

# NEFROPATIA DIABETICA

## Inquadramento e strumenti diagnostici

Dott.ssa Daniela Mantella

UOC Nefrologia Dialisi Trapianto

POIT AO San Camillo Forlanini

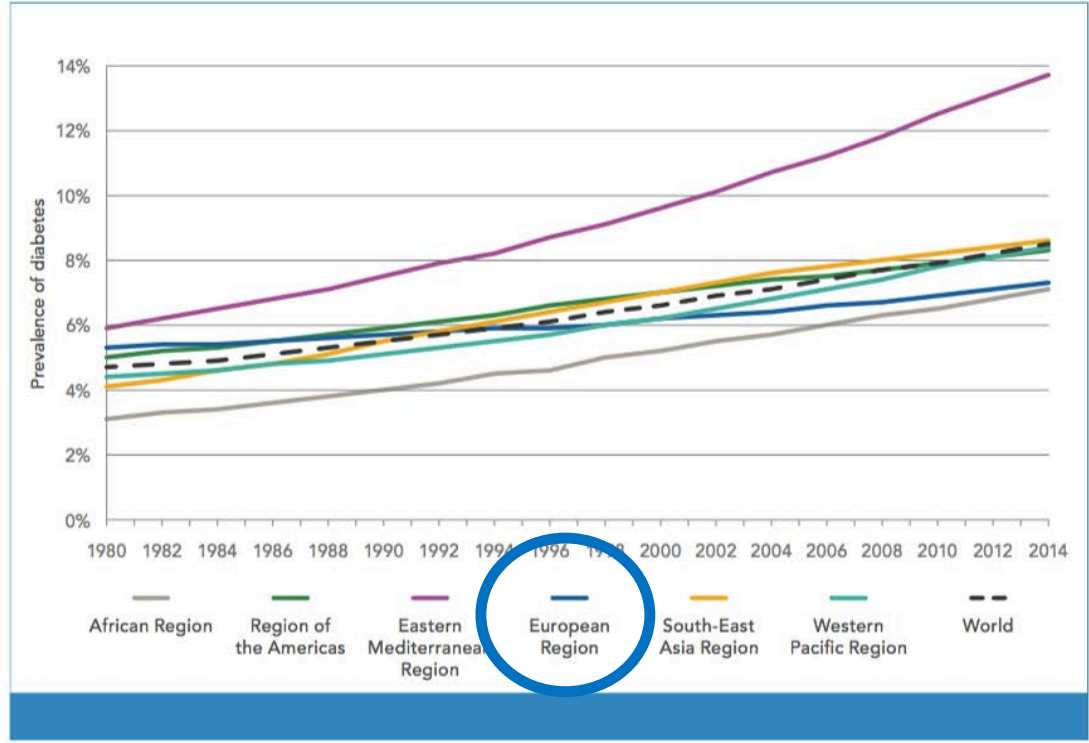
## **CONGRESSO REGIONALE AMD - SID**

**Alleanza strategica nella gestione del paziente diabetico: attori a confronto**

**Roma, 5-6 maggio 2017**

- La dr.ssa A. D. Mantella dichiara di NON aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche

FIGURE 4B. TRENDS IN PREVALENCE OF DIABETES, 1980–2014, BY WHO REGION

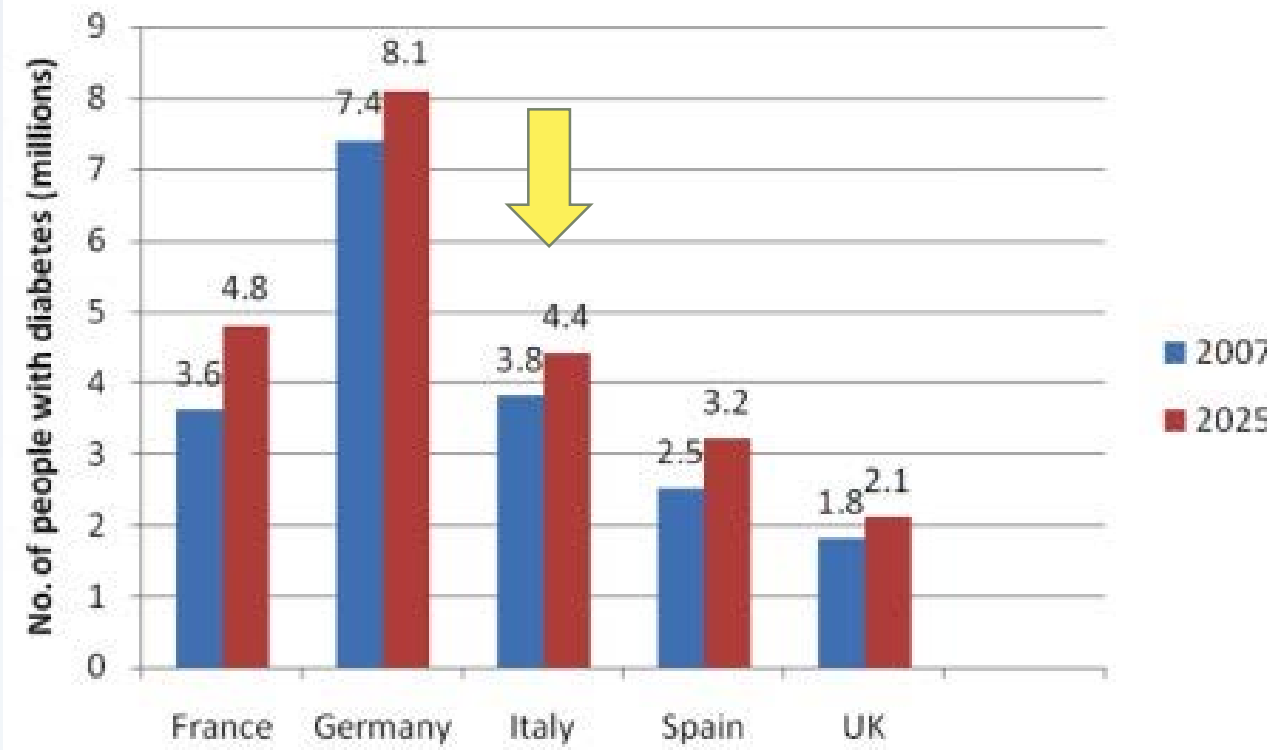


Previsione numero diabetici in Europa

In 2014

**422 million**  
adults had diabetes

**GLOBAL REPORT ON DIABETES**



# WHO (World Health Organization)

La diffusione del diabete sta assumendo caratteri di vera e propria epidemia

- 387 milioni pz diabetici
- 4,9 milioni muoiono per complicanze legate al diabete
- Nefropatia diabetica rappresenta la **principale causa di ESRD** .

INCIDENZA DM tra i pz entrati in dialisi (1999-2002) :

USA 44% ,  
Europa 39%  
Austria 34%  
Italia 16%

oltre l'80% dei pazienti diabetici sottoposti a terapia dialitica è rappresentato **DM tipo 2 (maggior prevalenza)**

# PREVALENZA ED INCIDENZA DEL DM NELLA POPOLAZIONE GENERALE

	<b>DM tipo 1</b>	<b>DM tipo 2</b>
<b>Prevalenza</b>	<b>0,2-0,5%</b>	<b>6-8%</b>
<b>Incidenza</b>	<b>1-35/100.000</b>	<b>3% a 50 anni 11% a 70 anni</b>

# Complicanze croniche del DM

## Macrovascolari

- ▮ Cardiopatia ischemica
- ▮ Ictus cerebrale
- ▮ Vasculopatia periferica

## Microvascolari

- ▮ Retinopatia
- ▮ Neuropatia

▮ **Nefropatia**



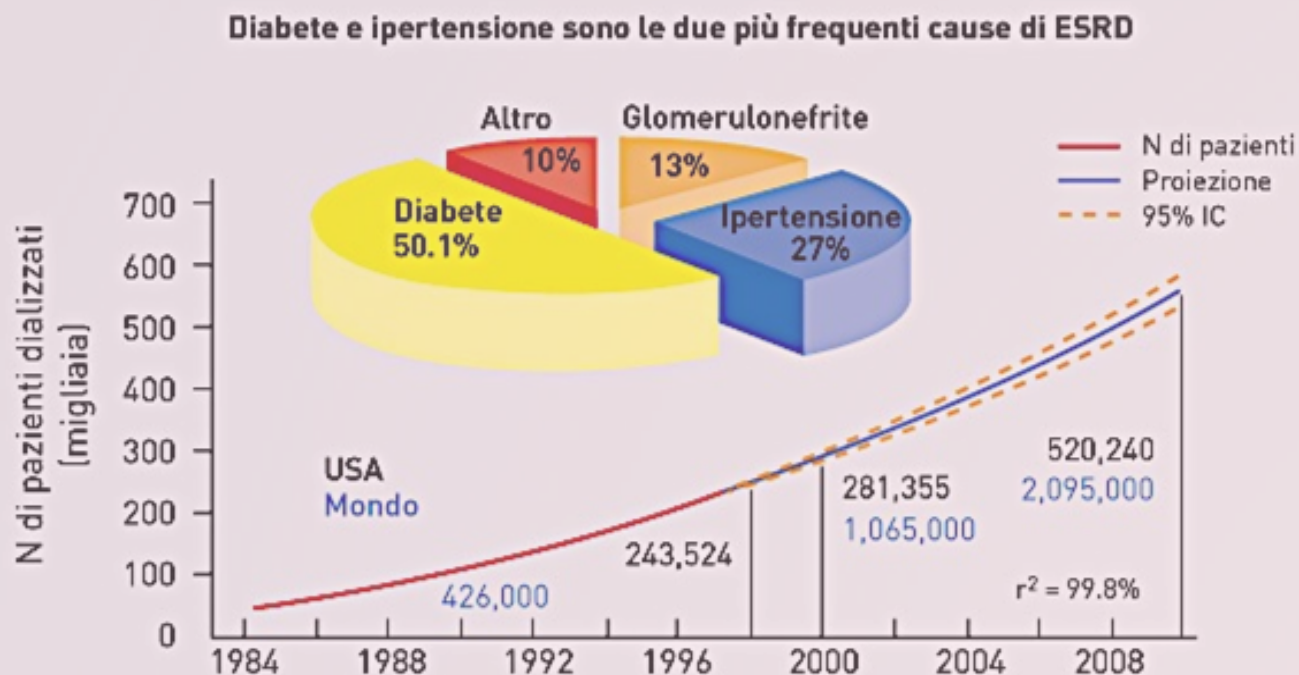
## INCIDENZA NEFROPATIA DIABETICA

- **30 %** dei pz diabetici (simile tipo 1 e tipo 2) dopo 20 anni
- **velocità media di riduzione del GFR** nella fase conclamata della nefropatia è simile nel diabete di tipo 1 (**8-10 ml/min per anno**) e 2 (**4-7 ml/min per anno**)

**20% evolve verso l'uremia (ESRD)**

# DIABETE MELLITO come causa di ESRD

## DIMENSIONE DEL PROBLEMA



Lysaght MJ. J Am Soc Nephrol, 13: 37-40, 2002.



## AUMENTO MORTALITA'

I pazienti con nefropatia diabetica hanno un rischio di morire **5-6 volte** maggiore dei pazienti **diabetici senza nefropatia** o dei soggetti sani.

