

Trattamento della malattia renale cronica nel cane e nel gatto



La malattia renale cronica è fra le patologie più frequentemente associate a mortalità nel paziente geriatrico. La classificazione proposta dall'International Renal Interest Society ha consentito la pubblicazione di numerosi studi da cui sono scaturite precise indicazioni relative alla gestione del paziente nefropatico in ogni stadio della malattia.

La somministrazione di una dieta renale caratterizzata da un ridotto contenuto di proteine e fosforo, il mantenimento di un ottimale stato di idratazione, dell'equilibrio elettrolitico ed acido-base sono essenziali per garantire maggiori tempi di sopravvivenza.

Il trattamento terapeutico deve controllare i segni ed i sintomi che possono compromettere la qualità della vita (anoressia, vomito, anemia) ed aggravare la prognosi (ipertensione e proteinuria).

La ricerca ed il trattamento di eventuali patologie concomitanti e complicanti (infezioni delle vie urinarie, endocrinopatie) vanno inoltre considerati. La *compliance* del proprietario e l'utilizzo di attenti piani di monitoraggio risultano pertanto aspetti fondamentali per una corretta gestione del paziente nefropatico.



Beatrice Ruggerone^{1,2,*}
Med Vet



Paola Scarpa^{1,2}
Med Vet, PhD,
SCMPA

La malattia renale cronica è tra le patologie più diffuse nel paziente anziano canino e felino; risulta pertanto fondamentale conoscere le indicazioni sul trattamento medico fornite dai più rilevanti gruppi di studio allo scopo di migliorare la qualità della vita (prevalentemente nei pazienti allo stadio 3 e 4) e rallentare la progressione della malattia (stadi 2 e 3)^{1,2}. L'approccio deve essere mirato non esclusivamente al trattamento dei segni clinici presenti nel paziente, ma anche a supportare il proprietario nella gestione quotidiana dell'animale.

La maggior parte delle informazioni a nostra disposizione è frutto delle analisi retrospettive e degli studi prospettici scaturiti dalla pubblicazione delle indicazioni dell'*International Renal Interest Society* (IRIS), dalle quali si evince l'importanza sia di una diagnosi precoce che di una corretta gestione terapeutica al fine di aumentare i tempi di sopravvivenza (Tabella 1)¹.

Proprio in relazione alla gestione a lungo termine, è fondamentale che il Medico Veterinario affianchi il proprietario durante questo percorso; una buona *compliance* risulta necessaria per il corretto monitoraggio del paziente che implicherà l'esecuzione di procedure ed esami seriali (Figura 1)³.

Inoltre, la somministrazione "cronica" di farmaci può essere difficoltosa nella quotidianità, soprattutto nel paziente felino, rischiando di minare il rapporto di fiducia e affettività che deve caratterizzare il binomio *pet/owner*. Poiché il trattamento terapeutico trova le sue indicazioni negli esami di laboratorio, oltre che nei segni clinici, è importante rispettare le tempistiche relative ai control-

La malattia renale cronica è tra le patologie più diffuse nel paziente anziano; gli obiettivi del trattamento medico sono migliorare la qualità della vita e rallentarne la progressione.

^a Dipartimento di Medicina Veterinaria - Università degli studi di Milano, Via Celoria, 10, Milano, Italy

^b Ospedale Veterinario Universitario - Università degli studi di Milano, Via dell'Università, 6, 26900, Lodi, Italy

*Corresponding Author (beatrice.ruggerone@unimi.it)

Ricevuto: 15/05/2018 - Accettato: 28/08/2018

Tabella 1 - Classificazione proposta dalle linee guida IRIS sulla base del valore di creatinina sierica nel cane e nel gatto¹

Stage	Creatinina sierica mg/dL		Commenti
	Cane	Gatto	
A rischio	< 1,4	< 1,6	Soggetto con maggiore rischio di sviluppare CKD per diversi fattori (ad es. esposizione a sostanze nefrotossiche, razza predisposta, alta prevalenza di malattie infettive nella zona di provenienza, età avanzata).
1	< 1,4	< 1,6	Assenza di iperazotemia in presenza di alterazioni a carico dei reni (ad es. inadeguata capacità di concentrare le urine senza apparenti cause extra-renali, alterazioni alla palpazione dei reni o del loro aspetto ecografico, alterazioni dell'esame istologico renale, aumento seriale della creatinina sierica).
2	1,4-2,0	1,6-2,8	Lieve iperazotemia renale. Segni clinici generalmente lievi o assenti.
3	2,1-5,0	2,9-5,0	Iperazotemia renale moderata con possibile presenza di diversi segni clinici extra-renali.
4	> 5,0	> 5,0	Aumentato rischio di segni clinici sistemici e crisi uremiche.



Figura 1 - Misurazione della pressione sistolica in un paziente felino con metodica Doppler.

Tabella 2 - Monitoraggio del paziente con CKD (Chronic Kidney Disease). BCS = Body Condition Score; UPC = rapporto proteinuria/creatininuria; UTI = infezione delle vie urinarie

Anamnesi	Valutare la progressione dei segni clinici rispetto al controllo precedente e le impressioni del proprietario
Esame clinico	Peso, BCS, stato di idratazione. Misurazione pressione sistolica possibilmente associata ad esame del fundus
Esame delle urine	Esame fisico-chimico e del sedimento, rapporto UPC, urinocoltura
Ematologia	Presenza, tipo e gravità dell'anemia eventualmente presente. Leucocitosi
Ematochimica	Proteine totali, urea, creatinina, profilo mineral-elettrolitico, enzimi epatici, stato acido-base
Diagnostica per immagini	Radiografia addome o ecografia (preferibile) in caso di sospetto di insorgenza di complicanze a carico dell'apparato urinario (es. UTI, urolitiasi) o per il monitoraggio di condizioni pre-esistenti (es. cisti renali)

li suggerite dalla letteratura, senza però dimenticare l'utilità di piani "personalizzati" in base alla suscettibilità allo stress del paziente ed alle peculiarità del caso clinico. Nella tabella 2 viene riportato un prospetto per il monitoraggio nel paziente nefropatico². La prima valutazione consigliata è dopo 1-4 settimane dal momento della diagnosi; inizialmente, possono es-

sere utili dei controlli mensili con lo scopo di monitorare la progressione della patologia e di fornire supporto al proprietario. Nel lungo periodo, anche se clinicamente stabili, i pazienti dovrebbero essere rivalutati ogni mese se allo stadio IRIS 4, ogni 3 mesi durante lo stadio 3 ed ogni 6 se allo stadio 1-2.

LO STATO DI IDRATAZIONE

I pazienti con nefropatia cronica, specialmente negli stadi IRIS più avanzati, sono predisposti alla disidratazione; tale condizione può ulteriormente compromettere la funzionalità renale, inducendo un'iperazotemia pre-renale, predisponendo alla riaccutizzazione del danno renale, aggravando i disordini elettrolitici ed aumentando la concentrazione delle tossine uremiche². Anoressia, letargia, debolezza e costipazione possono risultare ulteriori conseguenze⁴.

La poliuria non controbilanciata dalla polidipsia a causa della mancanza di acqua a disposizione o della presenza di disturbi concomitanti (vomito, diarrea, piresia) può diventare la maggiore responsabile dello stato di disidratazione talvolta riscontrato.

Il mantenimento di un buono stato di idratazione risulta pertanto un punto chiave nella gestione del paziente: nei casi in cui si rilevano segni di disidratazione cronica o ricorrente, è bene ricorrere alla fluidoterapia.

Un buono stato di idratazione è un punto chiave nella gestione del paziente e permette di ridurre i segni clinici legati alla CKD.

