

Nefropatia diabetica.

7/11/2011

Prof. G. Capasso

Domenico Di Nardo

Questo è un lavoro del 2003, mostra l'incidenza negli USA dei pazienti diabetici affetti da uremia terminale.

Se noi cominciamo dal 1982 tutti i pazienti che in quell'anno hanno bisogno di dialisi, qual è la % di pazienti che erano affetti da IR dovuta al diabete.

- 27% nel 1982
- 45% nel 2002

Significa che negli USA quasi 1 paziente su 2 che entrano in dialisi è affetto da diabete, quindi insufficienza renale dovuta al diabete.

Cosa succede dall'altra parte del mondo:

- olanda 15%
- svezia 25 %
- australia 22%
- germania 23 %
- italia 16%.

Comunque in ogni popolazione si osserva che una buona parte di pazienti con malattia renale, vi è una forma correlata al diabete.

La malattia diabetica, dopo le vascolari e al pari con le glomerulari, è la seconda/terza causa di insufficienza renale terminale nel nostro Paese.

Se analizziamo il Registro Lombardo di Dialisi vediamo che molti pazienti sottoposti a dialisi sono tra quelli affetti da insufficienza renali di tipo diabetico.

Si riscontra in America e in altri Paesi, in Italia e anche in realtà più piccole come la Lombardia.

Non c'è dubbio che la nefropatia diabetica incide moltissimo per quanto riguarda la frequenza di pazienti che ricorrono ad una forma di trattamento dialitico.

Per quale motivo negli ultimi anni abbiamo registrato un aumento dei pazienti uremici legati al diabete? Le ragioni sono diverse:

- la malattia diabetica è aumentata, perché l'età media della popolazione tende ad aumentare, e il diabete di tipo 2 è più legato all'aumento dell'età
- fattori dietetici, diete sbilanciate e ipercaloriche.

E se aumenta il diabete, aumentano le conseguenze del diabete.

Un altro dato è che grazie alle nuove terapie di nostri colleghi diabetologi, la sopravvivenza nella malattia diabetica è aumentata.

Poi un altro dato: mentre fino a qualche anno fa trattare i pazienti diabetici era una pratica piuttosto rara per l'insufficienza renale di tipo diabetico, oggi con le nostre tecniche (dialisi/trapianto) questo fa sì che vi sia un miglioramento della terapia e un aumento della sopravvivenza.

In tutte le parti del mondo ci si aspetta per i prossimi anni un incremento della patologia diabetica, di conseguenza di nefropatia diabetica,; questo è dovuto al fatto che le condizioni di vita sono migliorate e miglioreranno, pensate alla Cina, all'India che insieme fanno oltre due miliardi e mezzo di persona, aumenterà la richiesta di beni di consumo.

Quindi questa è una patologia di grande conto e dal momento che la malattia diabetica più è lunga più ha le probabilità di interessare il rene questo fa sì che nei prossimi anni, ma già adesso, assisteremo molti più pazienti diabetici che vanno in dialisi per insufficienza renale. Da qui l'importanza di alcune cose:

- cercare di definire la storia clinica della nefropatia diabetica
- vedere se possiamo fare qualcosa affinché questa storia clinica non si tramuti in necessità dialitiche, quindi prevenzione primaria/secondaria/terziaria
- nel momento in cui abbiamo pazienti con nefropatia diabetica, qual è il modo migliore per trattare questi soggetti con IR in fase terminale da nefropatia diabetica.

Un altro dato importante:

noi non soltanto abbiamo più pazienti diabetici che vanno in dialisi, ma se noi andiamo a vedere la sopravvivenza dei pazienti che arrivano in dialisi e li distinguiamo tra pz affetti da glomerulopatia, pz affetti da ipertensione, pz affetti da diabete o altre cause, che succede? Vediamo che tra quelli che vanno in dialisi, i pz diabetici campano di meno!

Poi vediamo la sopravvivenza a 5 aa tra pz diabetici e non diabetici che sono in dialisi, vedete che in effetti in tutte le parti del mondo la sopravvivenza di soggetti affetti da diabete risulta minore rispetto ai soggetti non diabetici, entrambi in dialisi.

