>4</sup>

L'uremia stessa può avere un impatto diretto sulla disfunzione dei cardiomiociti a causa di uno spostamento anomalo del calcio nel citosol che comporta la perdita delle capacità contrattili delle cellule miocardiche. L'uremia può anche contribuire alla perdita di miociti scheletrici e cardiaci contribuendo alla fibrosi e al rimodellamento cardiaco, sfavorevole, post infarto del miocardio. A testimonianza di ciò, dopo trapianto renale si assiste al miglioramento della funzione sistolica del ventricolo sinistro, alla riduzione della massa ventricolare sinistra ed alla riduzione delle dimensioni stesse del ventricolo sinistro. La stessa iperuricemia si configura come fattore di rischio cardiovascolare in quanto strettamente connessa ai processi di aterosclerosi accelerata e a rischio di morte per cause cardiovascolari. La riduzione dei livelli di acido urico può influenzare il decorso della CKD e la storia naturale delle malattie cardiovascolari.<sup>5</sup>

Un quadro di anemia è abbastanza comune in corso di scompenso cardiaco ed è associato ad un aumento della mortalità, della morbilità e del peggioramento della funzione renale; è probabilmente legata all'emodiluizione, alla compromissione del trasporto del ferro, all'infiammazione, alla carenza di eritropoietina indotta da citochine e alla resistenza tissutale alla stessa, alla malnutrizione, alla cachessia ed alla carenza di vitamine. La presenza contemporanea di anemia, HF e CKD è stata anche denominata sindrome anemica cardiorenale. Tuttavia, la presenza di anemia è spesso una conseguenza della sindrome cardiorenale e può contribuire al peggioramento della funzione renale e cardiaca in quanto le vie neuro-ormonali e infiammatorie in-

fluenzano direttamente la produzione endogena di eritropoietina e la resistenza a livello di midollo osseo. Elevati livelli di epcidina-25 potrebbero essere responsabile della resistenza all'eritropoietina, mentre livelli aumentati di citochine pro-infiammatorie potrebbero essere in grado di agire negativamente sull'utilizzo di ferro aumentando la produzione di epcidina-25 dal fegato, la quale blocca il recettore della ferroportina e compromette l'assorbimento del ferro gastrointestinale ed il rilascio di ferro da macrofagi ed epatociti.<sup>6</sup> Tutti i fattori predisponenti sopra discussi portano al rimodellamento cardiaco e renale con sclerosi e fibrosi come passo finale. Qualsiasi risposta a danni acuti e cronici può coinvolgere le cellule immunitarie e l'attivazione di fibroblasti e miofibroblasti residenti con deposito di procollagene nella matrice extracellulare, procollagene che risulta essere irreversibilmente legato al collagene in grado di favorire i processi fibrotici a carico di rene e cuore.

Come è, quindi, facilmente intuibile, sono diversi gli aspetti fisiopatologici e clinici che legano in maniera biunivoca cuore e rene; sarà poi compito della successiva sezione dedicata alla sindrome cardiorenale delucidarli in maniera più distinta e approfondita.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ronco C. The Cardiorenal Syndrome: Basis and Common Ground for a Multidisciplinary Patient-Oriented Therapy. *Cardiorenal Med* 2011;1:3-4.
2. Hillege HL, Girbes ARJ, de Kam PJ, *et al.* Renal Function, Neurohormonal Activation, and Survival in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation* 2000;102:203-10.
3. Agrawal V, Krause KR, Chengelis DL, *et al.* Relation between degree of weight loss after bariatric surgery and reduction in albuminuria and C-reactive protein. *Surg Obes Relat Dis* 2009;5:20-6.
4. Hart PD, Bakris GL. Hypertensive nephropathy: prevention and treatment recommendations. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:2675-86.
5. Ruilope LM, Garcia-Puig J. Hyperuricemia and renal function. *Curr Hypertens Rep* 2001;3:197-202.
6. Kato A. Increased hepcidin-25 and erythropoietin responsiveness in patients with cardio-renal anemia syndrome. *Future Cardiol* 2010;6:769-71.