**Coesistenza di DM e IRC AMPLIFICA il rischio di morte e eventi cardiovascolari (85-95% si tratta del DM tipo 2 )**

TIPO 2: 70% in più di mortalità dopo 10 anni nei soggetti con proteinuria o microalbuminuria verso quelli senza

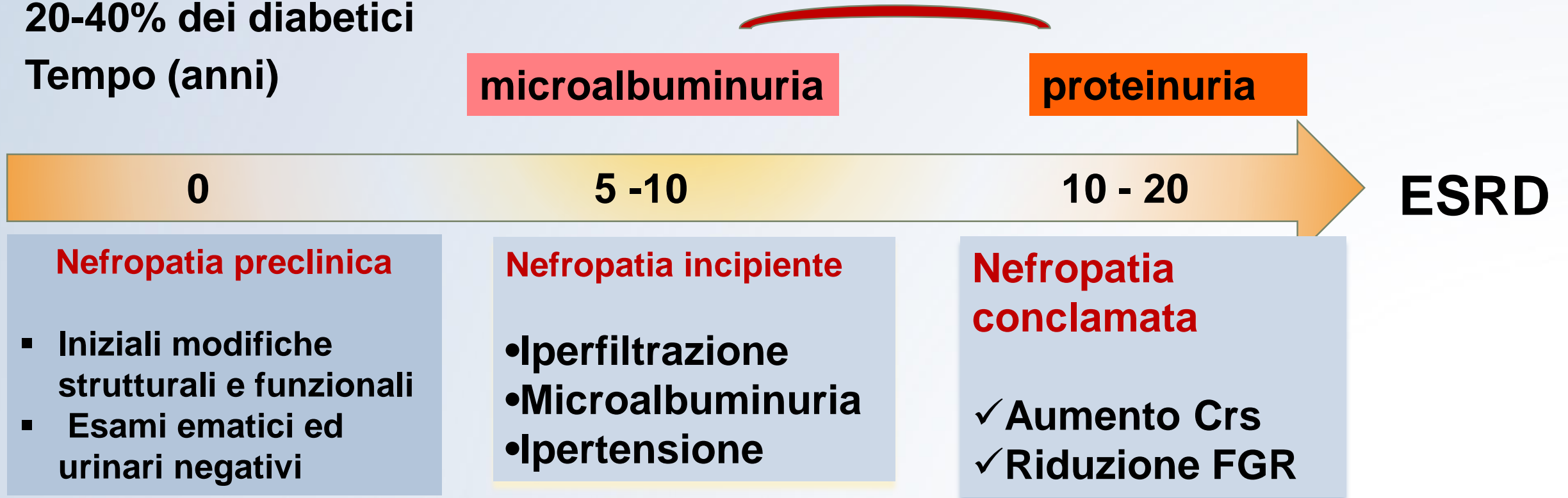
# NEFROPATIA DIABETICA - DRD

definizione

Alterazione della funzione renale causata dal diabete (complicanza microvascolare) caratterizzata da albuminuria e da progressiva perdita della funzione renale fino all'uremia terminale in assenza di infezioni delle vie urinarie, di altre malattie renali o di scompenso cardiaco.

# Storia naturale della ND

20-40% dei diabetici  
Tempo (anni)



I e II stadio

# Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy

Thijs W. Cohen Tervaert,\* Antien L. Mooyaart,\* Kerstin Amann,† Arthur H. Cohen,‡

Renal Pathology Society sviluppare e approvare una **classificazione unica** della DN (tipo 1 e 2) **4 classi le lesioni** glomerulari e valutando separatamente il grado di interessamento interstiziale e vascolare

- Discriminare le lesioni con **diverse gravita'** e **prognosi**
- facile utilizzo** nella pratica clinica

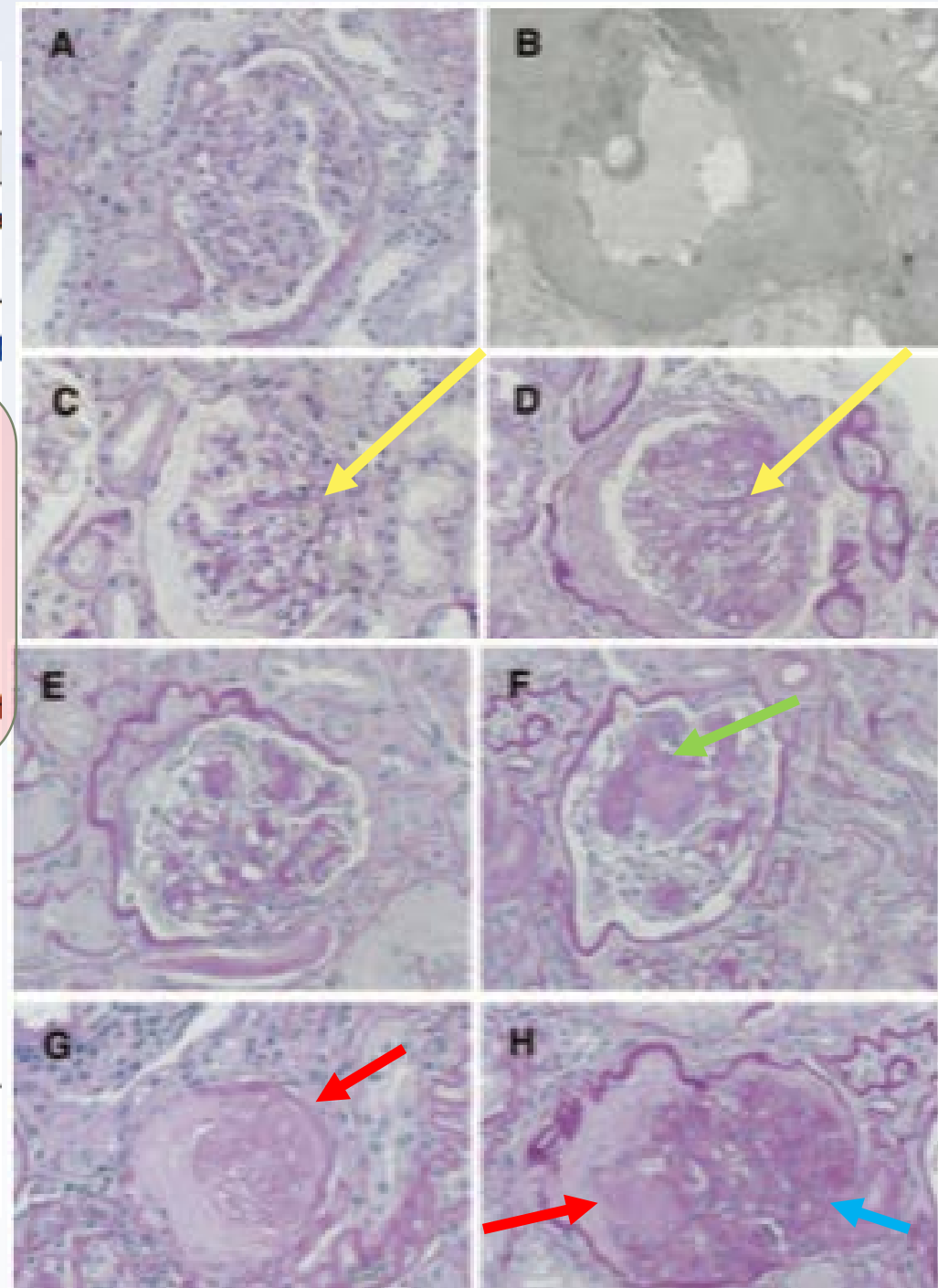
Inoltre altre glomerulopatie che possono accompagnare ND (GN postinfettiva e GN membranosa) hanno inizio molto simile

**Table 1. Glomerular classification of DN**

Class	Description	Inclusion Criteria
I	Mild or nonspecific LM changes and EM-proven GBM thickening	Biopsy does not meet any of the criteria mentioned below for class II, III, or IV GBM > 395 nm in female and >430 nm in male individuals 9 years of age and older <sup>a</sup>
IIa	Mild mesangial expansion	Biopsy does not meet criteria for class III or IV Mild mesangial expansion in >25% of the observed mesangium
IIb	Severe mesangial expansion	Biopsy does not meet criteria for class III or IV Severe mesangial expansion in >25% of the observed mesangium
III	Nodular sclerosis (Kimmelstiel-Wilson lesion)	Biopsy does not meet criteria for class IV At least one convincing Kimmelstiel-Wilson lesion
IV	Advanced diabetic glomerulosclerosis	Global glomerular sclerosis in >50% of glomeruli Lesions from classes I through III

LM, light microscopy.

<sup>a</sup>On the basis of direct measurement of GBM width by EM, these individual cutoff levels may be considered indicative when other GBM measurements are used.



<b>Stadio</b>	<b>Album<sub>u</sub></b>	<b>PA</b>	<b>GFR</b>	<b>Alterazioni strutturali</b>
<b>Iperfiltrazione</b>	Normale o aumentata	Normale	Aumentato	Ipertrofia glom > Pressione intraglom
<b>Latente ( clinicamente )</b>	Normale	Normale	Normale o aumentato	> spessore GBM > volume mesangiale
<b>Nefropatia incipiente</b>	30–299 mg/24h	Normale, ma in aumento	Normale o aumentato	> spessore GBM > volume mesangiale
<b>Nefropatia conclamata</b>	300 mg/24 h	Aumentata	Normale o in progressiva riduzione	➤ spessore GBM ➤ volume mesangiale obliterazione glomerulare parziale con ipertrofia glomeruli residui
<b>Insufficienza renale terminale</b>	300 mg/24 h	Aumentata	Ridotto	obliterazione glomerulare totale

TABLE 2: Separate scoring system of interstitial and vascular lesions of DN.

Lesion	Criteria	Score
Tubulointerstitial lesions	No IFTA	0
	IFTA < 25%	1
	25% < IFTA < 50%	2
	IFTA > 50%	3
Interstitial inflammation	Absent	0
	Relate to IFTA	1
	In areas without IFTA	2
Arteriolar hyalinosis	Absent	0
	One hyaline arteriole	1
	More than one hyaline arteriole	2
Arteriosclerosis (most severely affected artery)	No intimal thickening is observed	0
	Intimal thickening is less than the thickness of the media	1
	Intimal thickening is more than the thickness of the media	2

Note. IFTA: tubulointerstitial fibrosis and tubular atrophy.

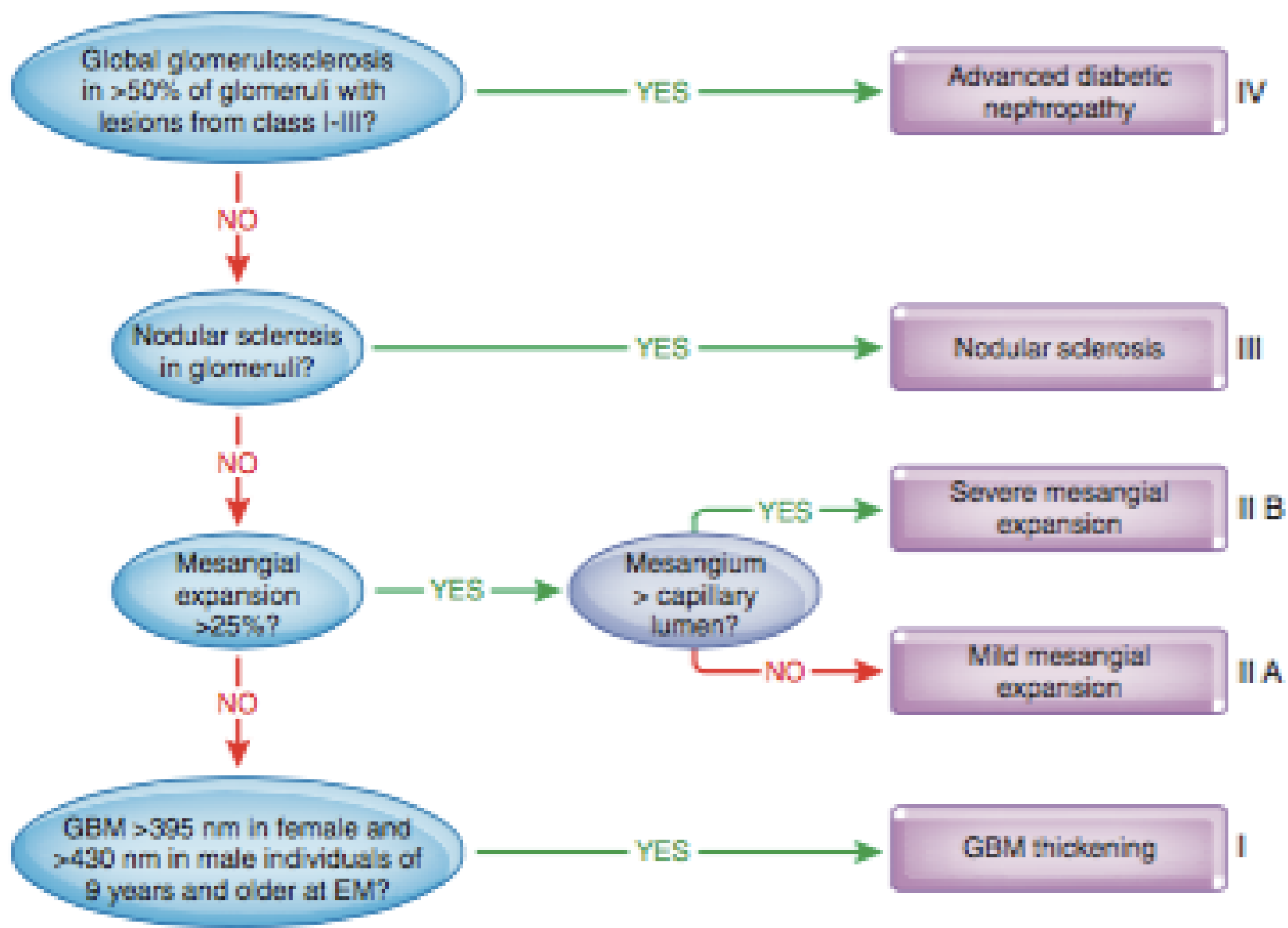


Figure 2. Flow chart for classifying DN.

