Nefropatia diabetica o nefropatia in diabetica...!

Sebastiano Squatrito

Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica e Divisione Clinicizzata di Endocrinologia,
Università degli Studi, Ospedale Garibaldi, Catania

Donna di anni 56, viene alla nostra osservazione per diabete mellito scompensato e reperti di laboratorio deponenti per insufficienza renale.

Anamnesi personale

Menarca a 11 anni e cicli successivi riferiti regolari. Quattro gravidanze a termine all'età di 18, 20, 24 e 35 anni. Tre feti macrosomici (kg 4,8, 5,0, 4,4). Menopausa all'età di 51 anni.

Non segue alcun regime dietetico, non beve alcolici, non ha mai fumato. Progressivo incremento ponderale dall'epoca puberale; non ha mai praticato terapia dietetica. Lo stile di vita è sedentario.

Alvo regolare, poliuria e nicturia (2-3 minzioni notturne).

Anamnesi familiare

Padre in sovrappeso deceduto a 56 anni per IMA.

Madre obesa, ipertesa e diabetica dall'età di 45 anni, deceduta a 68 anni per ictus.

Un fratello di 67 anni affetto da diabete mellito da circa 10 anni e in terapia con ipoglicemizzanti orali. Una zia paterna deceduta per carcinoma tiroideo a 67 anni. Uno zio paterno con IMA a 54 anni. Familiarità negativa per dislipidemie e altre malattie endocrino-metaboliche.

Anamnesi patologica remota

All'età di 35 anni, in occasione dell'ultima gravidanza, riferisce gestosi con riscontro di valori pressori medi pari a 160/100 mmHg e valori massimi pari a 200/120 mmHg. In quella occasione la glicemia era nella norma (88 mg/dl), l'azotemia 18 mg/dl, la creatinina 0,6 mg/dl. Da allora non ha più effettuato controlli pressori fino a cinque anni fa quando, per il riscontro di valori elevati, è stata iniziata terapia con ACE-inibitori.

All'età di 42 anni intervento per litiasi renale. In corso di ricovero la glicemia era ancora nella norma (105 mg/dl), l'azotemia 30 mg/dl, la creatinina 1,1 mg/dl.

Una ecografia renale mostrava: rene destro di dimensioni nella norma, ecostruttura mantenuta, lieve dilatazione pielocaliceale; rene sinistro nella norma.

Anamnesi patologica prossima

All'età di 48 anni comparsa di poliuria, polidipsia e calo ponderale (circa 4 kg in un anno) con riscontro di iperglicemia a digiuno (valore riferito 130 mg/dl). La paziente ha sottovalutato questi dati e non ha praticato alcuna terapia né tantomeno un monitoraggio glicemico.

A maggio del 2006, in seguito alla comparsa di dolori addominali associati a nausea e vomito, su consiglio del curante, ha eseguito alcuni controlli di laboratorio che hanno evidenziato:

- glicemia 258 mg/dl
- creatinina 1,63 mg/dl
- uricemia 8,3 mg/dl
- colesterolo totale 343 mg/dl, colesterolo HDL 47 mg/dl, trigliceridi 330 mg/dl
- γ GT 132 U/L
- HbA_{1c} 11,2%
- microalbuminuria 200 mg/dl
- esame delle urine: proteine ++, nitriti ++-, 30-40 leucociti PCM, 4-5 emazie PCM, discreto numero di cellule di sfaldamento delle BVU
- ecografia renale: rene sinistro di dimensioni regolari, mantenuto il rapporto cortico-midollare senza dilatazione delle vie escretrici; si segnala la presenza di alcune aree anecogene di natura cistica la maggiore delle quali di 20 mm di diametro; rene destro di dimensioni lievemente ridotte, con assottigliamento della corticale e presenza di alcune immagini iperecogene compatibili con microcalcoli. Non dilatazioni delle vie escretrici.

In seguito a questi risultati il medico curante ha prescritto terapia con glibenclamide più metformina (1\2

cp a colazione, 1 cp a pranzo e 1 cp a cena) e atorvastatina 20 mg a cena. La paziente assume inoltre ramipril 5 mg al mattino.

Alla luce di questi risultati la paziente chiede e ottiene il ricovero presso un reparto di diabetologia.

Ricovero (30 maggio 2006)

Al momento del ricovero la paziente presenta i seguenti dati:

Peso kg 90, altezza cm 153, BMI 38,4, circonferenza vita 119 cm, frequenza cardiaca 80 bpm, PA 130/80 mmHg.