È possibile utilizzare Ringer Lattato oppure Soluzione Fisiologica allo 0,45% con integrazione di potassio (per via endovenosa durante l'ospedalizzazione, per ipodermoclisi oppure attraverso il sondino esofagostomico dal proprietario a domicilio). Non tutti i pazienti beneficiano tuttavia di tale supporto dal momento che può talora rivelarsi una manipolazione stressante e determinare alterazioni dannose (es. ipernatriemia, ipocaliemia, ipertensione, *overload* da fluidi); anche in questo caso è bene valutare il singolo paziente ed il beneficio effettivamente ottenuto attraverso controlli periodici.

La reidratazione per via endovenosa durante il ricovero dell'animale viene calcolata in relazione allo stato di disidratazione del paziente ed integrata nell'arco di 24-48 ore; il volume da somministrare, da aggiungere alla fluidoterapia di mantenimento, può essere calcolato grazie alla seguente formula²:

$$\text{mL} = \text{Peso corporeo (kg)} \times \% \text{ disidratazione} \\ (\text{espressa come frazione}) \times 1000$$

$$\text{es. } 5 \text{ kg} \times 0,05 \text{ (se stimata una disidratazione del 5\%)} \\ \times 1000 = 250 \text{ mL}$$

LA DIETA RENALE

Il trattamento nutrizionale è il primo, indispensabile passo per garantire una buona qualità della vita e rallentare il decorso della malattia. La somministrazione di una dieta specifica³ è infatti associata a tempi di sopravvivenza più lunghi, nel cane come nel gatto^{5,6,7}.

Le diete formulate per animali affetti da insufficienza renale sono caratterizzate da restrizione proteica (contengono proteine ad elevato valore biologico con conseguente ottimizzazione del loro utilizzo da parte dell'organismo e riduzione delle scorie azotate), da un basso tenore di fosforo oltre che dalla supplementazione di vitamine del complesso B, di acidi grassi polinsaturi (PUFA), antiossidanti e fibre solubili. Le diete dedicate ai gatti contengono inoltre una supplementazione di potassio.

Le linee guida dell'ISFM² raccomandano l'introduzione della dieta renale dallo stadio IRIS 2; esistono però delle evidenze secondo le quali anche i pazienti in stadio 1, sia proteinurici che non, possano beneficiare di tale regime dietetico⁸⁻¹⁰. Una restrizione proteica (28-29% sulla sostanza secca nel gatto e 14% nel cane) determinerebbe la riduzione, a partire da 3 mesi dall'inizio della somministrazione, delle concentrazioni sieriche di urea, creatinina, SDMA oltre che del rapporto UPC, ritardando la progressione del danno renale e migliorando la qualità della vita secondo la percezione dei proprietari⁹⁻¹². La restrizione proteica può rallentare la progressione della patologia limitando i meccanismi responsabili di ipertensione, ipertrofia ed iperfiltrazione glomerulare.

Poiché però il rischio di malnutrizione derivante da un'eccessiva restrizione proteica è maggiore nei soggetti con proteinuria, ematuria ed emorragie gastroenteriche, è necessario scegliere una dieta con una buona densità calorica e monitorare attentamente i pazienti; soprattutto nei gatti al di sopra dei 13 anni, infatti, aumenta il fabbisogno energetico ed il rischio di sarcopenia¹³. Introdurre la dieta renale in animali appetenti (stadi IRIS 1 e 2) ne facilita l'accettazione; non vanno tuttavia dimenticate alcune precauzioni: introdurre l'alimento in maniera molto graduale (nel corso di 2-3 settimane nel gatto, 7-10 giorni nel cane), non somministrare le terapie con il cibo, né introdurlo durante l'ospedalizzazione.

Le linee guida dell'ISFM raccomandano l'introduzione della dieta renale dallo stadio IRIS 2 ma secondo altri autori anche i pazienti in stadio 1 possono beneficiare di tale regime dietetico.

L'utilizzo di una dieta umida contribuisce a migliorare lo stato di idratazione dei pazienti ma è bene trovare un compromesso fra l'appetibilità (soprattutto nel gatto) e la dieta ideale. L'utilizzo di cibo renale secco o di una dieta casalinga appositamente studiata costituiscono pertanto delle valide alternative². Negli stadi più avanzati, quando l'appetito si riduce progressivamente, l'applicazione di un sondino esofagostomico (tenuto in sede anche per mesi) consente all'animale di alimentarsi e bere

autonomamente ed al proprietario (debitamente istruito) di somministrare le dovute integrazioni.

IL FOSFORO

La riduzione della velocità di filtrazione glomerulare in corso di CKD determina una minore escrezione urinaria di fosforo ma, grazie al rilascio di Fibroblast Growth Factor-23 (FGF-23), l'organismo è in grado di favorire la fosfaturia in modo da mantenere normale la fosfemia, almeno nei primi stadi. In seguito, tale meccanismo di compensazione viene perso per cui si può riscontrare iperfosfemia in associazione ad un aumento del valore di FGF-23 nel 78% dei cani¹⁴. Poiché l'FGF-23 riduce anche i livelli di calcitriolo, diventa corresponsabile dell'insorgenza dell'iperparatiroidismo renale secondario che colpisce circa il 76% dei cani con CKD (36,4% nello stadio 1, 50% nello stadio 2, 96% negli stadi 3 e 4) e l'84% dei gatti (47% degli iperazotemici asintomatici e la totalità degli *end-staged*)^{15,16}.

Il controllo della fosfemia è quindi fondamentale nell'ostacolare la progressione della nefropatia: in corso di iperPTH si assiste a riassorbimento osseo, aumento del prodotto $Ca \times P$ e a mineralizzazione a carico dei tes-

suti molli, incluso il rene, con conseguente amplificazione del danno e peggioramento della prognosi¹⁷.

Un prodotto $Ca \times P \geq 70$ risulta associato ad un rischio di mortalità 4,2 volte superiore rispetto ai pazienti in cui risulta nella norma¹⁸⁻²⁰. Elevati livelli di P possono contribuire inoltre a causare anoressia, nausea e scadimento delle condizioni generali nonché segni neurologici, gastroenterici, aggravamento dell'anemia e calo delle difese immunitarie³.

È necessario quindi mantenere i valori plasmatici di P all'interno di intervalli di riferimento specifici stabiliti per ogni stadio IRIS (Tabella 3). Considerando che è stato riportato un aumento del PTH anche in pazienti in stadio 1 e normofosfatemici, potrebbe essere utile considerare come valori ideali di fosforo per questo stadio quelli consigliati per lo stadio 2^{15,21}. Oltre al ridotto apporto dietetico di fosforo ed al mantenimento di un buono stato di idratazione, può essere necessario ricorrere all'utilizzo di chelanti del fosforo allo scopo di ridurre l'assorbimento enterico (Tabella 4)²².

Questi verranno miscelati ad ogni pasto qualora la fosfemia non risulti controllata quattro settimane dopo l'introduzione della dieta renale.

Tabella 3 - Intervalli di riferimento del fosforo in base allo stadio IRIS

Stadio IRIS	Fosforo (mg/dL) Cane ¹	Fosforo (mg/dL) Gatto ²
1/2	2,7-4,6	3-4,5
3	2,7-5,0	3-5,0
4	2,7-6,0	3-6,0

Tabella 4 - Farmaci chelanti il fosforo, posologia ed effetti collaterali²¹

Farmaco	Posologia	Effetti collaterali
Idrossido di Alluminio	30-100 mg/kg/die	Costipazione
Carbonato di Calcio	90-150 mg/kg/die	Ipercalcemia
Acetato di Calcio	60-90 mg/kg/die	Ipercalcemia
Carbonato di Lantanio	30-90 mg/kg/die	Vomito
Chitosano	20-40 mg/kg/die	
Sevelamer	90-160 mg/kg/die	Costipazione, ostacolo all'assorbimento di vitamine, acidosi metabolica

In corso di iperparatiroidismo renale secondario il riassorbimento osseo, l'aumento del prodotto $Ca \times P$ e la conseguente mineralizzazione dei tessuti molli amplificano il danno renale e peggiorano la prognosi.

