

## 7 Il controllo metabolico del diabete in corso di insufficienza renale

### 7.1 Aspetti generali

Una delle complicanze più frequenti del diabete mellito sia di tipo 1 che di tipo 2, è l'insufficienza renale cronica (IRC). Nella patogenesi delle lesioni renali l'iperglicemia riveste un ruolo molto importante, promuovendo sia l'iperfiltrazione, attraverso la formazione dei prodotti di Amadori (138), sia il danno cellulare. La progressione della nefropatia diabetica è, in genere, lenta: alla iniziale iperfiltrazione, infatti, segue la microalbuminuria, la proteinuria e l'insufficienza renale; dal punto di vista istopatologico si va dalla iniziale espansione mesangiale alla sclerosi glomerulare nodulare e intercapillare (84, 139, 140). Un controllo glicemico adeguato può ulteriormente rallentare la velocità di progressione della nefropatia, se attuato precocemente (141). Una volta instaurata l'insufficienza renale, invece, il controllo glicemico risulta meno determinante nella progressione del danno renale (142, 143), pur essendo sempre di importanza cruciale per la prevenzione delle altre complicanze del diabete. Infatti una dieta adeguata, che consenta di mantenere una curva glicemica ottimale e preservi da complicanze legate a un alterato metabolismo lipidico, influenza positivamente le gravi complicanze non renali del diabete. Va sottolineato, inoltre, che attuare un controllo glicemico efficace anche nei diabetici che abbiano già sviluppato insufficienza renale è di fondamentale importanza, poiché proprio questi pazienti sono particolarmente esposti allo sviluppo delle altre complicanze.

### 7.1.1 Alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico dei pazienti nefropatici

In corso di IRC il metabolismo dell'insulina subisce numerose modificazioni, alcune delle quali ne riducono l'attività, mentre altre tendono a incrementarle.

Nel soggetto normale l'insulina viene liberamente filtrata a livello glomerulare, poiché ha un PM pari a 6000 daltons. Il rene perde il 60% dell'insulina per filtrazione glomerulare e il 40% per secrezione tubulare. Ma una parte della quota filtrata viene riassorbita dalle cellule tubulari e qui metabolizzata in aminoacidi. Nonostante ciò la sua clearance è di circa 200 ml/min, superiore, cioè, a quella della creatinina, che viene solo filtrata. Pertanto, ogni giorno un individuo normale perde con le urine 6–8 U di insulina; tale quantità corrisponde al 25% della produzione pancreatica giornaliera (144–146). L'IRC provoca di per sé importanti alterazioni del metabolismo glucidico. L'acidosi, l'iperparatiroidismo e la carenza di vitamina D tendono a ridurre il rilascio di insulina da parte del pancreas, controbilanciando la ridotta eliminazione renale dell'ormone. Quest'ultima non sarà proporzionale alla riduzione del filtrato glomerulare, in quanto, man mano che la funzione renale si riduce, la secrezione tubulare di insulina aumenta. La correzione di tali anomalie con la dialisi e con la somministrazione acuta di calcitriolo migliora la secrezione di insulina in risposta allo stimolo iperglicemico e la tolleranza al glucosio.

Anche l'attività dell'insulina circolante si riduce nel paziente con IRC poiché le tossine uremiche, l'iperparatiroidismo e l'anemia aumentano la resistenza muscolare all'insulina, indotta dalla ridotta sintesi del glicogeno

muscolare. La correzione dell'anemia con eritropoietina e/o la riduzione di tossici mediante emodialisi migliora la resistenza tissutale all'insulina (147).

Al contrario, l'ossidazione del glucosio e il cotrasporto glucosio-potassio è normale: infatti, la somministrazione di glucosio e/o insulina nel trattamento dell'iperpotassemia è efficace anche in corso di insufficienza renale (148, 149).