# EPIDEMIOLOGIA DELLA MALATTIA CARDIO-RENALE

Vincenzo Barbera, Eligio Boccia, Roberto Palumbo



## Epidemiologia delle cardiomiopatie

Le malattie cardiovascolari (CVD) generano immensi oneri sanitari ed economici in tutto il mondo. I dati del *National Health and Nutritional Examination Survey* (NHANES) 2013-2016<sup>1</sup> evidenziano come nella popolazione adulta (età ≥20 anni) la prevalenza complessiva di CVD [CVD = malattia coronarica (CHD) + scompenso cardiaco (HF) + ipertensione arteriosa (AH) + stroke] ammonti a circa il 48% (121,5 milioni nel 2016) (Tab. 2.I), aumentando progressivamente con l'età in entrambi i sessi (Fig. 2.1). Se dall'insieme delle CVD si esclude l'AH, tale prevalenza scende drasticamente al 9% (24,3 milioni nel 2016) (Tab. 2.I).

La mortalità dovuta a malattie cardiache e cardiovascolari è andata gradualmente crescendo dagli inizi del 1900 fino agli anni '80 e si è ridotta dal 2010.

La CHD è la principale responsabile di morte cardiaca (Fig. 2.2) (43,2% dei casi, corrispondenti a più di 360.000 decessi negli USA nel 2016), seguita dal-

lo stroke (16,9%, circa 150.000 decessi negli USA nel 2016), dall'AH (9,8%, circa 82.000 decessi negli USA nel 2016), dall'HF (9,3%, circa 78.000 decessi negli USA nel 2016), dalle arteriopatie (3,0%, circa 25.000 decessi negli USA nel 2016) e da una miscellanea di altre CVD (tromboembolismo venoso, ipertensione polmonare, malattie dell'aorta e dei grossi vasi: 17,7%, corrispondenti a circa 147.500 decessi negli USA nel 2016).

Il tasso di mortalità per CVD corretto per età si è tuttavia ridotto nel decennio 2000-2016, da 269,6 a 219,4 per 100.000 abitanti, corrispondente a una riduzione complessiva del 18,6%.

## Scompenso cardiaco

Si stima che circa 6,2 milioni di adulti negli Stati Uniti siano affetti da scompenso cardiaco (HF). Tale proporzione è significativamente aumentata rispetto ai 5,7 milioni riportati dal NHANES 2009-2012. Le proiezioni sembrano altresì indicare che la

**TAB. 2.I. Prevalenza e mortalità delle CVD (NHANES 2013-2016). Costi riferiti ai dati NHANES 2014-2015.**

| Popolazione          | Prevalenza (Età ≥20 Anni) | Prevalenza (Età ≥20 Anni)* | Mortalità (tutte le età) | Costi            |
|----------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------|------------------|
| Maschile + Femminile | 121.500.000 (48%)         | 24.300.000 (9,0%)          | 840.678                  | \$ 352.2 bilioni |
| Maschile             | 61.500.000 (51,2%)        | 12.300.000 (9,6%)          | 428.434 (51%)            | \$ 224.7 bilioni |
| Femminile            | 60.000.000 (44,7%)        | 12.000.000 (8,4%)          | 412.244 (49%)            | \$ 126.5 bilioni |

CVD: malattie cardiovascolari; NHANES: *National Health and Nutritional Examination Survey*; \* prevalenza dopo esclusione dei dati relativi all'ipertensione arteriosa.