La somministrazione di chelanti non è in grado di correggere l'iperfosfemia in soggetti alimentati con diete contenenti una quota di fosforo $>1\%$ sulla S.S. risultando quindi poco utile se non associata a diete renali.

I chelanti costituiti da sali di calcio vanno utilizzati con attenzione ed evitati nei pazienti ipercalcemici; richiedono uno stretto monitoraggio di fosforo, calcio totale e ionico.

L'idrossido di alluminio è poco costoso e sono stati descritti solo due casi di tossicità in cani a cui venivano somministrate elevate dosi del chelante. I segni clinici descritti risultano aspecifici (tremori, ottundimento del sensorio, debolezza muscolare e microcitosi progressiva), ma sono frequentemente riscontrabili in corso di CKD ed attribuibili anche ad altre cause (es: elevati livelli di urea sierica, emorragie croniche)²³.

IL CALCIO

Le alterazioni della calcemia sono spesso sottovalutate in corso di CKD ma risultano frequenti soprattutto negli stadi IRIS 3 e 4²⁴. L'origine del disordine risulta multifattoriale: si verifica un'iperattivazione delle paratiroi-

Le alterazioni della calcemia non devono essere sottovalutate in corso di CKD e risultano frequenti soprattutto negli stadi IRIS 3 e 4.

di come conseguenza dell'iperfosfatemia ma anche una minor attivazione della vitamina D in seguito alla riduzione della massa renale funzionante. In base al meccanismo prevalente, il metabolismo del calcio subisce pertanto delle alterazioni: mentre nel cane può verificarsi un'ipocalcemia talvolta sintomatica (tremori della testa, mioclonie fino a crisi convulsive), nel gatto è stata rilevata una maggior incidenza di ipercalcemia²⁵.

Nel cane, come nell'uomo, la somministrazione di calcitriolo (2,5-3,5 ng/kg/die per OS, lontano dai pasti) si è dimostrata utile sia perché esercita un feedback negativo sul PTH, sia perché ne influenza indirettamente la sintesi attraverso il controllo dell'ipocalcemia²⁶. Il calcitriolo, in quanto forma attiva della vitamina D₃, favorisce l'assorbimento di calcio a livello gastroenterico, ne promuove il riassorbimento a livello dei tubuli renali e favorisce il rimaneggiamento osseo.

Ha un'emivita breve (meno di 24 ore) e un'azione rapida (entro 24 ore) e deve essere utilizzato in pazienti con livelli plasmatici di fosforo nella norma: il suo utilizzo in corso di iperfosfatemia determinerebbe l'incremento del prodotto Ca x P ed il rischio di mineralizzazione ectopiche. Nel gatto i livelli di fosforo e di PTH non erano significativamente diversi in gatti affetti da CKD e sottoposti a trattamento, rispetto ai controlli^{27,28}.

IL POTASSIO

L'ipocaliemia si riscontra nel 20-30% dei gatti in stadio IRIS 2 e 3, mentre è meno frequente nello stadio 4²⁹. Tra le cause determinanti ricordiamo: disoressia, segni gastroenterici (vomito e/o diarrea), maggiore frazione di escrezione urinaria legata alla poliuria ed iperattivazione del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (RAAS).

Le conseguenze di questo squilibrio si ripercuotono in modo importante sulla qualità della vita del paziente, determinando aggravamento della poliuria ed una polimiopatia ipocaliemica caratterizzata da debolezza muscolare più o meno marcata a seconda della gravità, che può comportare difficoltà nella deambulazione, nella respirazione, coprostasi, ventroflexione del collo; in questi soggetti, di conseguenza, è frequente l'incapacità di bere e nutrirsi autonomamente (Figura 2).

Nei pazienti con livelli di potassio inferiori a 3,5 mmol/L è consigliata una integrazione per os con gluconato di potassio (2-6 mEq/gatto/die) o citrato di potassio (40-75 mg/kg BID) da frazionare durante la giornata². La somministrazione per via sottocutanea di clo-



Figura 2 - Gatto con grave ipocaliemia. Si noti la ventroflexione del collo conseguente alla polimiopatia ipocaliemica.

L'ipocaliemia si riscontra nel 20-30% dei gatti in stadio IRIS 2 e 3 e deve essere risolta quanto prima con le dovute integrazioni.

Tabella 5 - Indicazioni per supplementazione di potassio nel cane e nel gatto per via endovenosa²⁹

Concentrazione sierica di K (mEq/L)	mEq KCl da aggiungere ad 1 L di fluidi	Velocità massima di infusione (mL/kg/h)
< 2,0	80	6
2,1-2,5	60	8
2,6-3,0	40	12
3,1-3,5	28	18
3,5-5,0	20	25

ruro di potassio (30 mEq/L) è possibile seppur associata a bruciore nel sito di inoculazione, mentre la via endovenosa è riservata ai pazienti ospedalizzati, in quanto necessita di bassi "rate" di infusione per il rischio di bradiaritmie anche letali (Tabella 5)³⁰. La debolezza muscolare si risolve generalmente entro 5 giorni dall'inizio della supplementazione.

L'ACIDOSI METABOLICA

I segni clinici frequentemente riscontrati nel paziente nefropatico (depressione del sensorio, disoressia, vomito) sono spesso correlati a tale disordine. Si verifica infatti una ridotta filtrazione di acidi quali fosfati e solfati in associazione ad una minor secrezione tubulare di idrogenioni³¹. L'acidosi metabolica colpisce circa il 15% dei gatti in stadio IRIS 3 e la metà di quelli nello stadio 4³². L'esecuzione di un'emogasanalisi (Figura 3) dovrà essere pianificata nel corso di una corretta reidratazione del pa-

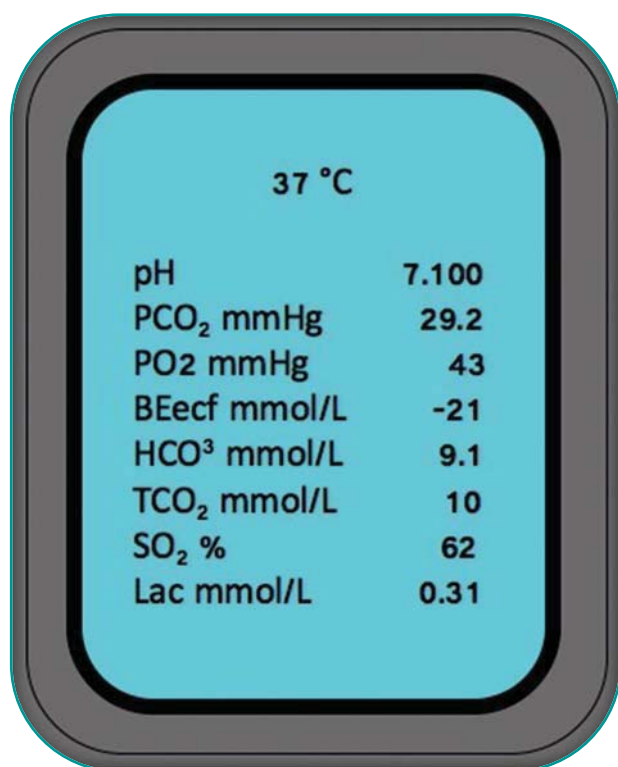


Figura 3 - Emogasanalisi eseguita in un paziente felino con CKD e marcato scadimento delle condizioni generali. Si rileva una grave acidosi metabolica in fase di compensazione. Valori Normali: pH: 7,35-7,45, PCO₂: 40-45 mmHg, BE: -5, +5 mEq/L, HCO₃⁻: 19-24 mEq/L.