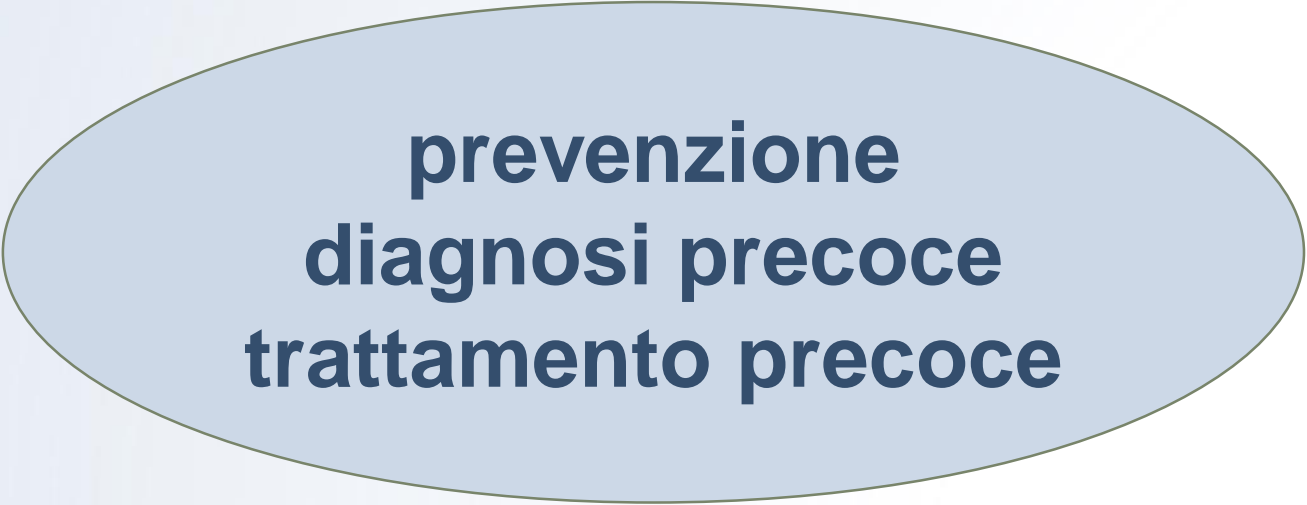


## **MALATTIA PROGRESSIVA**

La comparsa di nefropatia conclamata (IV), in assenza di interventi, prelude alla **progressiva riduzione del GFR**, che interviene con velocità estremamente variabile da individuo a individuo FINO ESRD

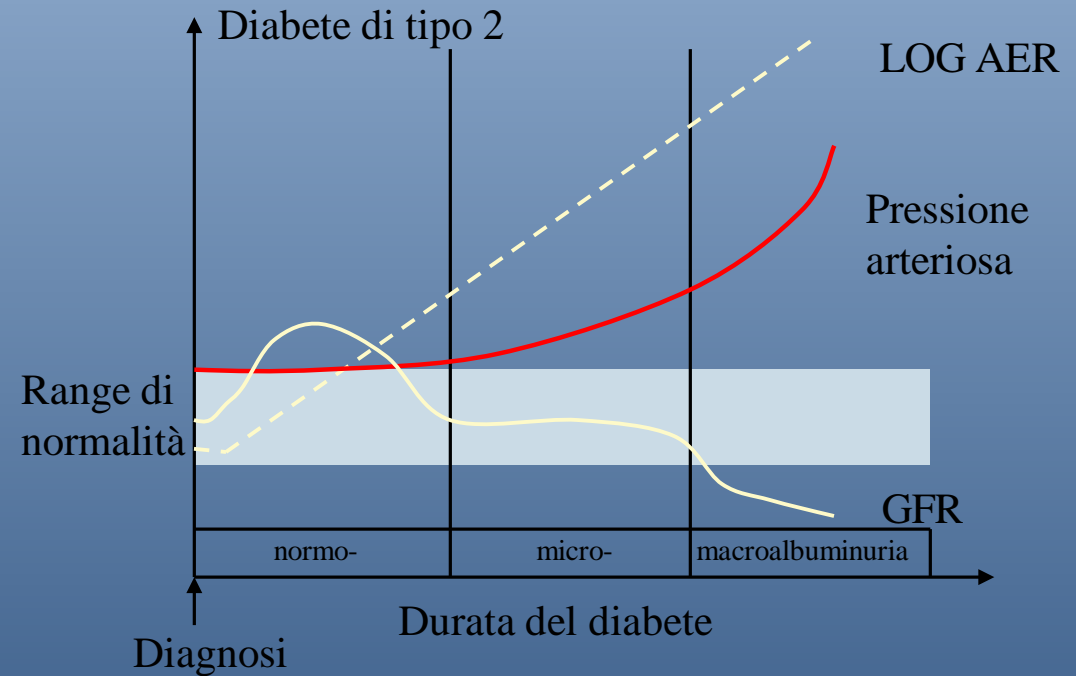
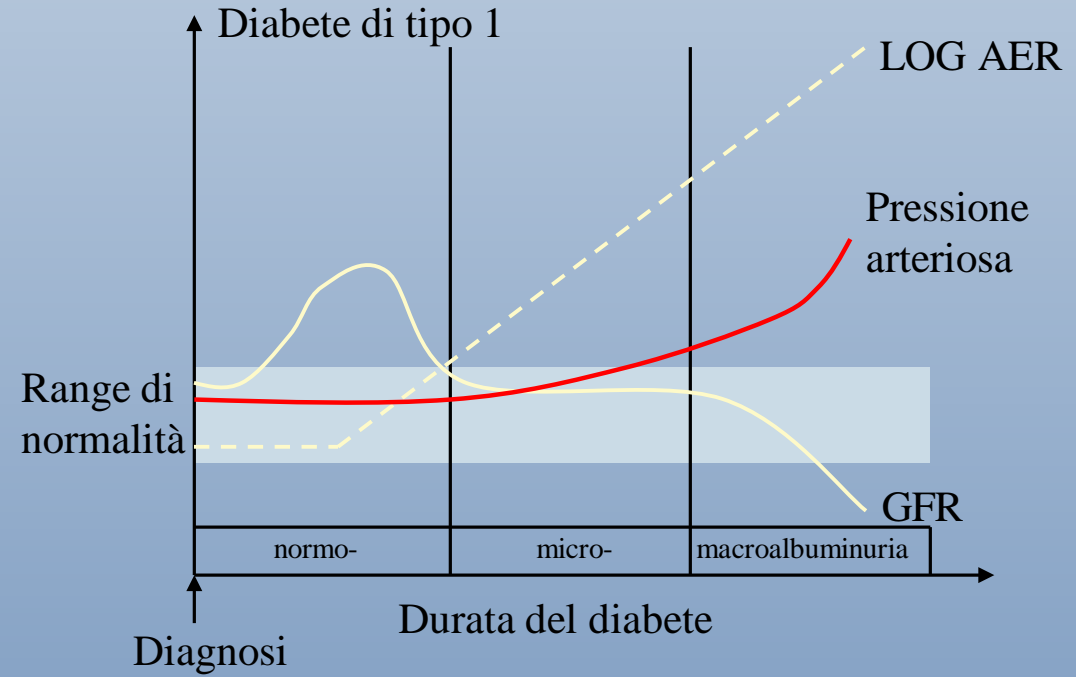
aggressive ed efficaci misure di **prevenzione e terapia** rispetto al passato, con particolare riferimento al miglior controllo glicemico e pressorio

**Importanza di:**



**prevenzione  
diagnosi precoce  
trattamento precoce**

# Storia naturale della nefropatia diabetica



## SCREENING NEFROPATIA DIABETICA

ALBUMINURIA  Il primo segno di nefropatia diabetica

I STEP                      esame delle urine standard

L'eventuale presenza di **nefropatia incipiente** deve essere ricercata misurando **l'escrezione urinaria di albumina** (non rilevabile all'esame urine routinario).

A tal fine dovrà essere adottata una determinazione quantitativa con metodo radioimmuno- logico, nefelometrico o immunoturbidimetrico.

## Algoritmo microalbuminuria

L'esame urine standard con dipstick è altamente specifico

Ma non altamente sensibile per la proteinuria;

Risulta positivo quando le proteine superano 300 to 500 mg/day.

**Spot urinario occasionale –semiquantitativo** (*test di screening iniziale* : almeno 2 su tre campioni di urine del primo mattino albumina 20-150 mg/L)

**Dosaggio quantitativo (AER):** (20-200 mg/min; 30-300 mg/24 h)

prelievi di urina ad intervalli regolari su:


- urine 24 h (*gold standard*)
- su raccolta urine della notte

**Albuminuria/creatininuria su single spot (ACR):**

urine del secondo mitto al mattino a digiuno

(male 2,5-25 mg/mmol - female 3,5-35 mg/mmol)

Tabella 3 **Stadiazione della nefropatia diabetica**



Classificazione	Raccolta spot ( $\mu\text{g}$ albumina/mg creatinina)	Raccolta 24 ore (mg albumina/24 ore)	Raccolta notturna ( $\mu\text{g}$ albumina/min)
Normoalbuminuria	<30	<30	<20
Microalbuminuria	30-299	30-299	20-199
Proteinuria	$\geq 300$	$\geq 300$	$\geq 200$

Il range di **normalità dell'AER ( Albumin Escretion Ratio)** è 1.5-20  $\mu\text{g}/\text{min}$  (<30 mg/24 ore) tuttavia va tenuto in considerazione il fatto che, nella popolazione generale, raramente è >15  $\mu\text{g}/\text{min}$ , mentre la media geometrica è di **6.5  $\mu\text{g}/\text{min}$ .**

# RAPPORTO A/C su spot del mattino

METODO MAGGIORMENTE RACCOMANDABILE per lo screening

La **variabilità dell'albuminuria durante la giornata** ( in rapporto a condizioni fisiologiche quali l'esercizio fisico o i pasti)

complessità delle raccolte temporizzate

## NORMOALBUMINURICI

M A/C <2.3 mg/mmol

F A/C <2.9 mg/mmol

## MICROALBUMINURICI

M A/C 2.3-19 mg/mmol

F A/C 2.9-20 mg/mmol

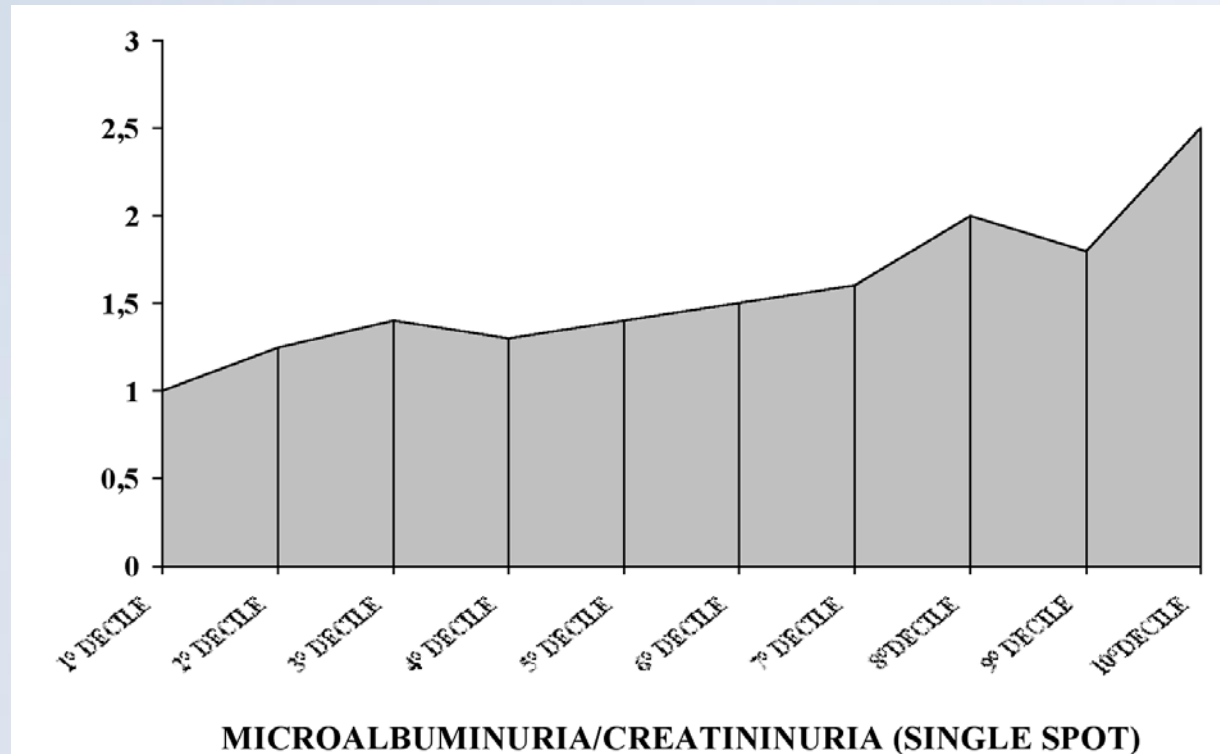


# Segno **clinico precoce** di nefropatia *Clin J Am Soc Nephrol 2007*

- Prevalenza 20%
- Nel diabete di tipo 1 non si presenta prima dei 5-7 anni di diabete
- Nel diabete di tipo 2 microalbuminuria puo' presentarsi gia' alla diagnosi