Pertanto, gli effetti della IRC sul metabolismo glucidico appaiono diversi nelle varie fasi della malattia (tabella 10). Nelle prime fasi prevalgono i disordini che riducono la tolleranza al glucosio, che migliora quando il filtrato glomerulare raggiunge livelli di 15–20 ml/min e la disponibilità di insulina circolante aumenta (150). È necessario, tuttavia, aggiungere, che la maggiore disponibilità di insulina in corso di IRC avanzata, verificandosi in presenza di aumentata resistenza tissutale alla sua azione, ha anche effetti negativi, in quanto favorisce la comparsa di ipertrigliceridemia e alterazioni della fibrinolisi (l'insulina stimola l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno).

Tabella 10 ■ Anomalie del metabolismo del glucosio in pazienti non diabetici con IRC	
Alterazione	Cause
Resistenza all'insulina (soprattutto muscolare)	↑ Tossine uremiche ↑ PTH ↓ Livelli di emoglobina
Deficit del rilascio di insulina	Acidosi Iper PTH (↑ calcio intracellulare nelle cellule β con danno per la pompa Na-K ATP-asi)  Carenza 1,25-diidrossicolecalciferolo
Riduzione eliminazione renale di insulina	Riduzione della funzionalità renale

Infine, va sottolineato che, sebbene queste alterazioni endocrino-metaboliche indotte dalla IRC siano presenti sia nel paziente non diabetico che in quello diabetico, esse assumono rilevanza clinica solo in quest'ultimo.

## 7.2 Considerazioni nutrizionali

Per ottenere un buon controllo glicemico è necessaria, ancor prima della terapia farmacologica, una corretta impostazione nutrizionale associata a un sufficiente esercizio fisico. La dieta va iniziata non appena si riscontra intolleranza glucidica. Per poterla formulare è necessario tener conto di vari parametri quali l'età, il sesso, l'altezza, il peso corporeo iniziale, il peso corporeo ideale (tabella 11), l'attività fisica e di eventuali condizioni particolari quali la gravidanza e l'attività sportiva intensa. Nel diabete tipo 2, dove più frequentemente si riscontra obesità, l'introito calorico deve mirare al raggiungimento del peso ideale, in quanto il dimagrimento migliora la risposta delle cellule beta all'iperglicemia e la resistenza tissutale all'insulina, riducendo sensibilmente l'intolleranza al glucosio (151). Il miglioramento risulta correlato al valore della glicemia iniziale a digiuno, al grado di restrizione calorica e alla riduzione del peso corporeo ottenuta, ma non al grado di obesità iniziale (151–153). La riduzione dei valori glicemici a lungo termine, tuttavia, non dipende tanto dal calo del peso corporeo, quanto dalla dieta praticata per ottenere il calo ponderale. Infatti, una volta ottenuto il calo ponderale e modificata la dieta in modo tale da mantenere il peso ottenuto, i valori glicemici tendono a risalire, pur senza raggiungere i livelli iniziali (153).

Tabella 11 ■ Calcolo del peso ideale (formula semplificata)	
	Uomini = altezza – 100
	Donne = altezza – 104

È importante che la dieta dei pazienti diabetici sia ricca di fibre vegetali (tabella 12). Queste si dividono in idrosolubili e non idrosolubili (tabella 13). Le prime interferiscono con l'assorbimento intestinale di glucidi e lipidi e forse anche dei composti azotati. Esse, infatti, rallentano la velocità di digestione e conseguentemente l'aumento post-prandiale dei valori di glicemia e la richiesta di insulina.



**Tabella 12** ■ Schema dietetico per pazienti diabetici

Carboidrati (per lo più zuccheri non raffinati)	55–60% delle calorie totali
Proteine	20% delle calorie totali
Lipidi (preferendo i mono- o polinsaturi. Grassi saturi o colesterolo < 10% delle calorie totali)	< 30% delle calorie totali

**Tabella 13** ■ Alimenti ad elevato contenuto di fibre

Fibre vegetali idrosolubili	Fibre vegetali nonidrosolubili
Legumi Frutta Ortaggi (carciofi, melanzane, finocchi, peperoncini, sedano)	Cereali integrali Ortaggi (prezemmolo, zucca gialla, cappuccio, fagiolini, carciofi)

Alcuni studi sull'attività delle fibre vegetali idrosolubili hanno evidenziato, nei pazienti diabetici in IRC sottoposti a dieta ricca di carboidrati e fibre idrosolubili e solo moderatamente ipoproteica, un miglior controllo glicidico, lipidico e della funzionalità renale (154). Le fibre non idrosolubili stimolano la motilità intestinale, riducono i livelli ematici di lipoproteine a bassa densità (LDL) e di colesterolo e aumentano il senso di sazietà. Il loro effetto benefico è maggiore se assunte con farinacei.