In presenza di un pH ematico <7,2 o di bicarbonati <12 mEq/L, è necessario procedere alla somministrazione di una fluidoterapia alcalinizzante.

ziente. Esistono diverse possibilità per controllare l'acidosi metabolica: nei casi meno gravi, la dieta renale (caratterizzata da un pH neutro) può costituire un primo tentativo terapeutico; qualora, a distanza di due settimane, la situazione non risultasse ancora controllata, è possibile somministrare citrato di potassio (40-60 mg/kg ogni 12 ore per os) con il duplice scopo di integrare il potassio e contrastare l'acidosi⁴. Il bicarbonato di sodio (8-12 mg/kg ogni 8-12 ore per os) costituisce un'alternativa terapeutica ma risulta meno appetibile; inoltre il suo assorbimento è molto variabile tra un individuo e l'altro³¹. In presenza di un pH ematico <7,2 o di bicarbonati <12 mEq/L, è necessario ricorrere all'ospedalizzazione del paziente per procedere alla somministrazione di una fluidoterapia alcalinizzante (Ringer Lattato + Bicarbonato di sodio) e di farmaci che riducano la sintomatologia gastroenterica. Il fabbisogno di bicarbonato viene calcolato grazie alla seguente formula³³:

$$\text{NaHCO}_3(\text{mEq}) = 0,3 \times \text{kg} \times (\text{HCO}_3 \text{ NORMALE} - \text{HCO}_3 \text{ PAZIENTE})$$

Il 25-50% del fabbisogno verrà somministrato per via endovenosa in bolo, mentre la parte restante insieme alla fluidoterapia nelle 2-6 ore successive³². È consigliato un monitoraggio ogni 2-4 settimane allo scopo di mantenere il valore di bicarbonato ematico compreso fra 18-24 mEq/L nel cane e 16-24 mEq/L nel gatto¹.

L'ANEMIA

Un'anemia progressiva e non rigenerativa (Figura 4) è un rilievo frequente in corso di CKD e risulta responsabile della compromissione della qualità della vita; sebbene non esistano dati pubblicati relativamente alla prevalenza di questa alterazione nel cane, si stima che si riscontrino nella maggior parte dei pazienti in stadi IRIS avanzati^{34,35}. I pazienti felini nefropatici risultano anemici nel 30-65% dei casi³⁶. La patogenesi è sicuramente multifattoriale e non solo legata ad una ridotta sintesi di eritropoietina da parte delle cellule iuxtaglomerulari, bensì anche alla carenza di ferro (funzionale a causa dello stato infiammatorio cronico o assoluta in presenza di ulcere gastroenteriche) e ad altre cause (ridotta emivita degli eritrociti a causa delle tossine uremiche, effetto tossico del PTH su midollo e precursori eritroidi, tossicità da idrossido di alluminio, ridotta escrezione urinaria e maggior produzione di epidina stimolata dalle cito-



Figura 4 - Pallore delle mucose in un paziente canino con CKD.

chine infiammatorie)^{34,37-39}. Questo spiega come non sempre la sola somministrazione di analoghi dell'eritropoietina sia sufficiente a ripristinare un normale valore di ematocrito e come l'integrazione di ferro destrano (50 mg/gatto e 50-300 mg/cane ogni 3-4 settimane, per via intramuscolare) debba essere associata a tali farmaci^{4,39}. La supplementazione con solfato ferroso (10-20 mg/gatto/die) per via orale è meno efficace a causa dello scarso assorbimento a livello gastroenterico e risulta poco agevole soprattutto nel gatto a causa del sapore amaro³⁹. Secondo le indicazioni IRIS, è bene ricorrere ad una terapia per l'anemia con analoghi dell'eritropoietina qualora il valore di ematocrito scenda al di sotto del 20% o vengano rilevati segni clinici legati all'anemia (tachipnea, tachicardia, debolezza, anoressia) con l'obiettivo di raggiungere valori tra 25% e 35% nel gatto, tra 37% e 42% nel cane^{1,2}. Secondo Polzin (2017), la terapia con analoghi dell'eritropoietina andrebbe considerata in tutti i pazienti appartenenti allo stadio IRIS 3 e 4⁴.

Qualora il valore di ematocrito scenda al di sotto del 20% o siano rilevati segni clinici conseguenti all'anemia è necessario ricorrere ad una terapia con analoghi dell'eritropoietina.

In ogni caso, è necessario eliminare altre possibili cause di anemia qualora se ne sospetti l'esistenza (es. trombocitosi e microcitosi dovute a carenza di ferro), indipendentemente dal valore di HCT rilevato.

Proprio in conseguenza dell'eziologia multifattoriale dell'anemia in corso di CKD, il tasso di mancata risposta alla terapia con EPO nel gatto si aggira intorno al 40%³⁹. Inoltre, è bene indicare al proprietario la possibile insorgenza di effetti collaterali (ipertensione sistemica, convulsioni, vomito, febbre, reazioni nel punto di inoculo), il tempo minimo necessario di risposta alla terapia (3-4 settimane), nonché il costo elevato del farmaco.

L'utilizzo della darbopoietina (Tabella 6) è preferibile rispetto all'epoetina per la minor possibilità che si sviluppino anticorpi anti-eritropoietina grazie alla sua

emivita più lunga e, conseguentemente, al più ampio intervallo di somministrazione⁴⁰.

Il 56% dei gatti inclusi in uno studio ha risposto alla terapia con darbopoietina ed è sopravvissuto più a lungo rispetto ai soggetti non responsivi (238 vs 83 giorni)⁴⁰. Sempre con lo stesso protocollo, nessun gatto ha sviluppato anticorpi anti-eritropoietina⁴¹.

La risposta anticorpale può incidere gravemente sull'eritropoiesi determinando l'insorgenza di *Pure Red Cell Aplasia*, evenienza verificatesi nel 6% dei cani trattati con darbopoietina e molto più frequente in associazione all'uso dell'epoetina^{39,42}.

L'IPERTENSIONE

In medicina veterinaria, la CKD risulta il primo fattore predisponente l'ipertensione secondaria, mentre quella primaria è molto infrequente⁴. Si ritiene che la prevalenza in corso di CKD sia attorno al 20-30%⁴.

L'ipertensione è uno dei fattori di progressione della nefropatia. Nei cani nefropatici ipertesi sono stati evidenziati score istopatologici peggiori (fibrosi, proliferazione mesangiale, glomerulosclerosi) rispetto ai gruppi di controllo⁴³. Inoltre promuove la proteinuria, aggravando la prognosi⁴³. Il suo trattamento, anche farmacologico, è quindi raccomandato e prevede diversi punti; sebbene non vi siano evidenze sul beneficio della riduzione di sodio dietetico sull'ipertensione, generalmente tale limitazione viene adottata (le diete renali contengono un apporto di sodio ridotto). È però opportuno evitare una brusca riduzione del sodio dietetico poiché potrebbe contribuire allo sviluppo di una nefropatia ipocaliemica ed all'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). La restrizione di sodio deve essere quindi modica e graduale e associata al trattamento farmacologi-

Nel controllo dell'ipertensione, ACEI, angiotensina-antagonisti e beta-bloccanti hanno dimostrato un'efficacia inferiore rispetto all'amlopidina, ma possono essere associati ad essa nel caso di inefficacia.

Tabella 6 - Protocollo per l'utilizzo della darbopoietina nel cane e nel gatto⁴

Dosaggio iniziale	1 µg/kg SC ogni 7 giorni
Obiettivo	+1-2% di HCT ogni 7 giorni
Monitoraggio (visita clinica, pressione sistemica, HCT)	Settimanalmente fino al raggiungimento dell'HCT desiderato, poi ogni 4 settimane. Se HCT stabile, controlli ogni 1-3 mesi.
Aggiustamento dose	Ridurre del 20-25% il dosaggio oppure somministrare ogni 2 settimane dopo aver raggiunto l'HCT desiderato.