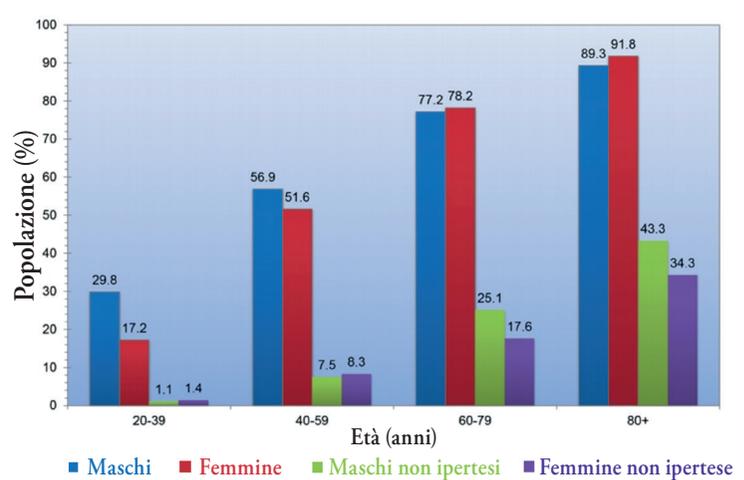
prevalenza di HF raggiungerà il 46% nel 2030: in termini assoluti questo vuol dire che si avrà una popolazione di circa 8 milioni di individui con HF, con una percentuale che passerà dal 2,42% del 2012 al 2,97% nel 2030.<sup>2</sup>

Nella popolazione di età superiore ai 65 anni l'incidenza di HF è di circa 21 casi per 1000 individui,<sup>3</sup> con trend in crescita. Quest'ultimo dato, unitamente alla migliorata sopravvivenza, rende ragione dell'aumentata prevalenza di HF nella popolazione anziana, soprattutto in quella maschile.<sup>4</sup> I dati epidemiologici contenuti nello studio Olmsted County, MN, USA, indicano che l'incidenza di HF corretta per età e sesso è passata dai 315,8/100.000 abitanti del 2000 ai 219,3/100.000 abitanti del 2010, con un tasso di riduzione maggiore per lo scompenso cardiaco con ridotta frazione di eiezione (EF) (-45,1%; CI: da -33% a -55%) rispetto a quello con EF conservata (-27,9%; CI: da -12,9% a -40,3%).<sup>5</sup>

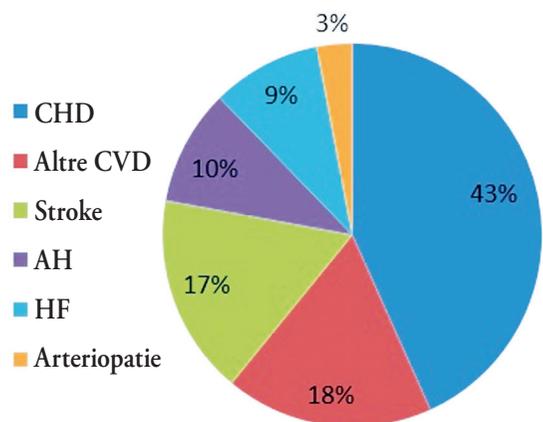
Un'apprezzabile proporzione dei casi di HF riscontrabili nella popolazione adulta è imputabile ai fattori di rischio tradizionali: di questi almeno uno risulta presente in oltre un terzo degli individui. L'analisi dei dati riportati nello studio Olmsted County, MN, USA, indica che CHD, AH, diabete mellito, obesità e fumo sono responsabili di circa il 52% dei nuovi casi di HF.

Questi fattori di rischio sembrano differire nel gruppo con EF conservata rispetto a quelli con EF ridotta, nel senso che i primi presentano solitamente un'età più avanzata, sono perlopiù di sesso femminile ed hanno una maggior prevalenza d'ipertensione arteriosa, obesità e anemia rispetto ai secondi.<sup>7</sup>

Anche le abitudini alimentari e lo stile di vita influenzano il rischio di HF. Tra i 20.900 medici di sesso maschile arruolati nel *Physicians' Health Study* il rischio di HF era più elevato in quelli con AH, mentre un corretto stile di vita (peso corporeo ideale, astensione tabagica, PA normale, moderata assunzione di alcolici, consumo di cereali a colazione e di abbondanti razioni di frutta e verdura) era associato con un più basso rischio di HF.<sup>8</sup>



**FIGURA 2.1.** Prevalenza delle malattie cardiovascolari nella popolazione adulta ( $\geq 20$  anni) con e senza ipertensione arteriosa, distinte per età e sesso (dati NHANES 2013-2016). I dati elencati comprendono la malattia coronarica, lo scompenso cardiaco e lo stroke in soggetti con e senza ipertensione arteriosa. Dati: *National Center for Health Statistics and National Heart, Lung and Blood Institute*.