**la micro/macroalbuminuria** è un indicatore di aumentata **morbilità e mortalità CV** nel diabete di tipo 1 e 2, tanto da rappresentare un fattore di rischio cardiovascolare indipendente

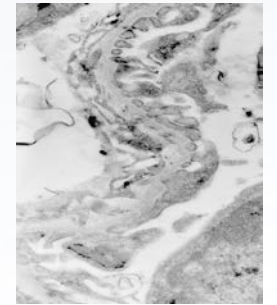
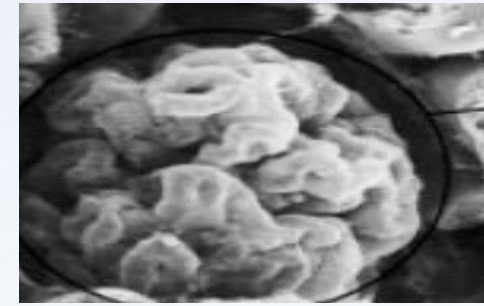
# Microalbuminuria ed eventi CV



*rischio di mortalità  
cardiovascolare e globale  
passa quasi linearmente da  
1 a 2.5 passando dal 1° al  
10° decile di MicroA*

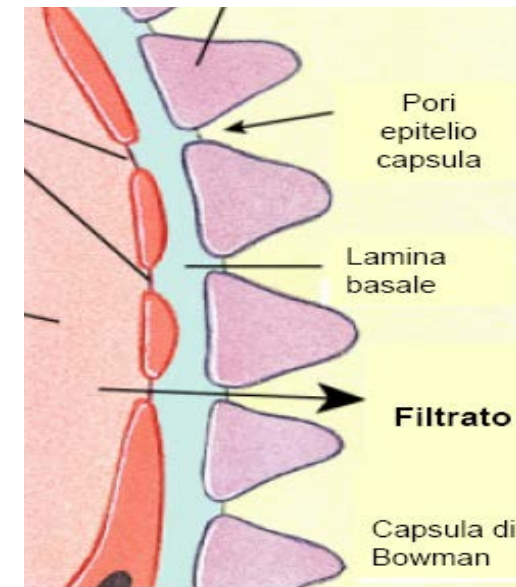
Studio **LIFE**: incremento del rischio di mortalità globale con l'aumentare dei livelli di microalbuminuria in una popolazione di 7.143 pazienti ipertesi

Marker **progressione** malattia renale e nel diabete **anticipa** la comparsa di proteinuria



La proteinuria un importante fattore di **progressione e predittore della velocità di declino del GFR.**

**effetto soglia pari a 600 mg/24**





FALSI POSITIVI possono influire ALBUMINURIA

attività fisica nelle 24 ore (?)

infezioni / febbre

scompenso cardiaco congestizio

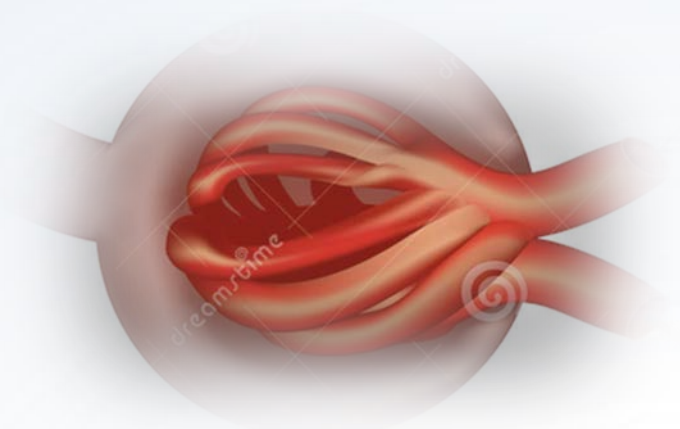
iperglicemia marcata

gravidanza

valori di PA marcatamente elevati

infezioni delle vie urinarie (?)

ematuria



# Segno **clinico precoce** di nefropatia *Clin J Am Soc Nephrol 2007*



Sebbene tra i diabetici di tipo 1 e 2, vi siano soggetti **NORMOalbuminurici con ridotto GFR,**



l'incapacità della microalbuminuria di individuare tutti i soggetti diabetici con danno renale associato

# Renal biopsy in patients with diabetes: a pooled meta-analysis of 48 studies

Marco Fiorentino<sup>1</sup>, Davide Bolignano<sup>2,3</sup>, Vladimir Tesar<sup>4</sup>, Anna Pisano<sup>2</sup>, Wim Van Biesen<sup>3</sup>, Giovanni Tripepi<sup>2</sup>, Graziella D'Arrigo<sup>2</sup> and Loreto Gesualdo<sup>1</sup> on behalf of the ERA-EDTA Immunonephrology Working Group

<sup>1</sup>Department of Emergency and Organ Transplantation, Nephrology, Dialysis and Transplantation Unit, University of Bari, Bari, Italy, <sup>2</sup>CNR-Institute of Clinical Physiology, Reggio Calabria, Italy, <sup>3</sup>European Renal Best Practice (ERBP), University Hospital, Ghent, Belgium and <sup>4</sup>Department of Nephrology, 1st School of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

**NDRD** sono altamente prevalenti nei pz diabetici

- N° 4876
- Prevalenza **DN** 6,5 a 94%; **NDND** 3 a 82,9% e forme **miste** da 4 a 45,5% di tutte le diagnosi

# An autopsy study suggests that diabetic nephropathy is underdiagnosed



see commentary on page 24

Celine Q.F. Klessens<sup>1</sup>, Tess D. Woutman<sup>1</sup>, Kimberley A.M. Veraar<sup>1</sup>, Malu Zandbergen<sup>1</sup>, Elisabeth J.J. Valk<sup>1</sup>, Joris I. Rotmans<sup>2</sup>, Ron Wolterbeek<sup>3</sup>, Jan A. Bruijn<sup>1</sup> and Ingeborg M. Bajema<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pathology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; <sup>2</sup>Department of Nephrology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; and <sup>3</sup>Department of Statistics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

- coorte 168pz affetti da DM tipo 1 e tipo 2
- prevalenza di alterazioni istologiche tipiche della ND **con o senza manifestazioni cliniche**

Esaminata inoltre la distribuzione classi istopatologiche rispetto ai parametri clinici (campioni renali prelevati da autopsie) e parametri clinici valutati in maniera retrospettiva

- 106/168 pz presentavano istologicamente quadro di nefropatia diabetica (DN)
- 20/106 di questi pur avendo **lesioni DN non** avevano avuto **manifestazioni cliniche** secondarie al diabete nella loro vita

Lesioni renali si sviluppano PRIMA dell'insorgenza delle alterazioni cliniche

Sottodiagnosi di DN comprendono tutte le classi eccetto la IV classe

---

# Silent diabetic nephropathy



Samar M. Said<sup>1</sup> and Samih H. Nasr<sup>1</sup>

Kidney International (2016)

- Moderato incremento della albuminuria ampiamente accettato come **primo segno clinico di** nefropatia diabetica .
- non è un marker sensibile di nefropatia diabetica

Prevalenza **diagnosi istologica di diabete 63%(106/168)**  
rispetto alla prevalenza diagnosi clinica DN documentata  
(<30%)

19% (20/106) NON avevano avuto un moderato incremento dell'albuminuria ( precedentemente chiamata microalbuminuria) o proteinuria prima del decesso




NEFROPATIA DIABETICA SILENTE : **segni istologici di ND e silenzio clinico** .Inoltre non c'era una significativa correlazione tra escrezione di albumina e presenza istologica di nefropatia diabetica:

- ❖ Stadi molto precoci viene interessata solo una piccola percentuale di glomeruli (sclerosi mesangiale- noduli mesangiali)
- ❖ Manifestazioni cliniche: estensione e la severita' delle lesioni anatopatologiche eccedono the kidneys' compensatory capacity

# INDICAZIONI ALLA BIOPSIA RENALE

## GOLD STANDARD NELLA DIAGNOSI DI NEFROPATIA DIABETICA (DRD)



-  Proteinuria nel range nefrosico con diabete diagnosticato da meno di 5 anni oppure una funzione renale normale
-  Inspiegabile microematuria (specialmente presenza di acantociti e cilindri nel sedimento)
-  Inspiegabile peggioramento rapido della funzione renale in pz con funzione renale precedentemente stabile



Utilizzo ACE inibitori o ARB per 2-3 mesi e FGR si rid



Escludere patologia renale in assenza di retinopatia diabetica con o senza alterazioni sistemiche

Escludere la presenza di altre forme di nefropatia NDRD

*Diabetici con rapido peggioramento della funzione renale sono spesso clinicamente etichettati come portatori di nefropatia diabetica mentre in molti casi stanno sviluppando una patologia renale non correlata al diabete (NDRD) oppure una forma mista*

giudizio clinico da solo puo' portare a diagnosi sbagliate e ritardare instaurarsi di adeguate terapie .



Stratificazione del rischio per selezionare i pz che trarrebbero beneficio dalla biopsia

## *Review Article*

# **Classification and Differential Diagnosis of Diabetic Nephropathy**

Clinicamente la MICROALBUMINURIA :

- importante indice di **progressione** della DN
- Grado di proteinuria NON valuta in maniera accurata la **severita' o la prognosi** della DN (non tutti i pz diabetici che sviluppano IRC hanno una proteinuria massiva )

Importante il significato di cambiamenti istologici della DN

## Raccomandazione (A)

Il primo step diagnostico è costituito dall'esame urine standard.

Qualora l'esame urine standard risulti normale, deve essere valutata periodicamente l'escrezione urinaria di albumina con metodi appropriati e quantitativi (rapporto A/C o AER).

In presenza di proteinuria dosabile e/o di un rapporto proteinuria/creatininuria sulle urine del primo mattino superiore a 1 e/o di ematuria, è necessario procedere ad una estensiva valutazione nefrologica.

Il FG deve essere valutato routinariamente almeno mediante creatininemia e calcolo del FG con la formula di Cockcroft e Gault e/o di Levey.