Esami di laboratorio

- *Curva glicemica oraria*
 - prima di colazione: 99 mg/dl
 - prima di pranzo: 108 mg/dl
 - 90 min dopo pranzo: 187 mg/dl
 - prima di cena: 131 mg/dl
 - 90 min dopo cena: 160 mg/dl
- HbA_{1c} 10,5%
- azotemia 115 mg/dl
- creatinina 1,7 mg/dl; clearance della creatinina 47,00 ml/min; proteinuria 2,55 g/24h
- uricemia 8,0 mg/dl
- colesterolo totale 189 mg/dl; colesterolo HDL 31 mg/dl; colesterolo LDL 112 mg/dl; trigliceridi 232 mg/dl
- sodio 138 mEq/l; potassio 5,5 mEq/l; cloro 109 mEq/l; calcio 9,6 mg/dl; fosforo 4,1 mg/dl
- GOT/GPT 15/18 mU/ml; γ GT 72 mU/ml; colinesterasi 9,995 mU/ml
- VES 72 mm/h, PCR 2,2 mg/dl (v.n. <0,5), fibrinogeno 637 mg/dl (v.n. 200–450)
- esame delle urine: proteine +, nitriti ++, 10–20 leucociti PCM, 4–5 globuli rossi PCM, presenti alcuni miceti.

All'esame obiettivo non si riscontra nulla di particolare a eccezione di una tiroide palpabile, di volume aumentato con riscontro di numerosi noduli.

1° Quesito

Alla luce dei dati disponibili, in questa paziente possiamo porre diagnosi di nefropatia diabetica?

Generalmente le alterazioni indotte dal diabete sul rene si sviluppano molto lentamente durante diversi anni.

Le alterazioni cominciano con l'inizio del diabete con un aumento delle dimensioni dei reni e del flusso ematico renale. Questa fase è conosciuta come Stadio 1 (ipertrofia, iperfunzione). La progressione di questa condizione è strettamente collegata al compenso metabolico. Se la glicemia rimane elevata, nel giro di 2–5 anni si passa allo Stadio 2 caratterizzato da un ispessimento della membrana basale glomerulare (riscontrabile a un esame biptico). Persistendo l'alterazione della membrana basale, questa perde progressivamente la sua capacità di filtrazione divenendo permeabile alle proteine con comparsa della microalbuminuria (Stadio 3). Questo stadio segna l'inizio della nefropatia e si può manifestare nel giro di 5–15 anni. Dalla fase della microalbuminuria, in assenza di adeguati interventi, si passa allo Stadio 4 o della nefropatia clinica (10–25 anni) caratterizzato da franca proteinuria, riduzione del filtrato glomerulare e progressivo danno glomerulare. Questo processo è aggravato dall'ipertensione e di solito non è più reversibile. Segue lo Stadio 5 dell'insufficienza renale (15–30 anni) con aumento della creatinina, ulteriore riduzione del filtrato glomerulare fino alla insufficienza terminale.

Le informazioni ricavate dall'anamnesi della nostra paziente, e i precedenti esami di laboratorio, fanno datare l'inizio del diabete all'età di 48 anni (riscontro di glicemia pari a 130 mg/dl). Considerando che attualmente la paziente ha 56 anni, possiamo considerare che la durata della malattia è ancora breve (8 anni) per giustificare livelli di azotemia e creatininemia elevati, e una macroproteinuria espressione di insufficienza renale cronica in fase avanzata.

Questa condizione di nefropatia non è quindi verosimilmente da inquadrare in una nefropatia diabetica.

2° Quesito

Quali altri esami potrebbero essere utili al fine di caratterizzare questa nefropatia?

- a) Altri esami di laboratorio per individuare eventuali altre patologie glomerulari
- b) Eco-Doppler arterie renali
- c) Biopsia renale
- d) Valutazione delle altre complicanze micro e macroangiopatiche

I pazienti con patologie glomerulari renali possono essere totalmente asintomatici o presentare minime

alterazioni fino a tutti i segni conclamati delle sindromi nefritiche o nefrosiche. Per tale motivo nella diagnostica differenziale vanno prese in considerazione le diverse cause di patologia.

Valutazione di eventuali infezioni

Urinocoltura con antibiogramma: ha evidenziato la presenza di *Escherichia coli* con una carica batterica >100.000 UFC/ML.