**FIGURA 2.2.** Distribuzione percentuale della mortalità per malattie cardiovascolari negli Stati Uniti nell'anno 2016 (dati: *National Heart, Lung and Blood Institute from National Center for Health Statistics reports and data sets*, 2016). Il totale non raggiunge il 100% per via degli arrotondamenti.

Oltre a quelli citati, sono stati altresì identificati numerosi fattori di rischio non tradizionali.

Elevate concentrazioni sieriche di gamma-glutamyl-transferasi e valori di ematocrito al di sopra della norma si associano a un aumentato rischio di HF,<sup>9-11</sup>



così come l'aumento della produzione di resistina (ormone prodotto dai macrofagi in risposta all'accumulo di tessuto adiposo),<sup>12</sup> quest'ultima in maniera indipendente dalla presenza di CHD, obesità, insulino-resistenza e infiammazione.

Anche taluni reattanti della fase acuta, quali l'interleuchina-6 e il TNF- $\alpha$ , i livelli di albuminemia e l'esposizione al fumo passivo sembrano essere fattori di rischio aggiuntivi per l'insorgenza di HF. Le concentrazioni plasmatiche di pro-BNP N-terminale e il calcolo dell'indice di massa del ventricolo sinistro (*LV mass*), determinato con metodica RM, forniscono ulteriori informazioni prognostiche circa l'insorgenza di HF sintomatico. I parametri di funzione sistolica e diastolica del LV, valutati con metodica ecocardiografica, rappresentano importanti precursori di un eventuale HF clinico.

Nel *Framingham Heart Study* la prevalenza di disfunzione sistolica asintomatica del VS era del 5% *vs* il 36% di quella diastolica: tali rilievi erano associati con un aumento del rischio di HF.

Anche alterazioni rilevabili di altri organi ed apparati (incremento della creatininemia, riduzione del volume di riserva espiratoria e anemia) sono in grado di determinare un aumento dell'incidenza di HF.

La spesa sanitaria per la terapia dello scompenso cardiaco è in continua crescita. Nel 2012 i costi totali per il trattamento dell'HF sono stati stimati in circa 30,7 bilioni di dollari, dei quali circa due terzi attribuibili a spese mediche dirette. Si valuta che nel 2030 tali costi aumenteranno di circa il 127%, raggiungendo i 69,8 bilioni di dollari, cifra corrispondente a circa 244 dollari per ogni cittadino americano adulto.

### Sindrome coronarica acuta e cronica

L'infarto del miocardio (MI) rappresenta la causa più frequente di mortalità e morbilità nei paesi occidentali. Negli USA la prevalenza della sindrome coronarica (CHD) si aggira intorno al 6,7% della popolazione adulta (18,2 milioni di soggetti), con una netta prevalenza nel sesso maschile in qualsiasi età della vita (maschi *vs* femmine: 7,4% *vs* 62%) (NHANES 2013-2016).

La prevalenza complessiva di infarto del miocardio (MI) è del 4% nella popolazione adulta (maschi: 4%; femmine: 2,3%); quella di angina 3,6%.

Secondo le valutazioni dell'*American Heart Association* (AHA) si calcola che ogni 40 secondi si ha l'insorgenza di un nuovo episodio di MI.

I dati dell'*Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) raccolti nel periodo 2005-2014 hanno consentito di prevedere nell'anno 2019 720.000 nuovi eventi coronarici (= prima ospedalizzazione per MI o morte per CHD) e 350.000 recidive.