# Patologia CV e Insufficienza Renale

**ESRD 60% della morbilità 44% mortalità CV**

*15-30 maggiore rispetto alla popolazione generale (corretto per l'età)*

**IRC FATTORE DI RISCHIO CV INDIPENDENTE.**

*Am Medical Association 2007*

Legame tra malattie cardiovascolari e renali; **in tutti gli stadi** dell'IRC anche nelle fasi più iniziali

*AJKD 2006, 48:341-360; J Am Soc Nephrol 2006, 17:2112-2119*

La diagnosi di disfunzione renale precoce (danno d'organo subclinico) momento importante per *identificare il **profilo di rischio cardiovascolare** ed attuare una prevenzione di patologia d'organo.*

*J Am Soc Nephrol 2006, 17:2100-2105*

# Danno Subclinico => Patologia d'organo

*Am J Kidney Dis, 2000*

## ESRD

Anemia  
Osteodistrofia  
"tossine uremiche"

### Proteinuria

Albuminuria  
Iniziale riduzione GFR  
(Stadio 1-2)

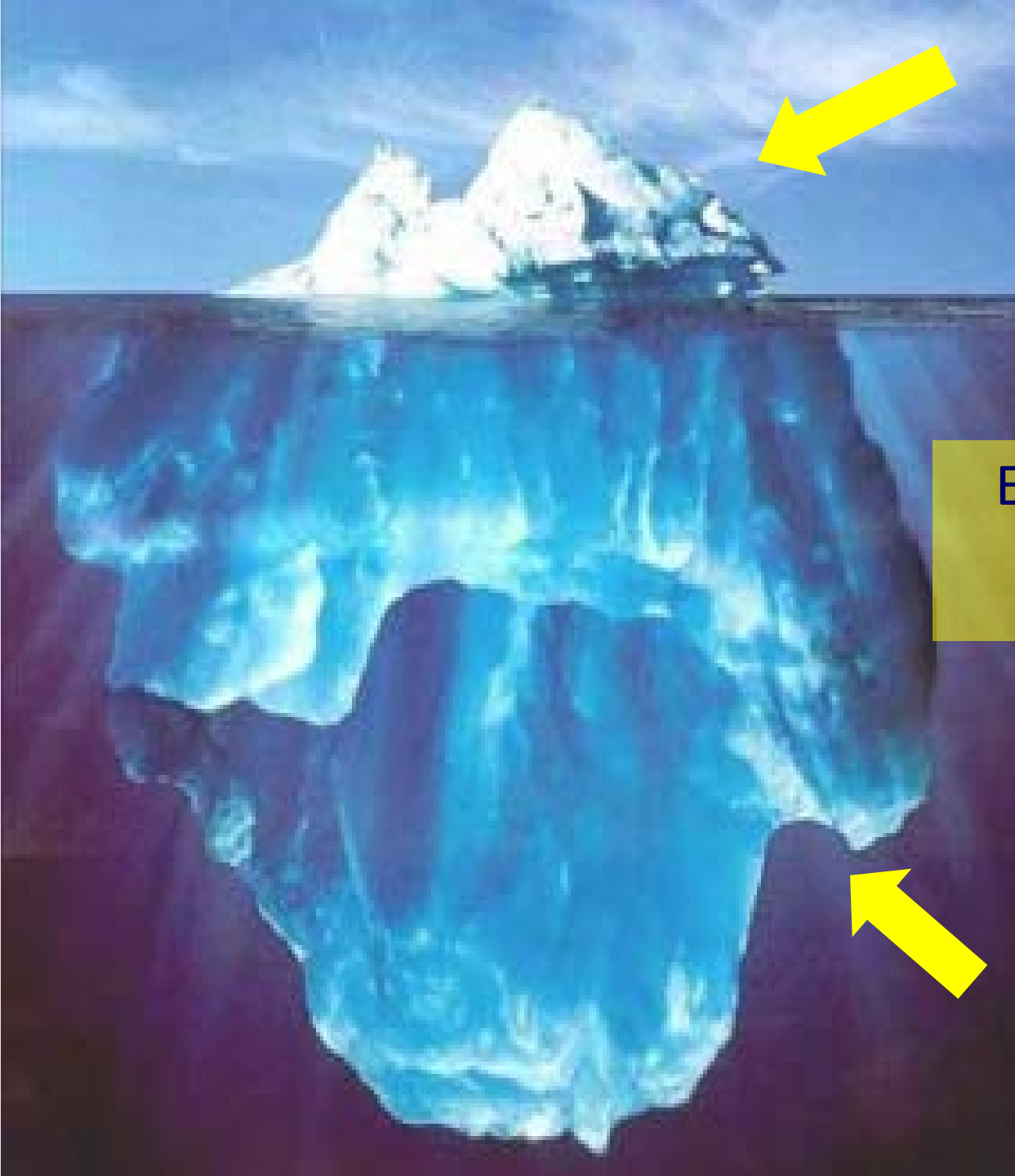
età, obesità DM, IA



## Patologia CV

- Ipertrofia VS,
- Pressione Pulsatoria,
- Ispessim medio-intimale

età, obesità DM, IA



**ESRD IRC clinica  
solo UNO STADIO!!!**

**Entrambi a Rischio:  
eventi CV**

**stadio 1-3 con  
disfunzione renale  
misconosciuta**

La letteratura concorda

formula di Cockcroft Gault spesso sovrastima la funzione renale e può indurre in errore il clinico, pertanto essa non andrebbe più utilizzata.

La formula MDRD è accettabile, essa tuttavia da valori più bassi del reale nei pazienti con 60-70 ml/min.

La formula CKD-EPI corregge questo errore e per questo essa è quella più universalmente consigliata per l'uso comune e si può prevedere che sostituirà gradualmente la MDRD

$$\text{VFG [ml/min/1.73m}^2\text{]} = 141 \times \text{min (Scr/}\square\text{,1)}$$



# Time to abandon microalbuminuria?

P Ruggenti<sup>1,2</sup> and G Remuzzi<sup>1,2</sup>

*<sup>1</sup>Clinical Research Centre for Rare Diseases 'Aldo e Cele Daccò', Mario Negri Institute for Pharmacological Research, Villa Camozzi, Ranica, Bergamo, Italy and <sup>2</sup>Unit of Nephrology, Azienda Ospedaliera, Ospedali Riuniti, Bergamo, Italy*

UAE(urinary Albumin Excretion) 20-200 mcg/min introdotto per identificare i soggetti con elevato rischio patologie cardiovascolari e renale

Sebbene la relazione tra albuminuria e rischio non è limitato al range della microalbuminuria **ma si estende a valori bassi : 2-5 mcg/min**

- Albuminuria è un componente della sindrome metabolica
- Markers disfunzione endoteliale

La proteinuria è un **segno di danno renale e gioca un ruolo patogenetico** diretto nella progressione del danno renale e cardiovascolare

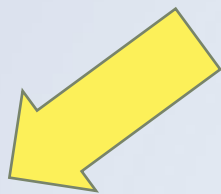
**Albuminuria** riflette un'alterazione funzionale e potenzialmente reversibile, iniziata con iperfiltrazione glomerulare,

**Proteinuria:** alterazione normale barriera glomerulare associata a riduzione del FGR che evolve verso ESRD

# MODIFICATA STORIA NATURALE

**MICROALBUMINURIA**

30-40%  
PROTEINURIA

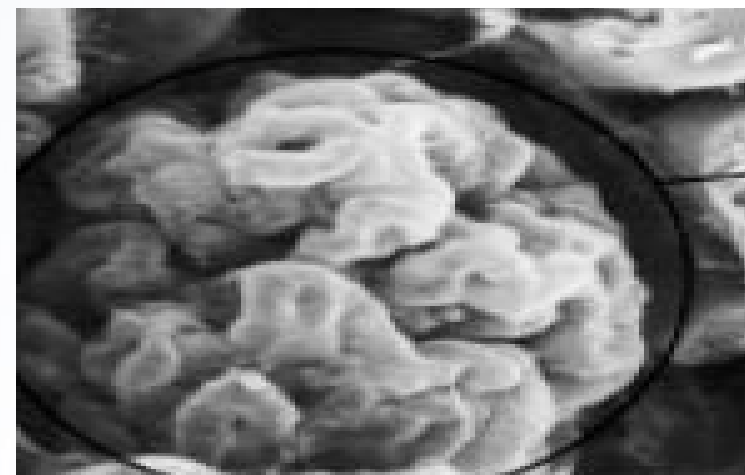


30-50%  
MICROALBUMINURIA



20-25%  
NORMOALBUMINURIA

la velocità di caduta del FGR tende a <









# STORIA NATURALE della NEFROPATIA DIABETICA

# PREVENZIONE PRIMARIA

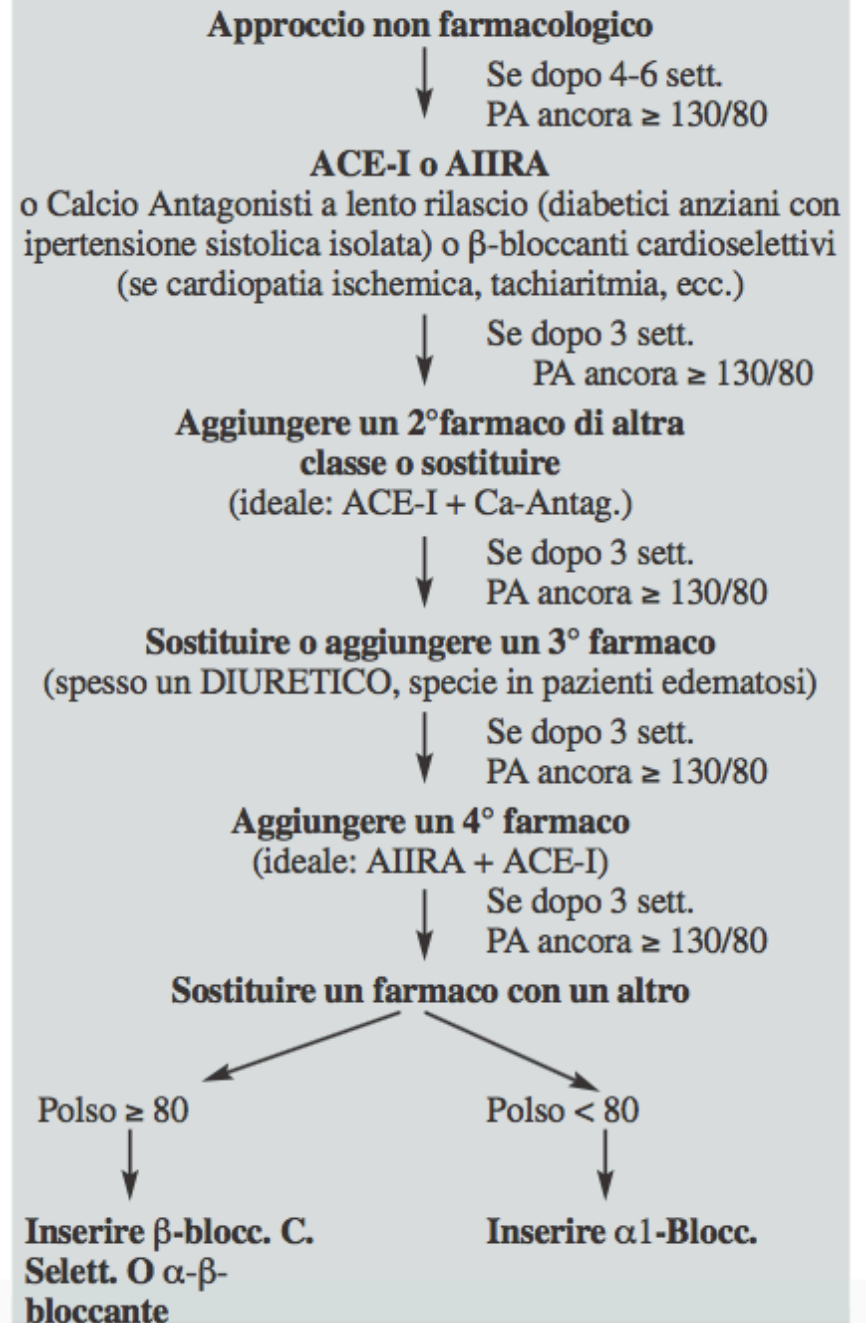
## Raccomandazione (A)

Nei pazienti normoalbuminurici l'accurato controllo glicemico rappresenta una efficace prevenzione primaria. L'emoglobina glicata deve essere mantenuta al di sotto del 7.5%.

## Raccomandazione (B)

Nei pazienti normoalbuminurici con pressione arteriosa  $\geq 130/80$  mmHg è anche necessario ridurre l'eventuale sovrappeso, l'apporto sodico e di alcol, e abolire il fumo. In caso di mancata risposta è opportuno iniziare terapia con farmaci anti-ipertensivi (Vedi raccomandazioni per la terapia anti-ipertensiva).

Le raccomandazioni (B) per la terapia dell'ipertensione nel diabete sono:





# Studio ADVANCE

Confronto trattamento intensivo (obiettivo HbA1c < 6.5%) vs trattamento convenzionale.