### 7.2.1 Concetto di indice glicemico

L'indice glicemico (IG) di un determinato alimento è rappresentato dall'area sotto la curva dell'incremento della glicemia, in un determinato periodo di tempo, in rapporto alla risposta glicemica di un'equivalente dose di carboidrati (155). Esso si calcola dalla formula:

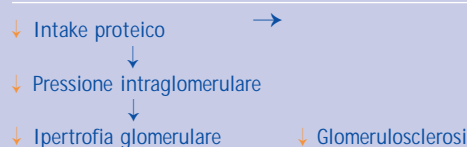
$$G = \left( \frac{\text{area di incremento di un alimento}}{\text{area di incremento del pane}} \right) \%$$

Un IG elevato abitualmente provoca un rapido incre-

mento post-prandiale della glicemia. Una dieta con alimenti a basso IG migliora il controllo glicemico del 7–8% e riduce il colesterolo. Tuttavia, ciò non significa che l'IG debba essere considerato un criterio guida assoluto. Ad esempio, l'IG è più alto per la frutta che per il gelato, ma la prima va comunque preferita al secondo per le sue caratteristiche ipocaloriche e ipolipidiche (156).

### 7.2.2 La dieta nei pazienti diabetici con insufficienza renale

In pazienti in cui il diabete è complicato da insufficienza renale, ci si pone il problema se sia necessario ridurre l'introito proteico. Molti studi sperimentali, infatti, hanno dimostrato che la dieta ipoproteica riduce la proteinuria, la proliferazione mesangiale e la glomerulosclerosi in animali con IRC sperimentale (tabella 14) (157–160), con vari meccanismi (tabella 15) (161–164).

**Tabella 14** ■ Animali diabetici con IRC sperimentale

Infatti, sebbene la dieta antidiabetica sia già di per sé efficace nel controllare le alterazioni del metabolismo lipidico e glicidico proprie dell'IRC, altre alterazioni quali l'iperuricemia, l'iperfosforemia e l'acidosi richiedono anche una riduzione dell'apporto proteico.

Gli effetti positivi della dieta osservati nell'animale sono stati in parte confermati nell'uomo. In pazienti diabetici, infatti, la dieta ipoproteica si sarebbe dimostrata efficace nel rallentare la progressione della nefropatia diabetica. Così, uno studio controllato, in cui la determinazione del filtrato era eseguita con metodiche radioisotopiche, evidenziava dopo 37 mesi una riduzione del declino del GFR in pazienti con introito proteico di 0.72 g/Kg/die rispetto a un gruppo di controllo con introito

**Tabella 15 ■ Effetto della dieta iperproteica nell'animale**

Effetti emodinamici		Effetti non emodinamici	
<i>Extrarenali</i>	<i>Intrarenali</i>		
↑ Fattore di crescita simil-insulina (↑ GFR, ↑ FPR)	↑ Carico filtrato aa	↑ Espressione di citochine	↓ Espressione gene regolatore della sintesi della matrice mesangiale
↓	↑ Riassorbimento tubulare di sodio e aminoacidi	Fattore di crescita β1	
Iperfiltrazione Ipertrofia glomerulare	↓ Delivery distale di sodio	Fattore di crescita derivato dalle piastrine	
	↓ Macula densa con feed-back tubulo glomerulare <i>ciò provoca</i> Aumento del GFR		

di 1.08 g/Kg/die. La velocità di progressione era significativamente minore nei pazienti il cui filtrato iniziale era maggiore di 45 ml/min (165).