L'incidenza annua stimata di MI è di 805.000 eventi, di cui 605.000 clinicamente manifesti e 170.000 asintomatici. L'età media all'esordio è di 65,6 anni per i maschi e 72 anni per le femmine. Nel 2014, ultimo dato di mortalità reso disponibile dall'ISTAT, in Italia si sono verificati 69.653 decessi attribuibili a malattie ischemiche del cuore (35.714 negli uomini e 33.939 nelle donne). L'analisi dei tassi di mortalità standardizzati per uomini e donne per l'anno 2013, suddivisi per le singole regioni e per CHD, mostra che la mortalità per quest'ultima appare trascurabile fino ai 40 anni, emerge fra 40 e 50 anni, aumentando successivamente in maniera esponenziale con l'avanzare dell'età. Nelle donne si manifesta circa 10 anni dopo, a partire dai 60 anni, e cresce rapidamente dopo i 70 anni.

Nel 2015 i tassi di ospedalizzazione (numero di dimissioni ospedaliere per diagnosi principale su popolazione residente per 100.000 in regime di ricovero ordinario) sono risultati negli uomini più del doppio rispetto a quelli per le donne, sia per quello che riguarda l'infarto acuto del miocardio (374,5 ricoveri per 100.000 uomini *vs* 148,8 ricoveri per 100.000 donne) che per le altre forme CHD (509,4 ricoveri per 100.000 uomini *vs* 194,4 ricoveri per 100.000 donne).

I principali fattori di rischio intermedi nella popolazione italiana sono rappresentati dall'AH, dall'ipercolesterolemia, dal diabete mellito e dall'obesità, molto diffuse sin dalla giovane età.

Negli USA, MI (12,1 bilioni di dollari) e CHD (9,0 bilioni di dollari) occupano, rispettivamente, il primo ed il secondo posto fra le 10 patologie con i costi maggiori. Si stima che tra il 2015 e il 2030 la spesa sanitaria per la CHD raddoppierà.

### Malattie valvolari cardiache

Gli studi epidemiologici riguardanti le malattie valvolari cardiache (VHD) presentano notevoli difficoltà, legate soprattutto alle modalità diagnostiche.

**TAB. 2.II. Principali caratteristiche delle valvulopatie sinistre (da Euro Heart Survey\*\*\*).**

| Valvulopatia                        | Stenosi aortica<br>N. = 1,197 | Insufficienza aortica<br>N. = 369 | Stenosi mitralica<br>N. = 336 | Insufficienza mitralica<br>N. = 877 |
|-------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Caratteristiche demografiche</b> |                               |                                   |                               |                                     |
| Età media (anni)                    | 69±12                         | 58±16                             | 58±13                         | 65±14                               |
| Età >70 anni (%)                    | 56                            | 25                                | 18                            | 44                                  |
| Maschi (%)                          | 57                            | 74                                | 19                            | 52                                  |
| <b>Eziologia</b>                    |                               |                                   |                               |                                     |
| Degenerativa (%)                    | 81,9                          | 50,3                              | 12,5                          | 61,3                                |
| Reumatica (%)                       | 11,2                          | 15,2                              | 85,4                          | 14,2                                |
| Endocardite (%)                     | 0,8                           | 7,5                               | 0,6                           | 3,5                                 |
| Infiammatoria (%)                   | 0,1                           | 4,1                               | 0                             | 0,8                                 |
| Congenita (%)                       | 5,4                           | 15,2                              | 0,6                           | 4,8                                 |
| Ischemica (%)                       | 0                             | 0                                 | 0                             | 7,3                                 |
| Altre (%)                           | 0,6                           | 7,7                               | 0,9                           | 8,1                                 |