	Terapia intensiva	Terapia standard	Hazard Ratio	Significatività
	<i>Numero di pz (%)</i>	<i>Numero di pz (%)</i>	<i>HR (IC 95%)</i>	<i>Valore di p</i>
Outcome primario complessivo	1009 (18.1)	1116 (20,0)	0.90 (0.82–0.98)	0,01
Outcome primario (ev. macrovascolar)	557 (10.0)	590 (10.6)	0,94 (0,84-1,06)	0,32
Outcome primario (ev. microvascolari)	526 (9.4)	605 (10.9)	0,86 (0,77-0,97)	0,01
Decesso per tutte le cause	498 (8,9)	533 (9,6)	0,93 (0,83-1,06)	0,28
Microalbuminuria	1318 (23,7)	1434 (25,7)	0,91 (0,85-0,98)	0,02

Il beneficio é dovuto prevalentemente alla riduzione di eventi microvascolari e, in particolare, alla ridotta incidenza di nefropatia mentre l'incidenza di retinopatia non viene influenzata in modo significativo.

## **Trattamento multifattoriale** (Steno 2)

Intervento aggressivo multifattoriale in diabetici tipo 2 con microalbuminuria

Target: PA <130/80 mmHg, CT < 175 mg/dl,  
Trigliceridi < 150 mg/dl, HbA1c < 6,5%

|

Interventi: farmacologici e non farmacologici comprendenti ACEi o ARBs ed aspirina

Risultati:

↓61% macro-albuminuria

↓55% indice composito morte ed eventi CV

# PREVENZIONE SECONDARIA

## Raccomandazione (A)

- Accurato controllo glicemico, con valori di HbA1c < 7.5%
- PA ottimale\*: 120/70-75 (PAM ~90) [< 50 anni]  
125-130/80 (PAM 95-100) [≥ 50 anni]
- ACE inibitori \*\* (di scelta nel tipo 1); nel DM tipo 2 anche AIIRA \*\*
- Altri anti-ipertensivi da sostituire ai suddetti farmaci se poco tollerati: ACE-I\*\*, AIIRA\*\*, Ca-antagonisti a lento rilascio
- Altri anti-ipertensivi eventualmente da associare per raggiungere la PA ottimale: Ca-antagonisti, tiazidi, α-bloccanti, β-bloccanti
- Dieta iposodica se PA ≥ 130/80
- Controllo dislipidemia, riduzione del sovrappeso, abolizione del fumo e dell'apporto di alcol
- Dieta normoproteica (0.9-1.0 g/kg/die)

\*Anche sulla base di recenti Consensus Conferences (14, 75-78)

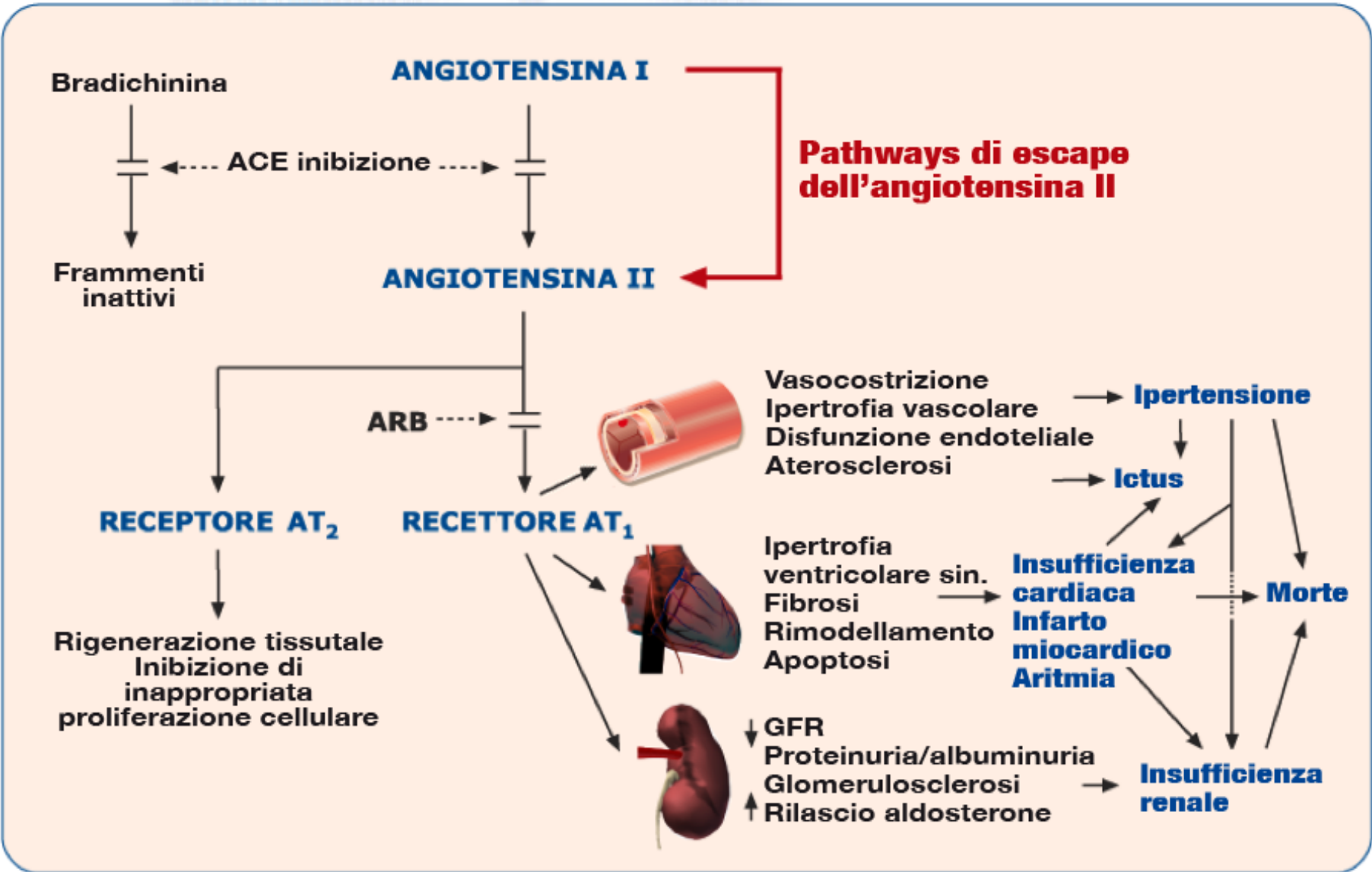
\*\*Incrementi della creatininemia > 1.0 mg/dL o comparsa di iperpotassiemia dopo una settimana di ACE-I o AIIRA comportano la sospensione del farmaco e lo studio delle arterie renali.

## Raccomandazione (A)

- Controllo glicemico [raccomandazione (B)]
- PA ottimale: 120/75 (< 50 anni)  
125-130/80 (≥ 50 anni)
- ACE-inibitori\* (di scelta nel DM tipo 1) o AIIRA\* (di scelta nel DM tipo 2)
- Altri farmaci anti-ipertensivi da sostituire ai suddetti farmaci se poco tollerati: ACE-I\*, AIIRA\*, Ca-antagonisti a lento rilascio
- Altri farmaci utili per raggiungere la PA ottimale: Ca-antagonisti, diuretici, α-bloccanti, β-bloccanti, α-β-bloccanti, clonidina, ecc
- Dieta iposodica (5-6 g/die)
- Controllo dislipidemia e sovrappeso, abolizione del fumo e dell'apporto di alcool
- Dieta lievemente ipoproteica (0.7-0.9 g/kg/die)
- Con FG < 70 mL/min riduzione dell'apporto di fosforo

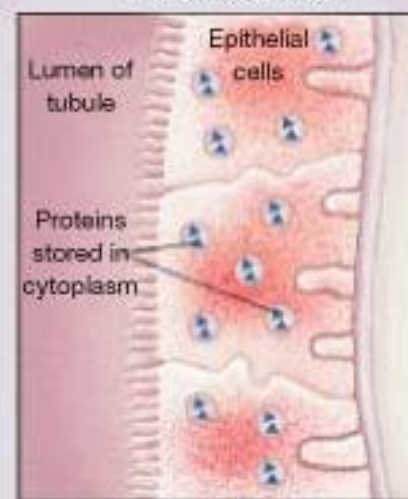
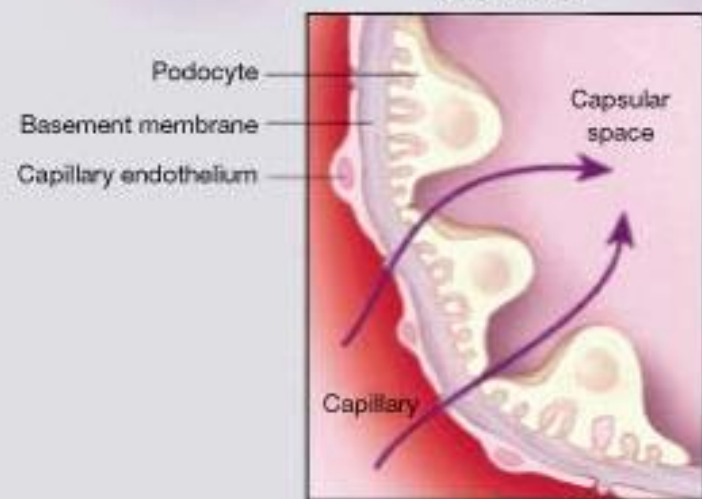
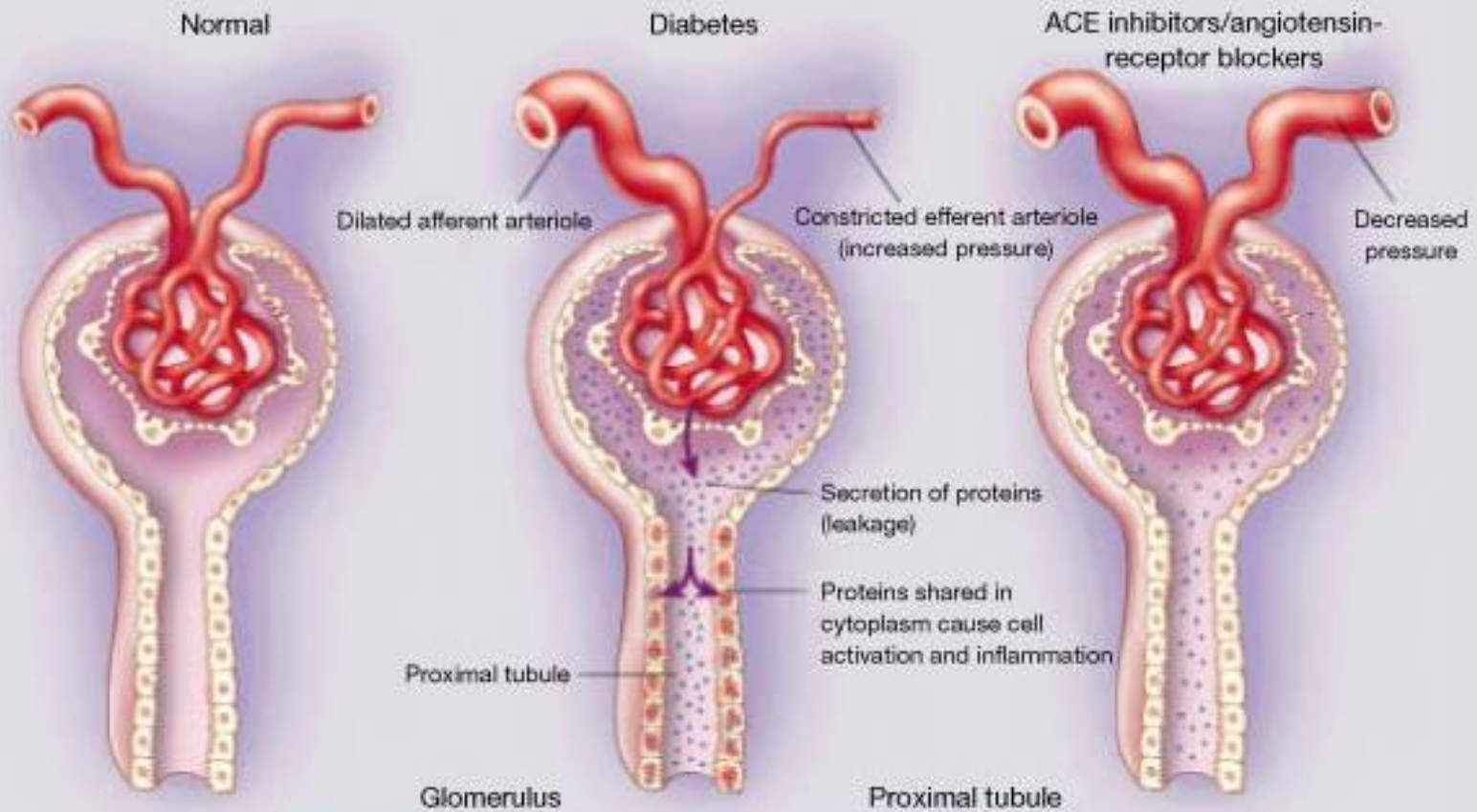
\* Incrementi della creatininemia > 1.0 mg/dL o comparsa di iperpotassiemia dopo una settimana di ACE-I o AIIRA comportano la sospensione del farmaco e lo studio delle arterie renali. Gli ACE-I e gli AIIRA sono sconsigliabili o da usare con estrema cautela in pazienti con creatininemia > 3 mg/dL.