Noi non possiamo confrontare Paesi diversi a causa dei fattori genetici, ambientali, ma confrontiamo i due gruppi all'interno di ogni Paese, e vediamo che il risultato è lo stesso: ossia i pazienti con diabete in dialisi campano di meno rispetto a pz non diabetici in dialisi. Però se consideriamo in generale il dializzato in Italia campa di più rispetto al dializzato in America: perché?

- **Trattamento:** in America vi è un approccio terapeutico più tecnologico e meno personalizzato, applicano grandi protocolli a tutti i pazienti, senza cure personalizzate; in Europa e anche in Giappone invece abbiamo un trattamento più personalizzato
- **Tempo medio di dialisi:** in Usa è di 3 ore e 30 min per 3 volte/sett; in Italia 4 ore per 3 volte/sett, quindi vi è ½ ora di differenza ad ogni dialisi, che fa in modo tale che la sopravvivenza dei pazienti in dialisi sia più alta in Italia che in America. In America così la macchina dialitica la puoi usare per tre turni invece che due, sempre motivi economici.

Ci sono stati degli studi in Francia che hanno dimostrato che se trattiamo un soggetto in dialisi per 8 ore invece che 4 ore campano di più! hanno meno complicazioni per il metabolismo calcio-fosforo, per l'equilibrio acido-base, per minore complicanze cardiovascolari, però non è possibile trattenere il paziente per 8 ore, per motivi sociali ma anche economici. Quindi l'emodialisi per 4 ore è un giusto compromesso.

Per questo riteniamo che un trattamento più fisiologico sia la dialisi peritoneale, perché a differenza dell'emodialisi, non viene fatta a giorni alterni, ma tutti i giorni e il pz dializza in effetti non per 4 ore ma per 12 ore e addirittura per 24 ore, il problema è che la dialisi peritoneale, la membrana dializzante è la membrana peritoneale che è quella biologica e si usura, mentre nell'emodialisi la membrana è data dal filtro che si cambia ogni volta.

Si dovrebbe prediligere la dialisi peritoneale, ma vi sono risvolti sociali, un paziente che fa l'avvocato non può andare in giro con un tubo in pancia tutti i giorni, però per un bambino e per il paziente anziano è ottimale la dialisi peritoneale.

Non c'è dubbio che la dialisi peritoneale è quella che sostituisce il rene minuto per minuto e non a giorni alterni come l'emodialisi.

Ora vediamo la STORIA NATURALE DELLA NEFROPATIA DIABETICA: vediamo quando ci accorgiamo un pz diabetico che ha una forma di insufficienza renale: se un pz diabetico ha l'azotemia alta, creatinina alta e presenza importante di proteine nelle urine in assenza di altre motivazioni, noi possiamo fare diagnosi di IR in caso di malattia diabetica, specie se il pz ha il diabete da 20-30 aa, fa insulina, è iperteso, anche senza biopsia. Se poi facciamo la biopsia noi troviamo una forma di nefropatia classica con lesioni sia a livello glomerulare che tubulare e soprattutto a livello delle arteriole renali. Quando il paziente ha nefropatia conclamata, quindi V stadio, il pz deve fare dialisi e ha una sopravvivenza ridotta.

Ci occorrono dei dati per intuire un'eventuale compromissione renale con qualche mese, qualche anno in anticipo:

- GFR: misurarlo bene, non basarsi solo sulla creatinina plasmatica, bisogna utilizzare eventualmente l'inulina, e soprattutto delle formule per calcolare il GFR non solo in base alla creatinemia ma in base a formule che ci danno il GFR non misurato ma calcolato! Un valore più corretto.
- Proteine nelle urine
- Tempo: che va da 0 a 25 aa.

Questo significa che nella malattia diabetica dalla fase di insorgenza alla fase in cui il soggetto va in dialisi possono passare addirittura 25 aa. Quindi dobbiamo cercare di intervenire nelle fasi precocissime della malattia.