È quindi importante ridurre l'apporto proteico in pazienti con IRC con diabete? Esistono elementi a favore ed elementi a sfavore.

#### Elementi a favore della dieta ipoproteica

1. In una patologia a lenta evoluzione come la nefropatia diabetica, anche la riduzione della progressione di un solo ml/min/anno aiuta a dilazionare la dialisi.
2. In uno studio effettuato su 585 pazienti con insufficienza renale non diabetici con filtrato medio di 39 ml/min, una modifica dell'apporto proteico da 1.1 g/Kg/die a 0.7 g/Kg/die era associata a un rallentamento della progressione dell'insufficienza renale. Tale rallentamento era più significativo durante i primi 4 mesi dello studio, mentre, nei 32 mesi successivi, questa tendenza si riduceva a valori di 1.1 ml /anno (166).
3. La dieta ipoproteica risulta particolarmente efficace nei pazienti con nefropatia diabetica (167, 168).
4. La riduzione dell'introito di tossine uremiche con la dieta migliora la resistenza all'insulina.

#### Elementi a sfavore

1. Il rischio di una ridotta compliance dietetica.
2. Il rischio di malnutrizione proteica (169).

3. Difficoltà nel formulare una dieta che sia al contempo antidiabetica e ipoproteica.

In base a queste osservazioni è stata proposta una dieta il cui contenuto proteico non sia mai inferiore a 0.7 g/Kg/die di cui almeno il 60% rappresentato da proteine di alto valore biologico ma con adeguato apporto calorico (152). Nel caso sia presente proteinuria, è necessario aggiungere alla dieta da 1 a 1.6 g di proteine per ogni grammo di proteine perse con l'urina.

Il rischio di ridotta compliance, già presente per i pazienti diabetici sottoposti a dieta non ipoproteica, può essere ridotto adottando alcuni semplici accorgimenti:

1. coinvolgere il paziente il più possibile. Il paziente deve comprendere i benefici di un corretto regime alimentare;
2. personalizzare la dieta con l'aiuto di una dietista esperta;
3. non modificare per quanto possibile gli orari e la qualità dei pasti rispetto alle abitudini del paziente;
4. programmare controlli ravvicinati.

Sia in pazienti con diabete di tipo 1 in trattamento insulinico intensivo, sia in quelli di tipo 2 obesi, si è notato che la compliance dietetica aumenta con il miglioramento della curva glicemica o con il dimagrimento (151–153).

## Conclusioni

La dieta a contenuto calorico, glicidico e lipidico controllato migliora la curva glicidica e la sensibilità all'insulina, induce dimagrimento in pazienti obesi e, di conseguenza, riduce il rischio di complicanze (tabella 16).

Tabella 16 ■ Effetti benefici della riduzione dei singoli componenti della dieta

↓ Carboidrati	Riduce l'iperglicemia
↓ Lipidi	Riduce il rischio di aterosclerosi
↓ Proteine	Rallenta la progressione dell'IRC Previene o riduce l'acidosi Previene o riduce l'iperfosfatemia Migliora la secrezione insulinica

In particolare, la riduzione della quota di proteine e l'aumento della quota di carboidrati nella dieta di pazienti diabetici con IRC, riduce i livelli di urea e la proteinuria e il fabbisogno insulinico, senza modificare il peso corporeo, lo spessore cutaneo al tricipite, la circonferenza muscolare a metà braccio e l'albuminemia (170). Per evitare il rischio di malnutrizione, si raccomanda un introito proteico di 0.7–0.8 g/Kg/die di cui il 60% ad alto valore biologico e un apporto calorico adeguato al fabbisogno del paziente (tabella 17). Gli effetti positivi della dieta sulla progressione dell'insufficienza renale sono maggiori se essa viene iniziata con un filtrato glomerulare superiore a 45 ml/min.