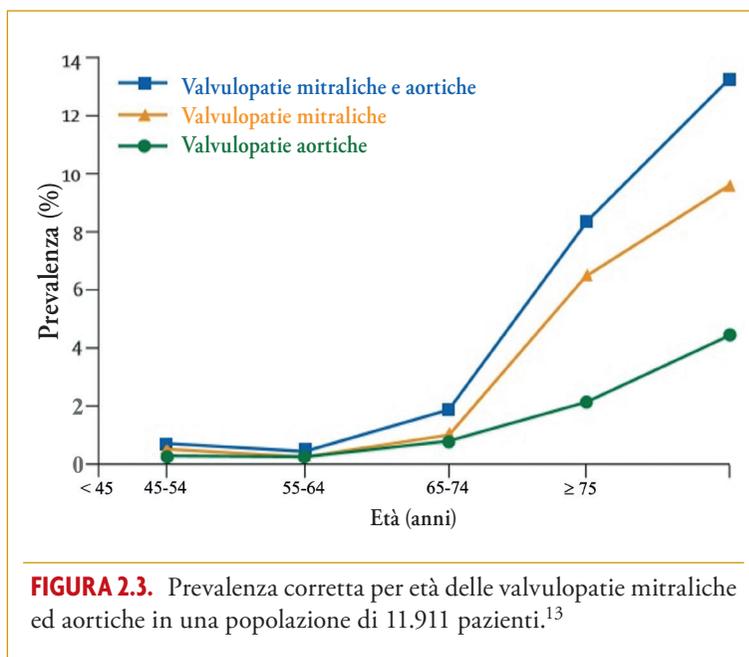
\* Iung B, *et al.* A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003;24:1231-43; \*\* Iung B, *et al.* Valvular heart disease in the community: a European experience. *Curr Probl Cardiol* 2007;32:609-61.

Infatti, tali condizioni non possono essere evidenziate unicamente sulla base dei reperti clinici, in quanto la sintomatologia ad esse riconducibile compare solo negli stadi avanzati di malattia. D'altra parte i registri cardiocirurgici, comprendenti il più gran numero di pazienti, tendono ad escludere quelli con VHD<sub>s</sub> che non necessitano di correzione chirurgica e coloro i quali non vengono sottoposti ad intervento operatorio in conseguenza di un rischio chirurgico particolarmente elevato.

Pertanto, la corretta valutazione della prevalenza VHD<sub>s</sub> richiede la sistematica esecuzione di un'indagine eco-cardio-color-Doppler nel campione rappresentativo della popolazione, con conseguenti ricadute pratiche sulla domanda/offerta dell'esame.

Inoltre, non esiste una definizione univoca di malattia valvolare, poiché la rilevanza clinica di tale condizione dipende assai più dal grado di disfunzione valvolare che dalla compromissione anatomica.

In conseguenza di ciò l'analisi dei dati epidemiologici deve tenere in debita considerazione la severità della condizione clinica. L'eziologia delle diver-



**FIGURA 2.3.** Prevalenza corretta per età delle valvulopatie mitraliche ed aortiche in una popolazione di 11.911 pazienti.<sup>13</sup>

se VHD<sub>s</sub> infatti differisce nei paesi industrializzati (Tab. 2.II) rispetto a quelli in via di sviluppo, il che determina marcate differenze nella prevalenza (Fig. 2.3), distribuzione e caratteristiche dei pazienti.

Attualmente vi è un unico ampio studio epidemiologico condotto utilizzando in modo sistematico l'ecocardiografia. Tale trial svolto negli Stati Uniti ha considerato una popolazione rappresentativa di 11.911



soggetti.<sup>13</sup> La definizione di stenosi ed insufficienza valvolare è stata posta utilizzando criteri B-mode ed eco-color-Doppler in accordo con le linee guida.<sup>14,15</sup>

In questo studio la prevalenza complessiva di VHD<sub>s</sub> corretta per l'età è risultata essere del 2,5% (95% CI: 2,2-2,7%),<sup>13</sup> così distribuita per i diversi apparati valvolari del VS: stenosi aortica (AS): 0,4%; insufficienza aortica (AR): 0,5%; stenosi mitralica (MS): 0,1%; insufficienza mitralica (MR): 1,7%. Non vi erano differenze significative riguardo al sesso, mentre si aveva un sostanziale incremento della prevalenza con l'età: da meno del 2% prima dei 65 anni, all'8,5% tra 65-75 anni e 13,2% dopo i 75 anni.