Quali sono le caratteristiche fondamentali:

- 1° fase: può durare anche alcuni anni, non c'è nulla tranne **GFR aumentato!**, perché vi è iperfiltrazione glomerulare che è un compenso fisiologico a un decadimento della funzione renale, perché in questa fase il glomerulo cerca di funzionare di più e nel momento in cui il rene iperfiltra questo porta ad un consumo delle sue stesse capacità
- 2° fase o stadio: nelle ultime fasi dell'iperfiltrazione comincia a comparire una proteinuria, che non riscontriamo con le normali tecniche perché è al di sotto dei 150-300 mg/24 h, la chiamiamo **microproteinuria**, quindi microproteinuria in fase iniziale. Con iperfiltrazione e microproteinuria siamo sicuri che quel paziente diabetico ha un interessamento renale.

Questi due concetti sono dei concetti recenti, degli ultimi 10 anni, prima facevano diagnosi quando vi era macroproteinuria e non c'era quasi più niente da fare.

È inutile guardare solo la glicemia in un soggetto diabetico. Il vero intervento di prevenzione si fa quando c'è microproteinuria.

È importante la prevenzione primaria ma bisogna sapere quali sono i fattori di rischio per la progressione della nefropatia diabetica:

- ✓ sesso: quello maschile è più svantaggiato
- ✓ fumo
- ✓ BMI
- ✓ pressione arteriosa media
- ✓ HbA1C: emoglobina glicosilata
- ✓ Colesterolo totale.

Soprattutto gli ultimi tre sono più significativi.

Quindi se un paziente diabetico ha la microproteinuria per fare prevenzione dobbiamo osservare un corretto stile di vita, quindi eliminare il fumo, ridurre il peso corporeo, ma soprattutto controllo rigoroso della pressione arteriosa, controllo metabolico della malattia

diabetica in modo aggressivo con emoglobina glicosilata < 6-7%, e controllo del colesterolo totale; tutto questo perché dobbiamo prevenire l'evoluzione verso micro e macroproteinuria. Si è visto che pazienti con emoglobina glicosilata inferiore al 6-7% osservano tempi più lunghi per l'evoluzione verso la macroproteinuria, lo stesso per pazienti che hanno controllato la pressione arteriosa con ACE inibitori.

Quali sono le conclusioni per la **prevenzione primaria**:

controllo aggressivo della pressione arteriosa con un target di 120/70 mmHg, e della glicemia con un'emoglobina glicosilata <6-7%, glicemia pre-prandiale tra i 90 e i 130 mg/dl, picco post-prandiale < 180mg/dl, ma è più importante l'emoglobina glicosilata.. Questa è una strategia fondamentale nella comparsa di microproteinuria. Un dato importantissimo è che in questa fase è più importante il controllo della pressione arteriosa che il tipo di farmaco utilizzato per ottenerlo, è importante il target 120/70 mmHg indipendentemente dall'uso di ACE-inibitori, calcio-antagonisti o diuretici, e questo è un target più basso rispetto alla popolazione generale ipertesa e al paziente diabetico senza nefropatia incipiente associata.

- 3° fase o stadio incipiente: macroproteinuria con proteinuria >300 mg/24 h. Non vi è più la fase di iperfiltrazione glomerulare.

Quali sono i fattori di rischio, per un'eventuale progressione, da tener presente in questa fase:

- ✓ età
- ✓ momento di insorgenza dell'albuminuria
- ✓ Hb glicosilata
- ✓ Pressione arteriosa
- ✓ Assetto lipidico

Quindi più o meno gli stessi fattori. Ci sono degli studi che hanno dimostrato che è necessario trattare questi pazienti in questa fase con la **stessa aggressività verso la pressione arteriosa**! Per prolungare il tempo di comparsa dell'albuminuria franca.