Valutazione di alterazioni di struttura

Ecografia del rene e delle vie escrettrici: ha evidenziato il rene destro ridotto di volume mentre il rene sinistro appare di dimensioni ai limiti alti della norma. Il rapporto cortico-midollare non è più valutabile bilateralmente e la corticale appare assottigliata e iperecogena specie a destra. Nulla da rilevare nel contesto del complesso calico-pielico che a sinistra appare espanso. Vescica senza apparente patologia di parete, né masse aggettanti nel lume. Ristagno post-minzionale non significativo.

Eco-Doppler delle arterie renali

Normale morfologia parietale in assenza di stenosi emodinamicamente significative a carico delle arterie renali. Fisiologica emodinamica trifasica a basse resistenze periferiche bilateralmente.

Valutazione della eventuale presenza di altre complicanze microvascolari che sono quasi sempre associate a una nefropatia diabetica in fase avanzata

Retinografia: papilla a margini regolari; vasi lievemente alterati per decorso e calibro con iniziali incroci artero-venosi. Presenza di rari microaneurismi e diversi noduli cotonosi su tutto l'ambito esplorato. Verosimile retinopatia ipertensiva con iniziale retinopatia diabetica.

Valutazione della neuropatia sensitivo-motoria attraverso biotesiometria: esame nella norma.

Valutazione della eventuale presenza di altre complicanze macrovascolari

Anche il rischio di coronaropatie aumenta in maniera significativa nei pazienti diabetici con microalbuminuria. La valutazione cardiovascolare della nostra paziente è stata eseguita attraverso i seguenti esami:

- ECG: ritmo sinusale a 75 b/min; asse elettrico tendente a sinistra; turbe aspecifiche della ripolarizzazione ventricolare.

- Ecocardiogramma: ventricolo sinistro di normali dimensioni, lievemente ipertrofico, con funzione di pompa conservata (FE 58%), modesta alterazione della compliance del ventricolo sinistro. Nei limiti tutti gli altri parametri.
- Eco-Doppler dei tronchi sovraortici: a destra iperplasia parietale in assenza di stenosi emodinamicamente significative a carico delle carotidi comuni ed esterne. Placca fibrocalcifica a livello del bulbo e dell'emergenza dell'arteria carotide interna non emodinamicamente significativa (<30%). A sinistra iperplasia parietale in assenza di stenosi emodinamicamente significative a carico delle arterie carotidi comuni, interna ed esterna.
- Eco-Doppler degli arti inferiori: asse iliaco-femoropopliteo-tibiale con normale morfologia parietale in assenza di stenosi emodinamiche in atto bilateralmente. Arterie tibiali presenti con emodinamica trifasica fisiologica su tutti i distretti esplorati bilateralmente.

Il principale strumento diagnostico in molte patologie renali resta però l'esame biottico per via transcutanea che dovrebbe essere eseguito nelle fasi precoci della malattia, perché un eventuale intervento terapeutico precoce è essenziale per preservare la funzione residua e prevenire ulteriori peggioramenti potenzialmente irreversibili. La nostra paziente ha rifiutato però l'esame.

Dalla valutazione dei dati soprariportati si evidenzia come la paziente presenti una positività per un processo infettivo in corso, mentre, a fronte di una condizione di avanzata insufficienza renale, non presenta in atto segni importanti di micro o macroangiopatia a carico di altri distretti. Questi dati possono avvalorare l'ipotesi che la nefropatia che la paziente presenta non sia una nefropatia diabetica.

3° Quesito

Quali altre forme di nefropatia devono essere prese in considerazione in questa paziente?

- a) Sindromi nefritiche
- b) Sindromi nefrosiche
- c) Forme miste

Sindromi nefritiche

Diverse patologie infiammatorie e non infiammatorie possono interessare la struttura e la funzione glomeru-

lare. Di solito i nefrologi usano il termine "glomerulonefrite" per indicare una patologia glomerulare secondaria a un processo infiammatorio che condiziona una risposta immunologica. Le manifestazioni cliniche di queste forme includono l'ematuria macroscopica o microscopica, la proteinuria, l'ipertensione e un aumento dei livelli di creatinina. La presenza di emazie e cilindri nelle urine rappresenta l'elemento patognomonico delle glomerulonefriti. La proteinuria è in genere inferiore a 3,5 g/24h, mentre le sindromi nefrosiche si distinguono per un marcato aumento della permeabilità glomerulare e una proteinuria >3,5 g/24h. Le principali complicanze delle sindromi nefritiche sono l'ipertensione, l'ipercaliemia, l'acidosi metabolica. La ridotta filtrazione glomerulare causa una marcata ritenzione di sali e acqua che porta all'ipertensione e all'edema.