# Blocco farmacologico del sistema RAA con ACE-I e sartani



## ACEi e ARBs

- Nel diabete tipo 1, **ipertensione e albuminuria** ACEi rallentano la progressione della nefropatia
- Nel diabete tipo 2, ipertensione e albuminuria ACEi e ARBs rallentano la progressione della nefropatia
- Nel diabete tipo 2, **ipertensione, macroalbuminuria e IRC** (creatinina > 1,5 mg/dl), ARBs rallentano la progressione della nefropatia
- In pazienti con **ipertensione e normoalbuminuria** gli ACEi ritardano la comparsa di microalbuminuria (BENEDICT – 2006)
- Se una classe non è tollerata si può sostituire con l'altra



## ACEi e ARBs

- Gli ACEi riducono **l'incidenza di eventi CV** in pazienti con DM2 (HOPE - 2000)
- L'uso combinato di più farmaci attivi sul SRA (ACEi + ARBs, anti-aldosteronici, anti-renina) hanno un effetto maggiore sulla albuminuria. Gli effetti a lungo termine non sono conosciuti.
- Non vi sono prove sulla eventuale efficacia di ACEi e ARBs sulla evoluzione verso l'insufficienza renale terminale o sulla mortalità.

**EFFECT OF THE ANGIOTENSIN-CONVERTING-ENZYME INHIBITOR BENAZEPRIL ON THE PROGRESSION OF CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY**

GIUSEPPE MASCHIO, M.D., DANIELE ALBERTI, M.D., GÉRARD JANIN, M.D., FRANCESCO LOCATELLI, M.D., JOHANNES F.E. MANN, M.D., MARIO MOTOLESE, M.D., CLAUDIO PONTICELLI, M.D., EBERHARD RITZ, M.D., PIETRO ZUCHELLI, M.D., AND THE ANGIOTENSIN-CONVERTING-ENZYME INHIBITION IN PROGRESSIVE RENAL INSUFFICIENCY STUDY GROUP\*

Locatelli F, Carbarns IRI, Maschio G, et al. Long-term progression of chronic renal insufficiency in the AIPRI Extension Study. *Kidney Int* 1997; 52 (suppl 63): S63-6.

Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). A randomized placebo controlled trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor ramipril on the decline of the glomerular filtration rate and end stage renal failure in proteinuric, non-diabetic chronic renal disease. *Lancet* 1997; 349: 1857-63.







# Merformina e IRC

- “In diabetici anziani con valori di creatininemia  $\geq 1,5$  mg/dl (1,4 mg/dl nel sesso femminile), o livelli di clearance della creatinina indicativi di ridotta funzionalità renale, non è opportuno l’uso di metformina, dato il maggior rischio di acidosi lattica” (standard italiani 2007).
- † “Studi recenti suggeriscono che l’uso della metformina è sicuro fino a quando il filtrato glomerulare stimato è  $> 30$  ml/min (ADA – EASD 2009)

# Glitazoni e microalbuminuria

† Alcuni studi di piccole dimensioni e di breve durata hanno documentato una riduzione della microalbuminuria in pz con DM2 trattati con glitazoni.

† Non è chiaro se si tratti di un effetto diretto dei glitazoni o del miglior controllo dei fattori di rischio CV osservato nei pz trattati con questi farmaci.

**NKF-KDOQI 2007**

# Sulfaniluree, glinidi e IRC

+

Le sulfaniluree, tranne la glimepiride, sono escluse per via renale e non andrebbero usate in presenza di IRC

† La Repaglinide ha una breve emivita ed è escretata indipendentemente dalla funzione renale. Ha un migliore profilo di sicurezza in presenza di IRC

† La maggior parte dei diabetici tipo 2 con IRC dovrebbero essere trattati con insulina

# Diagnosi nefropatia diabetica : biopsia?

Diagnosi di DKD : storia clinica di DM e esame sedimento (non significativo a qualche emazia) e assenza di segni e sintomi di altre patologie renali

In genere i pz affetti da DM tipo I non mostra segni clinici di danno renale (riduzione FGR e/o incremento  $Alb_u/Cr_u$ ) prima dei 3-5 anni dopo la diagnosi di diabete mellito mentre nei pz con DM tipo II in qualsiasi momento

Negli USA la piu' comune patologia che causa NDKD in pz diabetici ( con blando sedimento ) è l'ipertensione e IgA .

quindi :

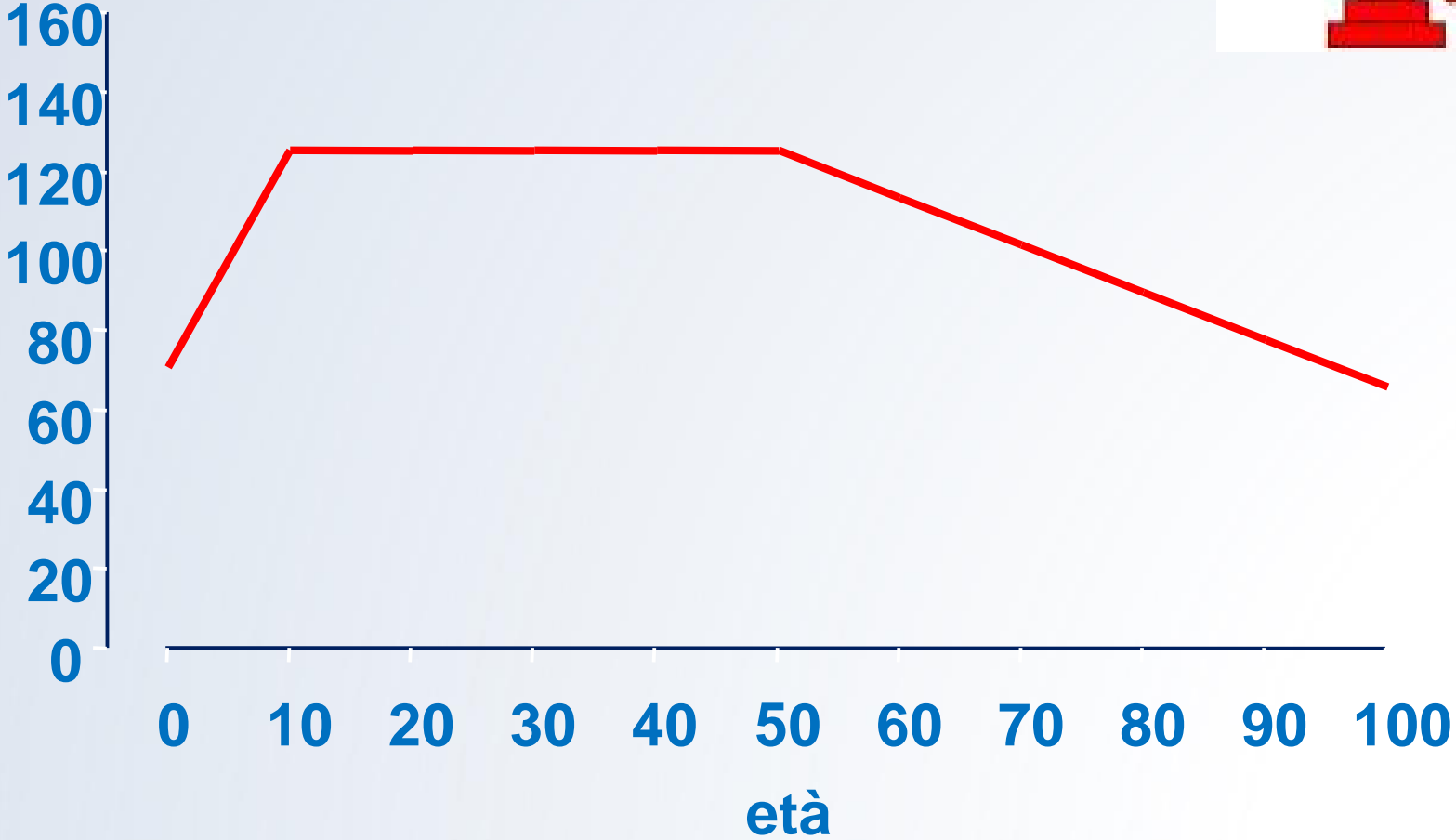
Diagnosi (biopsia gold standard)



# GFR ed ETA'



GFR (ml/min)





# Linee Guida per la terapia conservativa dell'insufficienza renale cronica

*Coordinamento Generale Linee Guida SIN: G. Fuiano, C. Zoccali*

## *Target pressori raccomandabili in rapporto al grado di proteinuria ed insufficienza renale*

- **Pazienti di età inferiore ai 60 anni**

Proteinuria <1 g/24h	≤ 130/85 mmHg
Proteinuria 1 - 3 g/24h	≤ 125/75 mmHg se GFR tra 55 - 25 mL/min ≤ 130/85 mmHg se GFR < 25 mL/min
Proteinuria > 3 g/24h	≤ 125/75 mmHg

- **Pazienti di età ≥ 60 anni**

Proteinuria <1 g/24h	≤ 140/90 mmHg
Proteinuria 1 - 3 g/24h	≤ 140/75 mmHg se GFR tra 55 - 25 mL/min ≤ 140/90 mmHg se GFR < 25 mL/min
Proteinuria >3 g/24h	≤ 140/75 mmHg

più marcata nei pazienti con proteinuria elevata (75). Questi farmaci sono abbastanza sicuri ed efficaci quando iniziati in pazienti con insufficienza renale anche di grado moderato (fino a valori di GFR  $\geq$  30 mL/min), mentre non ci sono ad oggi studi che supportino il loro inizio a scopo reno-protettivo in pazienti con funzionalità renale più compromessa. Tuttavia questi farmaci si sono dimostrati relativamente sicuri in pazienti che hanno iniziato un ACE inibitore a valori di GFR  $\geq$  30 mL/min e hanno poi proseguito tale terapia fino al raggiungimento dell'uremia terminale (55, 65, 68, 69, 71).

La maggior parte dei pazienti trattati presenta un iniziale peggioramento della funzione renale (aumento dei valori di creatinina plasmatica fino al 30% rispetto al dato basale), seguito poi da un rallentamento della velocità di progressione rispetto a quello precedente la terapia (76). Tale peggioramento iniziale è solo funzionale (infatti è reversibile) e deve essere quindi considerato come segno di efficacia degli ACE inibitori a livello renale. Tuttavia quando l'entità del peggioramento della creatinina plasmatica è  $>$  del 20%, e tale peggioramento è persistente, va valutata l'eventuale sospensione del farmaco e deve essere esclusa la presenza di stenosi dell'arteria renale. È necessaria inoltre particolare cautela nella somministrazione degli ACE inibitori in caso di età avanzata, scompenso cardiaco congestizio di classe II, III, IV secondo la NYHA, terapia diuretica e/o con anti-infiammatori non steroidei per un aumentato rischio di peggioramento della funzionalità renale secondario ad ACE inibitori.

che, due studi prospettici randomizzati hanno recentemente dimostrato, in un numero considerevole di pazienti diabetici di tipo 2 e nefropatia conclamata, che questi farmaci riducono significativamente il rischio relativo di raggiungere l'uremia terminale, il raddoppio della creatinina rispetto ai valori basali o di morte rispetto ai controlli (83, 84). Tale effetto è parzialmente mediato da una riduzione significativa dei valori di proteinuria, ed è parzialmente indipendente dal controllo dei valori pressori. Sulla base di questi risultati, gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II possono essere considerati oggi come ragionevole alternativa agli ACE inibitori nei pazienti intolleranti a quest'ultima classe di farmaci, ma mancano ancora evidenze per poterli considerare equivalenti agli ACE inibitori nelle nefropatie non diabetiche.