Nel momento in cui un paziente ha proteinuria, quali sono i dati per attuare una **prevenzione secondaria**:

- ✓ controllo aggressivo della p.a. previene fortemente lo sviluppo di una macroproteinuria in pz che hanno una microproteinuria senza più filtrazione, in questo caso però per raggiungere il target pressorio i farmaci da utilizzare sono gli ACE-inibitori e i Sartinici, perché a parità di effetto anti-ipertensivo, hanno effetto anti-proteinurico rispetto agli altri farmaci anti-ipertensivi (studi lo hanno dimostrato!).
 - ✓ controllo della glicemia per evitare la progressione in IR conclamata
- 4° fase o stadio: **nefropatia franca**: purtroppo gran parte dei pz diabetici che oggi vediamo hanno già riduzione della filtrazione glomerulare e macroproteinuria. In questo caso l'uso di ACE-inibitori non è più un consiglio ma un dovere! Perché rallenta l'evoluzione in IR, oppure con antagonisti recettoriali (questo è stato dimostrato da studi con pz trattati con placebo e altri trattati con questi 2 farmaci, che ritardano la necessità dialitica)

Prevenzione terziaria: quando i pz sono già in IR indipendentemente dal tipo di diabete l'uso degli ACE-inibitori e dei Sartinici è più efficace rispetto agli altri tipi di farmaci anti-ipertensivi, e questo a parità di controllo pressorio ottenuto. Quindi sia nella fase di micro- sia nella fase di macro-proteinuria o conclamata, i farmaci da utilizzare sono gli ACE-inibitori o i Sartinici, oppure insieme purché si raggiunga il target 120/70 mmHg, poiché a

parità di effetto anti-ipertensivo,rispetto agli altri farmaci,hanno un effetto nefroprotettivo maggiore.

- 5° fase o stadio dell'IR terminale: oggi qual è la terapia quando comunque abbiamo pazienti diabetici alla fine della storia naturale,quando gli sforzi sono stati inutili?

Abbiamo 3 possibilità:

- ✓ emodialisi
- ✓ dialisi peritoneale
- ✓ trapianto

Oggi gran parte sono trattati con l'emodialisi,una piccola parte fanno dialisi peritoneale (in forma continua e in forma automatizzata) e una parte più piccola riceve un trapianto.

È una scelta corretta?

Quali sono i problemi dell'emodialisi in corso di nefropatia diabetica in fase terminale:

- ✓ accesso vascolare, la fistola artero-venosa è più difficile da fare nei diabetici
- ✓ instabilità vascolare,con sbalzi pressori

Quali sono i problemi della dialisi peritoneale in corso di nefropatia diabetica in fase terminale:

- ✓ aumento permeabilità peritoneale a piccole molecole
- ✓ più facile perdita della capacità filtrante della membrana peritoneale; sappiamo che tramite un catetere viene introdotto un liquido che contiene glucosio che per effetto osmotico richiama liquido all'interno del compartimento peritoneale,che porta con se urea,sodio, un po' di calcio,azoto,ecc. Quindi dopo due ore si tira il liquido fuori,il quale avrà una composizione diversa,e nel frattempo noi abbiamo comunque dato con il liquido bicarbonato,potassio,sodio,ecc. Il fattore importante è che ci deve essere una **sostanza osmoticamente attiva**, che attira acqua dal compartimento extracellulare a quello intraperitoneale, e che è il glucosio(ma vi sono anche altre sostanze).
- ✓ Il problema è che a lungo andare si può creare una **fibrosi** del peritoneo e non avvengono più gli scambi: nel pz diabetico il rischio di fibrosi è più alto e in più mettendo glucosio noi peggioriamo il diabete,per ovviare si dà anche insulina. Nonostante ciò la mortalità per pz che fanno emodialisi è la stessa più o meno per pz che fanno dialisi peritoneale.

Per quanto riguarda pz sottoposti a trapianto,studi hanno dimostrato che campano di più rispetto a pz emodializzati o in dialisi peritoneale,quindi **il trapianto dovrebbe essere il trattamento di scelta** per l'IR in pz diabetici!!!, sia da cadavere sia da donatore vivo,con aumento della sopravvivenza a 5 aa rispetto a pz diabetici trattati con emodialisi o dialisi peritoneale.

Il problema è che la % dei trapianti,specie in Italia è bassa,mentre in Spagna vi è un'alta casistica di trapianti di rene.