Le glomerulonefriti possono essere classificate in tre principali categorie sulla base dei meccanismi patogenetici sottostanti: forme mediate da immunocomplessi (post-infettive, da immunoglobuline IgA); forme indotte da anticorpi (malattia da anticorpi anti-membrana basale glomerulare - GBM); forme pauci-immuni (vasculiti associate con anticorpi anti neutrofili citoplasmatici - ANCA). L'evoluzione clinica delle diverse forme può essere molto variabile.

Glomerulonefriti associate a infezioni: forme acute di glomerulonefriti possono essere causate da infezioni batteriche (Streptococco, Stafilococco aureo, Salmonella, Escherichia coli, Micoplasma), virali (Epatiti B e C, HIV, Citomegalovirus), parassitarie (Schistosoma, Plasmodium, Tripanosoma) e fungine (Aspergillo, Histoplasma, Candida). Le forme associate a infezioni sono tipicamente collegate a immunocomplessi.

La forma classica di glomerulonefrite infettiva è quella post-streptococcica (PSGN = *poststreptococcal glomerulonephritis*) anche se le forme più frequenti sono quelle legate alle epatiti.

La maggior parte dei pazienti (95%) recupera una funzione renale normale, anche se una piccola parte può sviluppare insufficienza renale terminale. L'ematuria microscopica può persistere per diversi anni mentre la proteinuria può in certi casi aumentare nelle fasi di recupero della malattia.

Glomerulonefriti da IgA: colpiscono maggiormente i soggetti di sesso maschile (frequente nei bambini e nei giovani adulti). Derivano dalla deposizione di immunoglobuline IgA nelle cellule mesangiali attivando una

risposta infiammatoria. La lesione caratteristica è rappresentata da una proliferazione di queste cellule. Il coinvolgimento glomerulare può essere focale o diffuso. Le glomerulonefriti da IgA si possono presentare con sei differenti modelli di presentazione clinica: ematuria macroscopica episodica che è la più frequente (40-50% dei casi); ematuria microscopica asintomatica con proteinuria <3,5 g/24h; sindrome nefrosica; insufficienza renale acuta; insufficienza renale cronica e ipertensione; patologie sistemiche concomitanti.

La diagnosi è di solito clinica supportata dalla biopsia renale. Non esiste una terapia certamente efficace, utile l'uso di ACE-inibitori e sartanici per ridurre la proteinuria. La patologia ha un andamento cronico e nel 20% dei casi può portare a insufficienza renale terminale.

Glomerulonefriti da anticorpi anti-membrana basale glomerulare (anti-GBM): forma molto rara, più frequente nei maschi intorno a 60-70 anni. È causata da anticorpi contro il collagene della membrana basale con conseguente lesione proliferativa necrotizzante diffusa che spesso si associa a concomitante patologia polmonare.

Si accompagna a un rapido declino della funzione renale.

Sindromi nefrosiche

Sono caratterizzate da marcata proteinuria (>3,5 g/24h), ipoalbuminemia (<3 g/dl), edemi periferici, iperlipemia, lipiduria.

Sono secondarie a un marcato incremento della permeabilità glomerulare alle proteine e ad altre macromolecole. In genere non si accompagnano a una precoce insufficienza renale anche se l'interessamento glomerulare è di grado elevato. Di solito non si riscontrano globuli rossi o cilindri nel sedimento urinario e la creatinina aumenta nelle fasi avanzate della patologia. Il marcatore principale delle sindromi nefrosiche è una proteinuria >3,5 g/24h (valutabile anche come rapporto albumina/creatinina (mg/mg) >3,5).

Possono essere la manifestazione di una malattia glomerulare primitiva, o essere secondarie a malattie sistemiche come il diabete.

Nel caso della nostra paziente, considerate le caratteristiche e i dati di laboratorio (sedimento urinario, riscontro di *Escherichia coli*, proteinuria <3,5 g/24h) la diagnosi più probabile potrebbe essere quella di "glomerulonefrite acuta associata a infezione."

4° Quesito

Alla luce dei dati clinici e di laboratorio, quali di questi interventi terapeutici considerate corretti in questa paziente?

- a) Terapia antibiotica per trattare l'infezione da *Escherichia coli*
- b) Dieta ipoproteica con restrizione di sodio e di liquidi
- c) Antipertensivi
- d) Statine
- e) Continuare la glibenclamide + metformina
- f) Repaglinide e/o glitazoni
- g) Terapia insulinica

Terapia antibiotica: ha scarsa efficacia in queste forme perché l'infezione scatenante di solito si manifesta alcune settimane prima e i complessi antigene-anticorpo sono già formati al momento della diagnosi. Il trattamento è, pertanto, di supporto.