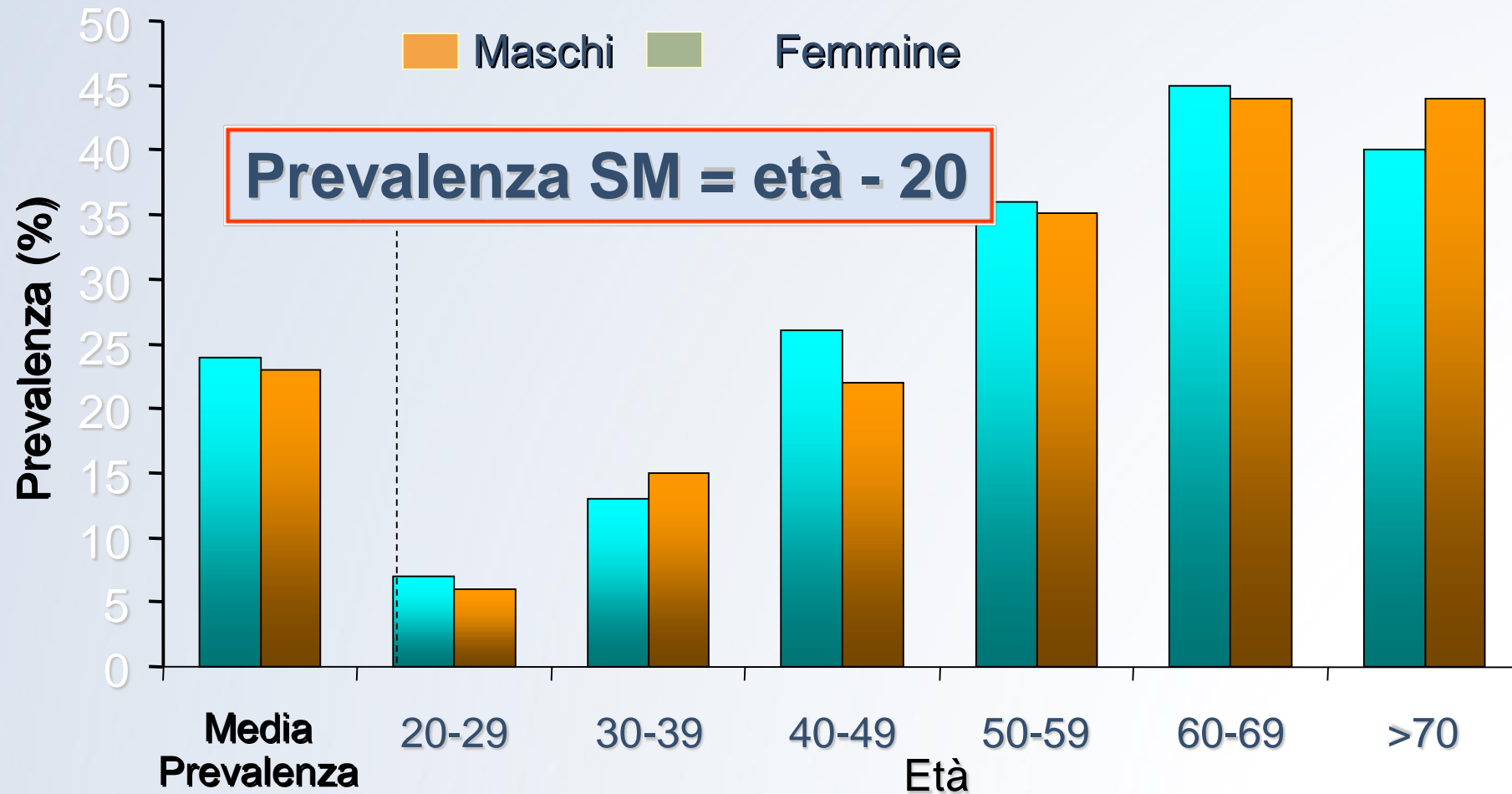
#### **Raccomandazione (C)**

Si consiglia in tutti i pazienti con IRC di effettuare un controllo della funzionalità renale e della potassiemia dopo 10-15 giorni dall'inizio della terapia con ACE inibitore.

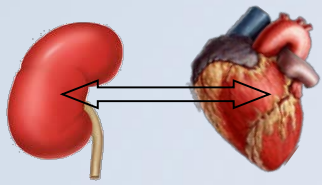
In caso di persistente peggioramento della funzionalità renale (aumento della creatinina plasmatica  $>$  20%) dopo l'inizio della terapia, e/o d'iperpotassiemia persistente ( $>$  5.5 mEq/L), va valutata la sospensione dell'ACE inibitore.

Le stesse raccomandazioni sono da estendere ai pazienti trattati con antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

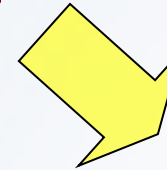
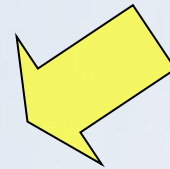
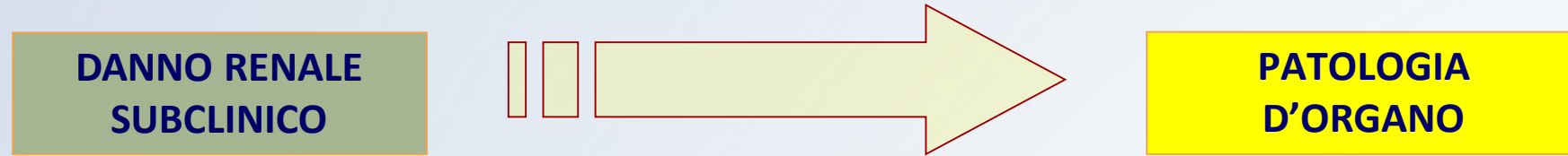
# Sindrome metabolica ed età (NHANES III)



*Ford E et al. JAMA. 2002;287:356-359.*



## Danno subclinico disfunzione endoteliale



### PROCESSI PATOLOGICI

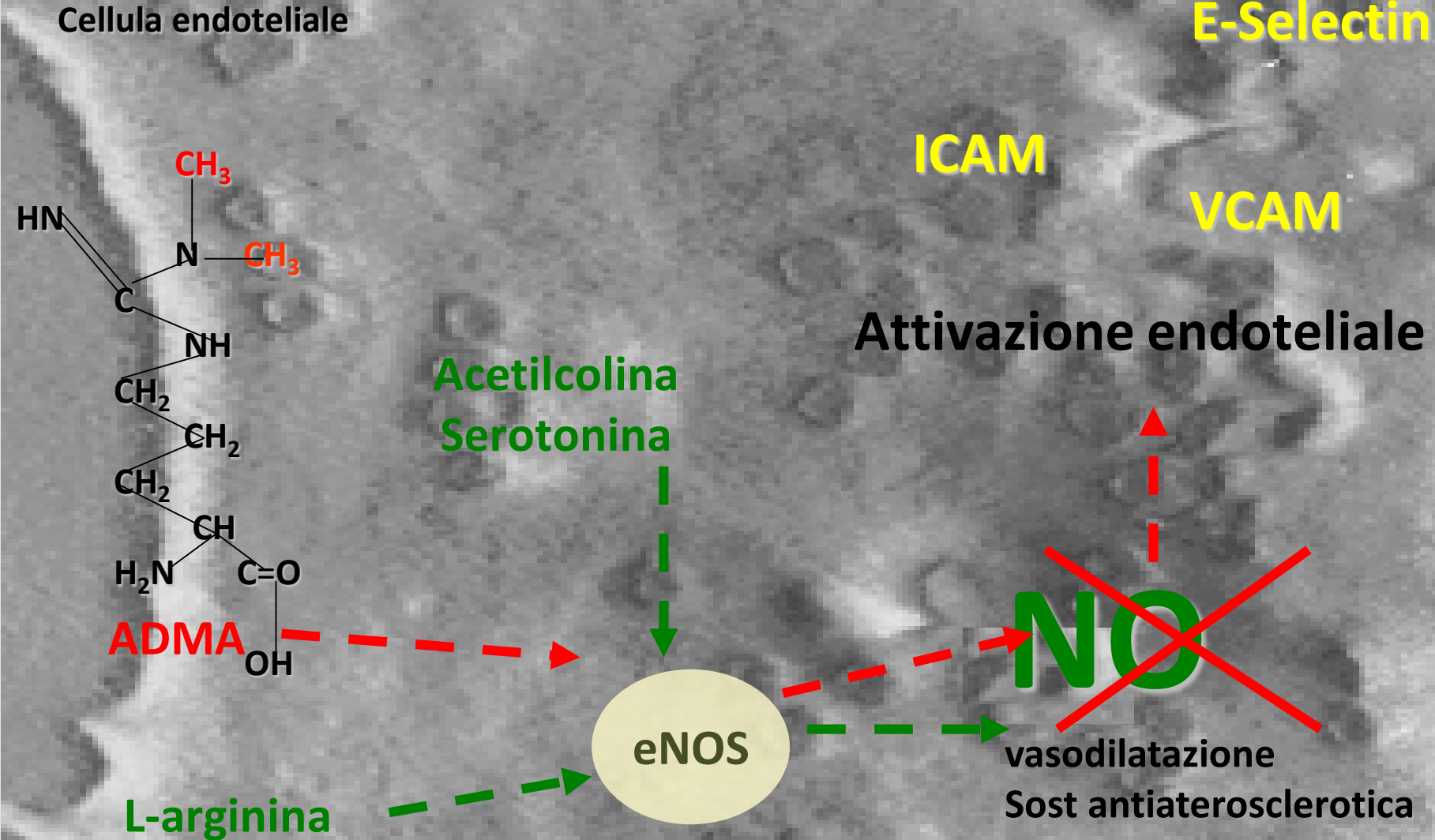
- **Alterazione pathway NO**
- stress ossidativo omocisteina
- Iperattività simpatica
- attivazione inappropriata del SRA

### BIOMARKERS

- ADMA
- OMOCISTEINA
- markers di microinfiammazione IL-6, PCR, (PCR; ICAM; VCAM; ET1, adiponectina, P selectina)

# ENDOTELIO "BAROMETRO RISCHIO CV"

Alterazione endoteliale: alterazione sist. vascolare



# Nefropatia ischemica



- **Ipertensione refrattaria**
- **Aumento della creatininemia > 50% con ACE-i o Sartani**
- **Brusco calo pressorio con ACE-i o Sartani**
- **Proteinuria minima o assente**
- **Presenza di altre localizzazioni macroangiopatiche**

Raccomandazione:

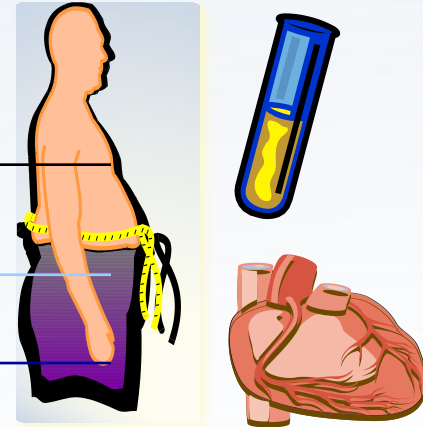
Eseguire un dosaggio annuale della microalbuminuria su tre campioni di urine a partire da 5 anni dopo la diagnosi nel diabete di tipo 1 e dalla diagnosi nel diabete di tipo 2 (Grado C, livello IV)

Raccomandazione:

Stimare il GFR a partire dalla creatinemia utilizzando la formula di Cockcroft e Gault o l'equazione del MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) Study Group modificata secondo Levey Grado C, livello IV)

# Caratteristiche cliniche della Sindrome Metabolica\*

\*La diagnosi è confermata quando sono presenti  $\geq 3$  fattori



Fattore di Rischio	Valore diagnostico
Obesità addominale (Circonferenza addominale)	>102 cm uomini > 88 cm donne
Trigliceridi	>150 mg/dl
HDL-C	<40 mg/dl uomini <50 mg/dl donne
Pressione Arteriosa	>130 / >85 mm Hg (o ipert. trattata)
Glicemia a digiuno	>110 (>100**) mg/dl



# STIMA FILTRATO GLOMERULARE

## Cockroft

- è più preciso nei normali
- è più preciso sotto i 75 anni  
(sottostima i più anziani)
- è influenzato dal peso:  
sovrastima gli obesi

## MDRD

- è più preciso nei patologici
- è più preciso sopra i 75 anni;  
(sottostima i più giovani)
- non è influenzato dal peso