Il forte aumento della prevalenza delle VHDs osservata con l'età è legato, nei paesi industrializzati, al predominare delle patologie degenerative, a differenza di quanto si osserva nei paesi in via di sviluppo (Asia, in special modo), dove la malattia reumatica rimane la causa principale di VHD<sub>s</sub>. Nel medesimo studio di Nkomo *et al.* è stata effettuata una stima della prevalenza di VHD<sub>s</sub> nella comunità di Olmsted County, MN, USA, basata sui reperti clinici (sintomatologia ed auscultazione cardiaca). In tal modo la prevalenza è risultata essere dell'1,8%.

Questo risultato contrasta con quello del 2,5% determinato con l'utilizzo della metodica ecocardiografica, suggerendo così che la malattia valvolare cardiaca viene sottostimata quando la diagnosi è affidata ai soli reperti clinici. Sebbene negli ultimi settant'anni l'incidenza della febbre reumatica sia drammaticamente diminuita nei paesi industrializzati, tuttavia la valvulopatia reumatica (RHD) non è completamente scomparsa. Infatti, RHD è ancora presente in alcuni soggetti anziani che hanno sofferto di febbri reumatiche nel corso dell'infanzia o dell'adolescenza, quando tale condizione era endemica. Le migrazioni dai paesi in via di sviluppo hanno altresì contribuito al mantenimento di RHD in quelli industrializzati. Oltre alle forme degenerative e reumatiche, altre eziologie sono responsabili di circa il 10% di VHD<sub>s</sub> (Tab. 2.II).

Più raramente, le valvulopatie sono riconducibili a radiazioni o alla somministrazione di taluni farmaci.

## Epidemiologia della malattia renale

La malattia renale cronica (CKD) è divenuta in questi ultimi anni un'emergenza sanitaria.

Le conoscenze sulla sua prevalenza hanno un ruolo centrale nel consentire il disegno di strategie di prevenzione e trattamento nella popolazione generale.

L'analisi del database *Global Burden of Disease 2016* (GBD) dimostra un aumento della prevalenza di CKD all'incirca dell'87%, con un raddoppio della mortalità tra il 1990 e il 2016.<sup>16</sup>

I paesi con un più basso livello socioeconomico e minor accesso alle cure presentano il carico maggiore di pazienti affetti da CKD.

## Malattia renale cronica

Si definiscono "malattie croniche non trasmissibili" (NCD<sub>s</sub>), meglio note come malattie croniche, quelle condizioni morbose caratterizzate da mancata trasmissibilità, lunga durata e, generalmente, lenta progressione.<sup>17</sup> Esse costituiscono la principale causa di mortalità e morbidità nel mondo, provocando più decessi e disabilità di tutte le altre cause. Si stima, inoltre, che mentre la mortalità per malattie infettive si ridurrà, quella per NCD<sub>s</sub> aumenterà dai 38 milioni del 2012 a 52 milioni nel 2030.<sup>18</sup>

La malattia renale cronica (CKD) svolge un ruolo chiave nelle cosiddette NCD<sub>s</sub>.

Quest'ultimo quarto di secolo ha visto una crescita espansiva dei due principali drivers della CKD: il diabete mellito (MD) e l'AH.

Dal 1980 al 2014 il numero di pazienti diabetici è quadruplicato, passando da 108 milioni a 422 milioni, mentre quello degli ipertesi è passato da 594 milioni del 1975 ai 1,13 miliardi nel 2015.

Tale transizione delle NCD<sub>s</sub> e l'espansione demografica del MD e dell'AH hanno modificato, a loro volta, l'epidemiologia della CKD. L'analisi dei dati del GBD relativi all'incidenza globale evidenzia come il numero di pazienti affetti da CKD sia passato da 11.299.557 nel 1990 a 21.328.971 nel 2016, corrispondente ad una crescita di circa 88,76% nel corso di 27 anni.

Il tasso di incidenza ha raggiunto nel 2016 la cifra di 288,53 per 100.000 abitanti (da 214,63 del 1990) mentre nello stesso anno quello standardizzato per età è pari a 310,13 (da 299,06 del 1990), in aumento per la CKD secondaria a MD e in diminuzione per quella dovuta ad AH.

La prevalenza complessiva di CKD nel 2016 era di 275.929.799 rispetto al valore di 147.598.152 del