Dieta ipoproteica: la restrizione dell'apporto proteico riduce l'eccessivo accumulo di residui azotati, e può rallentare la progressione dell'insufficienza renale. L'apporto di proteine dovrebbe essere ridotto a 0,6–0,7 g/kg/die. Non vi sono dati validati circa l'efficacia di apporti proteici ancora minori. Contestualmente deve essere assicurato un adeguato apporto calorico (35–50 kcal/kg/die) al fine di evitare il catabolismo delle proteine endogene. Bisogna valutare con attenzione i pazienti ai primi segni di malnutrizione.

La restrizione di sodio e di liquidi deve essere definita su base individuale, tenendo in considerazione le condizioni cardio-circolatorie del paziente. Per la maggior parte dei pazienti una dieta priva di aggiunte di sodio (8 g/die di NaCl) è sufficientemente appetibile e adeguata. Se necessario, può essere calcolata la perdita urinaria di sodio per pianificare l'esatto apporto dietetico. La restrizione dell'apporto di liquidi trova indicazione soltanto nei soggetti con iponatriemia da emodiluizione, mentre è richiesta una maggiore restrizione di sodio e liquidi nei casi di scompenso cardiaco.

Terapia antipertensiva: l'ipertensione accelera il declino della funzione renale nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica e quindi deve essere trattata in maniera aggressiva. L'uso degli ACE-inibitori è preferibile in quanto essi riducono la pressione di filtrazione glomerulare e la proteinuria (l'obiettivo di trattamento è quello di ridurre la proteinuria a un valore inferiore a 1 g/24 h). L'associazione di ACE-inibitori e sartanici può aumentare l'effetto antiproteinurico e rallentare ulteriormente la progressione della nefropatia a parità di livelli pressori.

Statine: oltre all'effetto sulla riduzione dei livelli di colesterolo, le statine riducono la proteinuria intervenendo quindi anche sulla prevenzione della progressione della patologia glomerulare con un meccanismo indipendente dalla riduzione dei lipidi.

Glibenclamide + metformina: l'insufficienza renale costituisce controindicazione sia all'uso delle sulfoniluree sia delle biguanidi che, pertanto, in questa paziente non vanno utilizzate.

Repaglinide e/o glitazoni: per entrambi questi farmaci non sono riportate controindicazioni all'uso in pazienti diabetici con insufficienza renale. La loro scelta è quindi da mettere in relazione con gli obiettivi glicemici che vogliamo raggiungere. Al momento del ricovero la paziente presenta evidenti segni di insulino-resistenza, una prevalente iperglicemia post-prandiale e un livello di HbA_{1c} pari a 10,5, espressione di una importante condizione di scompenso glicemico. Di contro, al fine di rallentare la progressione dell'insufficienza renale, il nostro obiettivo è quello di raggiungere quanto più rapidamente possibile un controllo glicemico stretto caratterizzato non solo da una HbA_{1c} <6,5%, ma anche da una glicemia a digiuno non superiore a 130 mg/dl e da una glicemia post-prandiale non superiore a 160 mg/dl.

Terapia insulinica: alla luce delle considerazioni precedentemente espresse, la necessità di raggiungere rapidamente e mantenere un compenso glicemico stretto rappresenta una indicazione all'uso precoce della terapia insulinica.

Durante il ricovero la paziente ha iniziato una dieta da 1.500 kcal con 0,6 g/kg di peso corporeo ideale di proteine e la terapia insulinica con uno schema *basal/bolus* con analoghi ad azione rapida ai pasti principali e insulina ad azione ritardata (Detemir) a cena per un totale complessivo di 0,7 U/kg di peso corporeo. Ha continuato la terapia con ACE-inibitori mantenendo valori di pressione arteriosa di 125/80 mmHg e atorvastatina 20 mg. Un controllo della proteinuria a distanza di 7 giorni dall'inizio del ricovero ha evidenziato valori di 0,92 g/24 h.

Bibliografia

1. Remuzzi G., Bertoni T.: Mechanisms of disease: pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998, 339, 1448-1456.
2. Hricik D.E., Chung-Park M., Sedor J.R.: Glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1998, 339, 888-899.
3. Andrei S., Levey M.D.: Nondiabetic kidney disease. *N Engl J Med* 2002, 347, 1505-1511.
4. Remuzzi G., Schieppati A., Ruggenti P.: Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2002, 346, 1145-1151.