Tabella 17 ■ Parametri di valutazione della malnutrizione

Ematici	Fisici
Transferrina Albumina Prealbumina	↓ Massa muscolare (circonferenza braccio, ecc.) Plicometria cutanea

## 7.3 Terapia farmacologica

Il controllo glicemico nel diabetico con insufficienza renale presenta problemi legati alla resistenza insulinica, al suo ridotto metabolismo epatico e diminuita escrezione renale. Inoltre, poiché la maggior parte degli agenti ipoglicemizzanti orali, o dei loro metaboliti attivi, viene

eliminata per via renale è sempre presente il pericolo di accumulo con conseguente rischio di ipoglicemia grave. L'uso di questi farmaci è reso ancora più difficile dal rallentamento del loro metabolismo nell'ambiente uremico.

### 7.3.1 Uso delle sulfoniluree

La somministrazione di questi agenti richiede una scrupolosa attenzione al dosaggio e alle vie di eliminazione. Inoltre le sulfoniluree hanno un elevato legame con le proteine e in particolare con l'albumina, rendendone difficile la rimozione nei pazienti in dialisi con conseguente accumulo nel plasma (171). C'è da aggiungere che farmaci come l'aspirina, il warfarin e i  $\beta$ -bloccanti, possono spiazzare le sulfoniluree dalle proteine, aumentando così la quota di farmaco libero attivo con elevato rischio di ipoglicemia. Per motivi pratici le principali caratteristiche metaboliche, già illustrate in precedenza, vengono qui di seguito riassunte.

**Clorpropamide.** È eliminata quasi esclusivamente per via renale, così come i suoi metaboliti attivi acetoeximide e tolzamide.

**Gliburide.** I metaboliti sono debolmente attivi ed eliminati con le urine.

**Glipizide e tolbutamide.** Sono in massima parte metabolizzati nel fegato e soltanto alcuni metaboliti inattivi sono eliminati per via renale.

La glipizide e la tolbutamide sono da considerare i farmaci ipoglicemizzanti orali di scelta nei pazienti diabetici di tipo 2 con insufficienza renale cronica. La dose di glipizide è di 2.5–10 mg/die e per la tolbutamide 1–2 g/die. La gliburide dovrebbe essere evitata in caso di VFG < 50 ml/min. Clorpropamide, acetoeximide e tolzamide sono controindicate per qualsiasi grado di insufficienza renale.

**Meglitinidi.** La repaglinide è metabolizzata in gran parte per via epatica ed escreta quasi totalmente con le feci.

**Biguanidi.** La metformina è escreta come tale nelle urine, per cui i pazienti con insufficienza renale sono più suscettibili all'accumulo del farmaco e alla possibilità di lattico-acidosi.

**Tiazolidinedioni.** I metaboliti del rosiglitazone e il pioglitazone eliminati con le urine sono il 15–30% mentre il resto è escreto con la bile. I metaboliti eliminati per via renale sono apparentemente inattivi. Nel nostro paese, tuttavia, è ancora in gran parte in corso la fase di sperimentazione clinica e si è quindi in attesa di esperienze conclusive sugli effetti collaterali di questi farmaci.

*NB. A tutt'oggi mancano esperienze cliniche con farmaci ipoglicemizzanti orali in pazienti in trattamento dialitico. La raccomandazione è quella di usare l'insulina per il controllo glicemico.*

### 7.3.2 Uso dell'insulina

L'insulina viene metabolizzata nella proporzione del 50% dal fegato e del 25% dal rene. Nell'insufficienza renale tale metabolismo è ridotto in maniera sostanziale

per cui i dosaggi dell'ormone richiedono degli aggiustamenti in base al grado di riduzione della VFG (172):

- nessun aggiustamento se VFG > 50 ml/min
- riduzione a circa il 50% della dose complessiva se VFG 10–50 ml/min
- riduzione del 75% se VFG < 10 ml/min.

I regimi insulinici sono gli stessi descritti nel capitolo 6.3 sulla terapia farmacologica del diabete.

Di seguito è riportato l'**approccio razionale al trattamento farmacologico** del paziente diabetico di tipo 2 con insufficienza renale.

**Step 1:** Sulfonilurea o repaglinide

Glipizide

Glimepiride.

**Step 2:** Aggiunta prima del sonno di insulina intermedia.

**Step 3:** Regime insulinico intensivo.