Tabella 7 - Posologia consigliata nel cane e nel gatto per i farmaci anti-ipertensivi ed anti-proteinurici^{47,49}

Classe	Principio attivo	Posologia (per via orale)	Aggiustamenti
ACE - Inibitori	Benazepril	0,25-0,5 mg/kg SID/BID	Aumento di 0,5 mg/kg SID fino ad un massimo giornaliero di 2 mg/kg
	Enalapril	0,5 mg/kg SID/BID	Aumento di 0,5 mg/kg SID fino ad un massimo giornaliero di 2 mg/kg
Calcio antagonisti	Amlodipina	0,625 mg SID (gatto < 5 kg) 1,25 mg SID (gatto ≥ 5 kg) 0,1-0,3 mg/kg SID (cane)	Raddoppiare il dosaggio (gatto). Aumento graduale fino ad un massimo di 0,75 mg/kg PO SID
Angiotensina antagonisti	Telmisartan	1 mg/kg SID	Aumento di 0,5 mg/kg SID fino ad un massimo giornaliero di 2 mg/kg
	Losartan	0,125 Mg/kg SID	Raddoppiare il dosaggio fino ad un massimo di 0,25 mg/kg/die (in cani iperazotemici) o 1 mg/kg/die (in cani normoazotemici)
α₁ bloccanti	Prasozina	0,5-2 mg/kg BID/TID	
	Fenossibenzamina	0,25 mg/kg BID/TID o 0,5 mg/kg SID	
	Acepromazina	0,5-2 mg/kg TID	
Vasodilatatori diretti	Idralazina	0,5-2 mg/kg BID	
Antagonisti dell'aldosterone	Spironolattone	1-2 mg/kg BID	
β bloccanti	Propranololo	0,2-1 mg/kg TID	
	Atenololo	0,25-1 mg/kg BID	
Diuretici tiazidici	Idroclorotiazide	2-4 mg/kg SID/BID	
Diuretici dell'ansa	Furosemide	1-4 mg/kg BID/TID	

co^{1,2}. Le linee guida IRIS raccomandano la terapia medica in base alla stima del rischio di danno agli organi target (occhio, encefalo, rene, miocardio) ed ai valori rilevati. In caso di:

- moderata ipertensione (sistolica 160-179 mmHg), è necessario che il valore venga riconfermato almeno 3 volte durante misurazioni eseguite nell'arco di 1-2 mesi;
- grave ipertensione (sistolica > 180 mmHg), il valore dovrà essere riconfermato nell'arco di 1-2 settimane;
- alterazioni a carico degli organi target o di rilievo di > 200 mmHg, la terapia andrà impostata immediatamente.

L'amlodipina è un calcio-antagonista spesso considerato la prima scelta per il controllo dell'ipertensione; tale molecola promuove la vasodilatazione arteriolare riducendo la pressione sistolica con minime ripercussioni a livello cardiocircolatorio. Risulta efficace anche nel ridurre l'entità della proteinuria in pazienti con CKD⁴⁵.

Nel cane, le indicazioni IRIS prevedono l'utilizzo iniziale di ACE-Inibitori (ACEI) del RAAS convenzionali. In caso di mancata riduzione della pressione arteriosa, il dosaggio

viene raddoppiato. L'impiego degli ACEI è sempre controindicato nei soggetti disidratati e/o ipotes.

ACEI, angiotensina-antagonisti e beta-bloccanti hanno dimostrato un'efficacia inferiore rispetto all'amlodipina nel controllo dell'ipertensione, ma possono essere associati ad essa nel caso di inefficacia^{44,46,47}.

L'obiettivo è quello di ridurre la pressione sistolica a valori < 160 mmHg, ma sempre > 120 mmHg: stati ipotensivi (associati generalmente ad astenia e tachicardia) sono infatti possibile causa di riacutizzazione della patologia.

La stabilizzazione dovrà essere graduale e potrà richiedere tempi lunghi; l'efficacia del trattamento dovrà essere rivalutata ogni 3 mesi (Tabella 7)^{1,3,48}.

LA PROTEINURIA

La proteinuria non è solamente un marker precoce di danno renale, ma è una delle cause di progressione della nefropatia. L'angiotensina II aumenta l'escrezione renale di proteine determinando una vasocostrizione a livello di arteriola afferente, ma soprattutto della arteriola efferente.

La terapia per la proteinuria deve essere sempre associata ad una dieta renale; è indicata con UPC > 0,4 (gatto) o > 0,5 (cane), anche in stadio IRIS 1.

Ciò ha un duplice effetto: da una parte riduce la perfusione glomerulare, dall'altra determina ipertensione glomerulare. L'aumento della pressione idrostatica, a sua volta, causa il maggior trasporto convettivo di macromolecole (proteine) a livello glomerulare. Inoltre, l'angiotensina II, promuovendo la sintesi di fattori di crescita locali (PGDF e TGF-beta) è in grado di indurre fibrosi e sclerosi (Figura 5)⁴⁹.

La terapia medica della proteinuria, sempre associata ad una dieta renale con ridotto apporto proteico (necessario a ridurre ipertensione ed iperfiltrazione glomerulare), è pertanto indicata nei gatti con rapporto UPC > 0,4 e nei cani con UPC > 0,5 anche in stadio IRIS 1¹. Lo scopo della terapia consiste nella normalizzazione del rapporto UPC o nella sua riduzione ad almeno il 50% del valore di partenza^{8,50}. Il principio della terapia medica è la regolazione dei meccanismi alla base dell'emodinamica renale per cui il RAAS risulta il target principale ed il cui controllo è sotto l'effetto di diverse classi farmacologiche (Tabella 7, Figura 6).

L'azione di questi farmaci sull'emodinamica renale influisce sui meccanismi compensatori del rene determinando una diminuzione della GFR indicata dall'aumento dei valori di creatinina sierica. Un incremento maggiore del 30% rispetto al valore basale negli stadi IRIS 1 e 2 e di oltre il 10% in stadio IRIS 3 determina la necessità di riconsiderare il trattamento. Nessun incremento

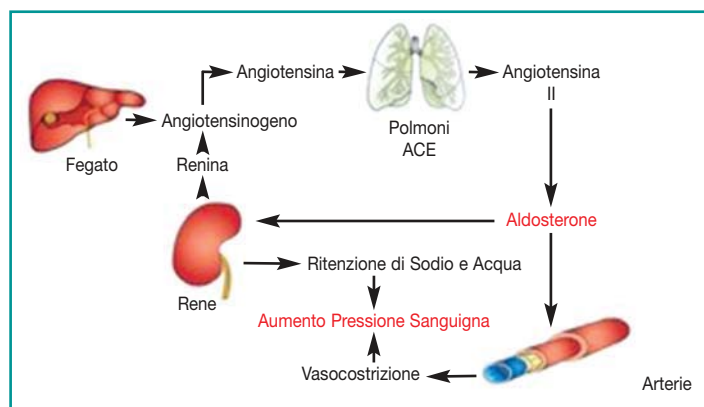


Figura 5 - Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone.

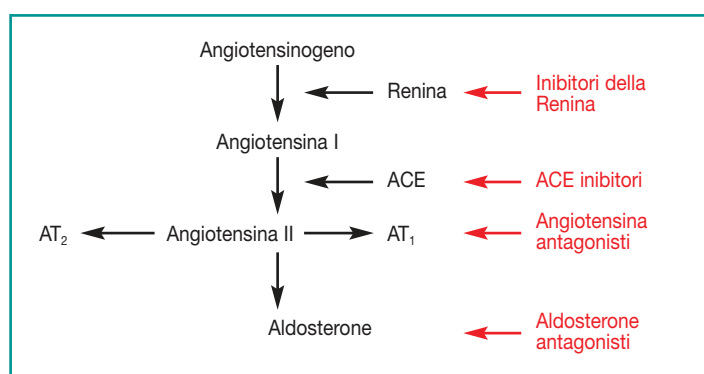


Figura 6 - Classi farmacologiche attive sul RAAS.

è accettabile in stadio IRIS 4, dove la prescrizione del farmaco risulta pertanto controversa. I pazienti disidratati sono i più esposti a tali rischi.

La Figura 7 riporta uno schema utile al monitoraggio della terapia con ACEI.

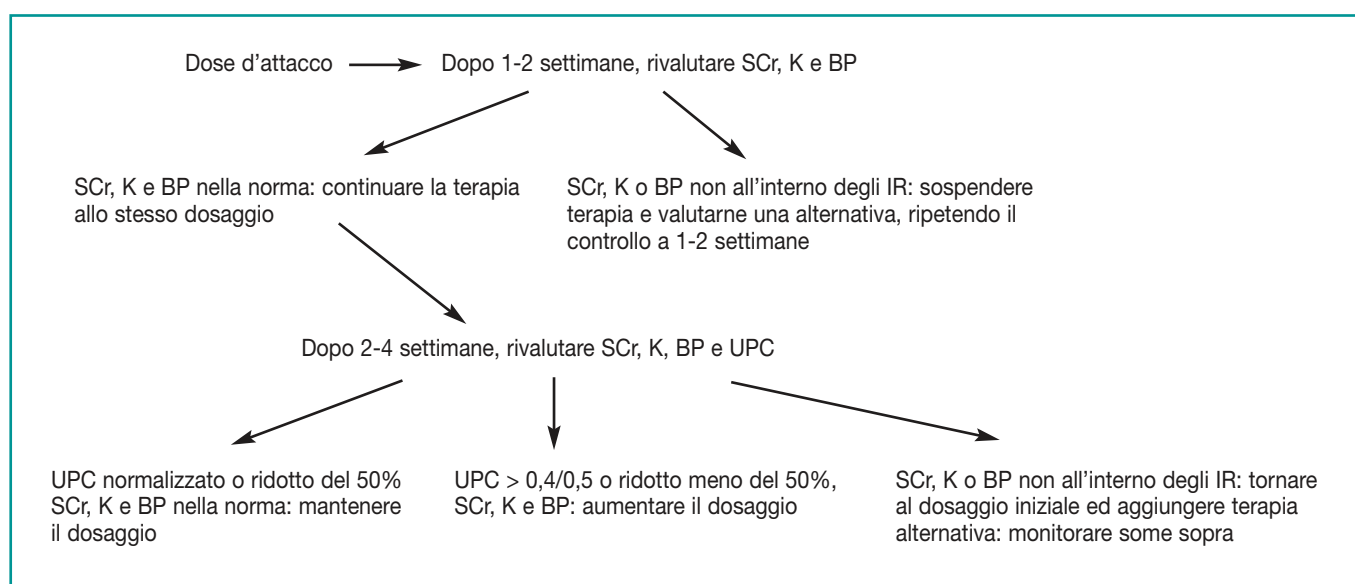


Figura 7 - Schema di monitoraggio per l'utilizzo di ACE-inibitori⁴⁹. SCr = creatininemia, K = potassiemia, BP = pressione sistemica.

NAUSEA, VOMITO E DISAPPETENZA

Insieme a stomatite e gastroduodenite emorragica sono i disturbi gastroenterici più frequentemente associati agli stadi più avanzati di CKD^{3,51}. La riduzione dell'appetito e la perdita di peso che ne consegue vengono associati da parte dei proprietari ad una scarsa qualità della vita dei loro animali⁵².

Si ritiene che alla base di questi disturbi vi siano meccanismi sia centrali (l'accumulo di scorie azotate causa vomito stimolando la *chemoreceptor trigger zone* e di conseguenza il vomito) che periferici (gastrite uremica causata da iperacidità gastrica ed effetto irritante dell'urea sulle mucose)⁵². Ipersalivazione, lambimento delle labbra e letargia possono essere indicativi della presenza di nausea, un sintomo spesso riferito dai pazienti umani nefropatici; è quindi utile indagare sulla loro presenza per una corretta gestione medica⁵³.

Goldstein *et al.* (1998) hanno rilevato la presenza di ipergastrinemia in misura direttamente proporzionale allo stadio IRIS di appartenenza in 30 gatti e giustificato pertanto l'utilizzo di farmaci anti-H2 (ranitidina, famotidina) nella gestione dell'iperacidità gastrica⁵⁴. Tuttavia non esistono ricerche sull'effettiva efficacia di tali principi attivi in medicina veterinaria e lo studio più recente di

McLeland *et al.* (2014) non ha confermato la presenza di gastriti ulcerative *post mortem* in gatti nefropatici né l'aumento dei valori di gastrinemia con l'avanzare della patologia⁵⁵.

Sicuramente, l'utilizzo di farmaci antiemetici ed oressizzanti (Tabella 8) risulta vantaggioso nel mantenere una buona qualità della vita dei pazienti con CKD ed ulteriori studi sull'argomento potranno essere utili⁵⁵.

La mirtazapina agisce come antagonista dei recettori α_2 -adrenergici ed aumenta la secrezione di norepinefrina con un effetto antiemetico ed oressizzante; può determinare tuttavia l'insorgenza di effetti collaterali a carico dell'apparato gastroenterico e del sistema nervoso (nel gatto, ad esempio, vocalizzazioni, tremori, atassia, vomito, irrequietezza, letargia). La sindrome serotoninergica ad essi associata può manifestarsi da 15 minuti a 3 ore dopo la somministrazione del farmaco e può essere controllata con l'utilizzo della ciproheptadina, antistaminico ed antagonista della serotonina utilizzabile a sua volta come stimolante dell'appetito⁵⁷.

PATOLOGIE CONCOMITANTI

È bene considerare una corretta gestione di eventuali patologie concomitanti di cui la CKD o l'età avanzata, caratteristica della maggior parte dei soggetti, diventano fattori predisponenti.

L'utilizzo di farmaci antiemetici ed oressizzanti è fondamentale per mantenere una buona qualità della vita dei pazienti nefropatici.

Infezioni delle vie urinarie: le UTI sono riportate nel 15-30% dei pazienti felini con CKD e, in più del 70% dei casi, risultano spesso subcliniche pur determinando alterazioni a carico del sedimento urinario⁵⁸⁻⁶⁰. Poiché potrebbero

Tabella 8 - Principi attivi utilizzabili per nausea e/o vomito in corso di CKD

Indicazione	Principio attivo	Dose
Anoressia	Ciproheptadina	2-4 mg/gatto SID o BID 1 mg/gatto BID in corso di CKD 0,2 mg/Kg PO BID (cane)
	Mirtazapina	1,88 mg/gatto ogni 48 ore PO ^{55, 56} 0,6 mg/Kg SID PO (cane)
Vomito	Maropitant	1 mg/kg/die SC
	Ondansetron	0,5-1 mg/kg SID/TID SC
	Mirtazapina	1,88 mg/gatto ogni 48 ore PO ^{55, 56} 0,6 mg/Kg SID PO (cane)
Nausea	Famotidina	0,5-1,0 mg/kg ogni 12-24 ore PO
Vomito	Ranitidina	1-2* mg/kg ogni 8-12 ore PO
Ulcere gastroenteriche	Omeprazolo	0.5-1 mg/kg ogni 12-24 ore PO
	Misoprostol	1-5 µg/kg ogni 6-12 ore PO
	Sucralfato	0,25-0,5 g ogni 6-12 ore PO

* Dose da adattare al grado di funzionalità renale.

La gestione di eventuali patologie concomitanti alla CKD (dolori articolari, dismetabolie, UTI) non deve essere dimenticata.

determinare una pielonefrite che aggraverebbe ulteriormente la funzionalità renale, l'urinocoltura viene consigliata durante i controlli; la scelta di un antibiotico ben tollerato dovrà basarsi sui risultati di un antibiogramma e sull'esclusione di quelli nefrotossici (aminoglicosidi, polimixine, nitrofurantoina, enrofloxacin nei pazienti felini con CKD a causa dell'aumentato rischio di retinopatie)².

Patologie articolari: l'utilizzo di FANS deve essere valutato con cautela nei pazienti nefropatici. Viene riportato che l'utilizzo di meloxicam a basso dosaggio (0,01-0,03 mg/kg) sia ben tollerato nella gestione dell'osteoartrite e del dolore in pazienti felini in stadio 1-3 bene idratati⁶¹. Considerare alternative alla terapia medica, quali

fisioterapia ed agopuntura, può giovare in questi casi riducendo gli effetti collaterali dei farmaci normalmente impiegati e garantendo, molto spesso, un miglioramento della qualità della vita.

Ipertiroidismo: tale disendocrinia deve essere esclusa nei pazienti felini poiché può contribuire a far progredire la CKD e mascherarla nel 15-40% dei casi⁶². Nel caso di sospetto di ipertiroidismo in un paziente già nefropatico, pertanto, è bene somministrare metimazolo (anche a dosaggio ridotto) e valutare la ripercussione del farmaco sui valori di iperazotemia e sulle condizioni cliniche del paziente prima di considerare altre opzioni terapeutiche irreversibili (radioterapia).

In conclusione, pur essendo la CKD una malattia complessa da gestire e molto diffusa fra i pazienti geriatrici, le conoscenze attuali permettono ai nostri pazienti di avere una buona qualità della vita e dei tempi di sopravvivenza considerevoli.

PUNTI CHIAVE

- L'approccio terapeutico del paziente con CKD deve essere mirato non esclusivamente al trattamento dei segni clinici presenti nel paziente, ma anche a supportare il proprietario nella gestione quotidiana dell'animale.
- Il trattamento nutrizionale è il primo, indispensabile passo per garantire una buona qualità della vita, rallentare il decorso della malattia e permettere tempi di sopravvivenza più lunghi; è consigliato da alcuni autori anche a partire dallo stadio 1.
- Un'anemia non rigenerativa è un rilievo frequente in corso di CKD, responsabile della compromissione della qualità della vita. È bene ricorrere ad una terapia con analoghi dell'eritropoietina in caso di HCT < 20% o in presenza di segni clinici attribuibili.
- L'ipertensione è uno dei fattori di progressione della nefropatia per cui l'amlodipina è spesso considerata la prima scelta terapeutica.
- La proteinuria è ulteriore causa di progressione della nefropatia. La sua gestione, sempre associata ad una dieta renale con ridotto apporto proteico, è indicata in caso di rapporto UPC > 0,4 (gatto) o 0,5 (cane), anche in stadio IRIS 1.
- La CKD e/o l'età avanzata predispongono all'insorgenza di alcune patologie (UTI, artrosi, dismetabolie), la cui gestione non dovrà essere sottovalutata.

Chronic Kidney Disease treatment in dogs and cats

Summary

Nowadays, Chronic Kidney Disease is one of the most frequent diseases causing death in geriatric patients. The International Renal Interest Society classification allowed the publication of several studies from which it is possible to obtain precise indications about the management of nephropathic patients during each stage of the disease. The administration of a renal diet restricted in protein and phosphorus, the maintenance of an optimal hydration status, of the electrolyte and acid-base balance are essential to guarantee longer survival times. Therapy should minimize signs and symptoms that can compromise the quality of life (anorexia, vomit, anemia) or worsen the outcome (hypertension and proteinuria). Moreover, potential concurrent diseases such as urinary tract infections or endocrinopathies must be ruled out and controlled. The owner compliance and the use of accurate monitoring strategies can play a very important role in the management of these patients.

BIBLIOGRAFIA

1. Iris Guidelines. Available at: <http://www.iris-kidney.com>. Accesso al sito 2 gennaio 2018.
2. Sparkes AH, Caney S, Chaloub S et al. ISFM Consensus Guidelines on the diagnosis and management of feline chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 18: 219-239, 2016.
3. Polzin DJ. Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 23:205-215, 2013.
4. Polzin DJ. Chronic Kidney Disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E. Ed. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. St. Louis: Elsevier, 2017, pp.1938-1959.
5. Jacob F, Polzin DJ, Osborne CA et al. Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic renal failure in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 220: 1163-70, 2002.
6. Ross SJ, Osborne CA, Kirk CA et al. Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic kidney diseases in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 229:949-957, 2006.
7. Elliott J, Rawlings JM, Markwell PJ et al. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. *Journal of Small Animal Practice* 41:235-242, 2000.
8. Burkholder WJ, Lees GE, LeBlanc AK et al. Diet modulates proteinuria in heterozygous female dogs with X-linked hereditary nephropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18:165-75, 2004.
9. Hall JA, Fritsch DA, Yerramilli M et al. A longitudinal study on the acceptance and effects of a therapeutic renal food in pet dogs with IRIS-Stage 1 chronic kidney disease. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 1-11, 2017.
10. Hall JA, MacLeay J, Yerramilli M et al. Positive impact of nutritional interventions on Serum Symmetric Dimethylarginine and Creatinine concentrations in client-owned geriatric cats. *PLoS*.
11. Ross SJ, Osborne CA, Kirk CA et al. Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic kidney disease in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229(6): 949-957, 2006.
12. Jacob F, Polzin D, Osborne CA et al. Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic kidney disease in dogs. *JAVMA*, 220(8): 1163-1170, 2002.
13. Finco DR, Brown SA, Brown CA et al. Protein and calorie effects on progression of induced chronic renal failure in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 59:575-82, 1998.
14. Harjes LM, Parker VJ, Dembek K et al. Fibroblast Growth Factor-23 Concentration in Dogs with Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 31:784-790, 2017.
15. Cortadellas O, Fernandez del Palacio MJ, Talavera J et al. Calcium and phosphorus homeostasis in dogs with spontaneous chronic kidney disease at different stages of severity. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24:73-39, 2010.
16. Barber PJ, Elliott J. Feline chronic renal failure: Calcium homeostasis in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *Journal of Small Animal Practice* 39:108-116, 1998.
17. Stockham SL, Scott MA. Calcium, Phosphorus, magnesium, and Their Regulatory Hormones. In: Stockham SL, Scott MA Ed. *Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology*. Ames; Blackwell Publishing, 2008, pp. 596.
18. Gattineni J, Baum M. Regulation of phosphate transport by fibroblast growth factor 23 (FGF23): Implications for disorders of phosphate metabolism. *Pediatric Nephrology* 25:591-601, 2010.
19. Geddes RF, Elliott J, Syme HM. Relationship between plasma fibroblast growth factor-23 concentration and survival time in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29:1494-1501, 2015.
20. Hall JA, MacLeay J, Yerramilli M et al. Positive impact of nutritional interventions on serum symmetric dimethylarginine and creatine concentrations in client-owned geriatric dogs. *PLoS One* 18;11(4):e0153653, 2016.
21. Lippi I, Guidi G, Marchetti V et al. Prognostic role of the product of serum calcium and phosphorus concentrations in dogs with chronic kidney diseases: 31 cases (2008-2010). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 15;245(10):1135-1140, 2014.
22. Kidder A, Chew D. Treatment options for hyperphosphatemia in feline CKD. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 1: 913-924, 2009.
23. Segev G, Bandt C, Francey T et al. Aluminum toxicity following administration of aluminum-based phosphate binders in 2 dogs with renal failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22: 1432-5, 2008.
24. Schenck PA, Chew DJ. Determination of calcium fractionation in dogs with renal failure. *American Journal of Veterinary Research* 64:1181-1184, 2003.
25. Van Der Broek DH, Chang YM, Elliott J et al. Chronic Kidney Disease in Cats and the Risk of Total Hypercalcemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 31:465-475, 2017.
26. De Brito Galvao JF, Nagode LA, Schenck PA et al. Calcitriol, calcidiol, parathyroid hormone, and fibroblast growth factor-23 interactions in chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 23:134-162, 2013.
27. Chew D, Nagode L. Calcitriol in treatment of chronic renal failure. In: Bonagura J. Ed. *Current veterinary therapy XI*. Philadelphia, Saunders, 1992; pp. 857-860.
28. Hostutler RA, DiBartola SP, Chew DJ et al. Comparison of the effects of daily and intermittent dose calcitriol on serum parathyroid hormone and ionized calcium concentrations in normal cats and cats with chronic renal failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20:1307-1313, 2006.
29. Lulich J, Osborne C, O'Brien T et al. Feline renal failure: questions, answers, questions. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian* 14:127-152, 1992.
30. DiBartola SP, De Moraes HA. Disorders of Potassium: Hypokalemia and Hyperkalemia. In: DiBartola SP. Ed. *Fluid, Electrolyte and Acid-Base Disorders*. 4th edition. St. Louis: Elsevier Saunders, 2012, pp.107.
31. Kimmel P. Management of the patient with chronic renal disease. In: Greenberg A. Ed. *Primer on kidney diseases*. San Diego, Academic Press, 1998: pp. 433-440.
32. Elliott J, Syme HM, Reubens E et al. Assessment of acid-base status of cats with naturally occurring chronic renal failure. *Journal of Small Animal Practice* 44:65-70, 2003.
33. Langston T. Managing fluid and electrolyte disorders in renal failure. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 38:677-697, 2008.
34. Cowgill LD, James KM, Levy JK et al. Use of recombinant human erythropoietin for management of anemia in dogs and cats with renal failure. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 212:521-528, 1998.
35. Bartges JW. Chronic kidney disease in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 42:669-692, 2012.
36. Elliott J, Barber PJ. Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *Journal of Small Animal Practice* 39:78-85, 1998.
37. McCown JL, Specht AJ. Iron homeostasis and disorders in dogs and cats: a review. *Journal of the American Hospital Association* 78:S67-S72, 2011.
38. Ceron JJ, Eckersall PD, Martynetz-Subiela S. Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Veterinary Clinical Pathology* 34:85-99, 2005.
39. Chalhoub S, Langston C, Eatroff A. Anemia of renal disease: what it is, what to do and what's new. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 13:629-640, 2011.
40. Chalhoub S, Langston CE, Farrelly J. The use of darbopoietin to stimulate erythropoiesis in anemia of chronic kidney disease in cats: 25 cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26:363-369, 2012.
41. Markovich JE, Labato MA, Fiocchi EH et al. The use of darbopoietin alfa in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26:802A, 2012.
42. Fiocchi EH, Cowgill LD, Brown DC et al. The Use of Darbopoietin to Stimulate Erythropoiesis in the Treatment of Anemia of Chronic Kidney Disease in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 31:476-485, 2017.
43. Finco DR. Association of systemic hypertension with renal injury in dogs with induced renal failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18(3):289-94, 2004.
44. Jacob F, Polzin D, Osborne C et al. Association between initial systolic blood pressure and risk of developing a uremic crisis or of dying in dogs with chronic renal failure. *Journal of Small Animal Practice* 222:322-329, 2003.

45. Jepson RE, Elliott J, Brodbelt HM et al. Effect of control of systolic blood pressure on survival in cats with systemic hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21:402-409, 2007.
46. Brown SA, Brown CA, Jacob G et al. Effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor benazepril in cats with induced renal insufficiency. *American Journal of Veterinary Research* 62:375-383, 2001.
47. Steele JL, Henik RA. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma aldosterone concentration, plasma renin activity, and blood pressure in spontaneously hypertensive cats with chronic renal disease. *Veterinary Therapeutics* 3: 157-166, 2001.
48. Taylor SS, Sparkes AH, Briscoe K et al. ISFM Consensus Guidelines on the Diagnosis and Management of Hypertension in Cats. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 19:288-303, 2017.
49. Remuzzi G, Perico N, Macia M et al. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements* 99:S57-65, 2005.
50. IRIS Canine GN Study Group Therapy Subgroup, Brown S, Elliott T, Francey T et al. Consensus recommendations for standard therapy of glomerular disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27:S27-S42, 2013.
51. Treatment of Vomiting, Nausea and Inappetence in Cats with Chronic Kidney Disease. Available at: http://www.iris-kidney.com/education/treatment_of_vomiting.html. Accesso al sito 17 gennaio 2018.
52. Bijmans ES, Jepson RE, Syme HM et al. Psychometric Validation of a General Health Quality of Life Tool for Cats Used to Compare Healthy Cats and Cats with Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30:183-91, 2015.
53. Kenward H, Pelligand L, Savary-Bataille K et al. Nausea: current knowledge of mechanisms, measurement and clinical impact. *The Veterinary Journal* 203:36-43, 2015.
54. Goldstein RE, Marks SL, Kass PH et al. Gastrin concentrations in plasma of cats with chronic renal failure. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 213: 826-8, 1998.
55. McLeland SM, Cianciolo RE, Duncan CG et al. A comparison of biochemical and histopathologic staging in cats with chronic kidney disease. *Veterinary Pathology* 52: 524-34, 2015.
56. Quimby JM, Lunn KF. Mirtazapine as an appetite stimulant and antiemetic in cats with chronic kidney disease: a masked placebo-controlled crossover clinical trial. *The Veterinary Journal* 197: 651-5, 2013.
57. Ferguson LE, McLean MK, Bates JA et al. Mirtazapine toxicity in cats: retrospective study of 84 cases (2006-2011). *Journal of Feline Medicine & Surgery* 18:868-874, 2016.
58. Barber PJ, Rawlings JM, Markwell PJ et al. Incidence and prevalence of bacterial urinary tract infections in cats with chronic renal failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13:251, 1999.
59. Mayer-Roenne B, Goldstein RE, Erb HN. Urinary tract infections in cats with hyperthyroidism, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine & Surgery*, 9:124-132, 2007.
60. White JD, Stevenson M, Malik R et al. Urinary tract infections in cats with chronic kidney diseases. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27:234-241, 2013.
61. Gunew MN, Menrath VH, Marshall RD. Long-term safety, efficacy and palatability of oral meloxicam on the longevity of aged cats with and without overt chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 10:235-241, 2008.
62. Van Hoek I, Daminet S. Interactions between thyroid and kidney function in pathological conditions of these systems: a review. *General and Comparative Endocrinology* 160:205-215, 2009.

Comitato Etico Scientifico CESCA (COMITATO ETICO SOCIETÀ CULTURALI ANMVI)



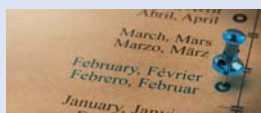
A chi si rivolge?

AUTORI di lavori di ricerca **non sperimentale** con animali e con materiale biologico da essi derivanti e di studi clinici e zootecnici in campo veterinario; potranno usufruire del servizio soci e non soci della SCIVAC, SIVAE, SIVE, SIVAR.



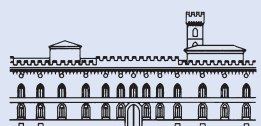
A cosa serve?

Ottenere il **parere di un comitato etico** in merito al rispetto dei criteri di benessere animale relativamente alla possibile pubblicazione di articoli su riviste scientifiche.



Da quando funziona?

Da Febbraio 2018.



Dove siamo?

Il Comitato Etico si è costituito presso SCIVAC e le società scientifiche del gruppo ANMVI con sede Palazzo Trecchi a Cremona.



Perché è stato creato?

Fornire un servizio di utilità agli autori che oggi cercano (e spesso non trovano) un Comitato Etico disposto a rilasciare un parere, in quanto spesso creato all'interno delle Università e per questo dedicato unicamente ai lavori prodotti in ambito accademico.



Nello specifico cosa fa?

Il Comitato Etico Scientifico esamina i **progetti di ricerca** destinati a divenire, previa approvazione, lavori da sottoporre a riviste scientifiche per la revisione ed eventuale pubblicazione; il Comitato esprime un parere valutando i profili bioetici e gli aspetti scientifici riportati nel progetto e fornisce consulenza nell'ambito dell'utilizzo degli animali a fini scientifici nel rispetto della legislazione vigente.

Quanto costa?

Consultare <https://cms.scivac.it/it/editoria/comitatato-etico>

Chi contattare?

Francesca Chiari
comitatoetico@scivac.it - Tel. 0372 403507