

8 Il controllo metabolico del diabetico in dialisi

8.1 Aspetti peculiari

Un corretto equilibrio metabolico è di fondamentale importanza per il mantenimento dell'omeostasi generale nel paziente diabetico; ma lo è ancor di più nel paziente diabetico in dialisi. L'equilibrio metabolico, infatti, influenza direttamente lo stato della polarizzazione cellulare, regolata a sua volta dall'equilibrio idroelettrolitico a livello sia intracellulare sia extracellulare (173). Se alle alterazioni dell'equilibrio idroelettrolitico secondarie alla perdita della funzione renale si associano le alterazioni dell'equilibrio metabolico, tipiche del diabete mal controllato, le conseguenze negative per l'organismo risultano particolarmente gravi.

I glucidi, i lipidi, gli aminoacidi sono i substrati fondamentali del metabolismo. Il mantenimento di un corretto equilibrio metabolico dovrebbe dipendere, in primo luogo, dall'apporto percentualmente corretto di queste tre categorie di nutrienti. Tuttavia, l'organismo sano, nel caso in cui ciò non avvenga, è in grado di trasformare un substrato in un altro a seconda delle necessità. Nel fegato, ad esempio, i carboidrati possono essere trasformati in lipidi e gli aminoacidi in glucosio (tabella 18) (174). Al

contrario, nel paziente diabetico nefropatico, le gravi alterazioni metaboliche e idroelettrolitiche limitano notevolmente la possibilità di attivare questi meccanismi adattatori.

8.1.1 Il metabolismo proteico, lipidico e glucidico nel paziente con nefropatia diabetica

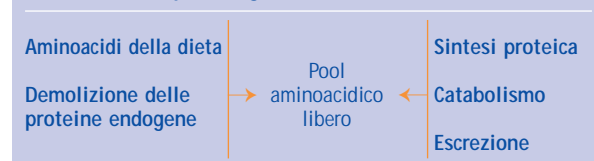
a. Le **proteine** costituiscono il 15–20% del peso corporeo totale. Circa la metà di esse è rappresentata da proteine strutturali, mentre la restante metà comprende proteine muscolari, viscerali e plasmatiche che sono perciò sottoposte a un turn-over più rapido. Introdotte con la dieta, le proteine vengono idrolizzate e assorbite sotto forma di aminoacidi che nel fegato sono in parte trasformati in urea o in proteine, mentre in parte rientrano in circolo immo­dificati. In tal modo si crea un pool degli aminoacidi liberi, che, nel soggetto sano, viene mantenuto costante dal bilancio tra aminoacidi derivanti dalle proteine esogene ed endogene, e aminoacidi utilizzati nella sintesi proteica, catabolizzati o escreti (tabella 19). Nel paziente diabetico nefropatico tale pool è aumentato, soprattutto a causa della riduzione della quota escreta (175).

Gli aminoacidi vengono classificati in non essenziali (sintetizzati abbondantemente in modo endogeno) semiessenziali (sintetizzati endogenamente in piccole

Tabella 18 • Conversione dei substrati energetici

Substrato di partenza	Metabolita finale
Carboidrati	Lipidi
Aminoacidi	Glucosio
Proteine esogene	Aminoacidi

Tabella 19 • Il pool degli aminoacidi liberi



quantità) ed essenziali (da assumere interamente con la dieta) (**tabella 20**) (176). Nel caso in cui mancasse anche solo uno di questi ultimi, come si verifica nei pazienti emodializzati malnutriti, la sintesi proteica sarà praticamente impossibile e l'azoto ingerito verrà convogliato verso il catabolismo (bilancio negativo dell'azoto) (177). L'insulina ha un ruolo importante nel promuovere la sintesi proteica, poiché facilita il trasporto degli aminoacidi all'interno della cellula.

Tabella 20 ■ Aminoacidi essenziali, semiessenziali e non essenziali

Essenziali	Semiessenziali	Non essenziali
Fenilalanina Isoleucina Leucina Lisina Metionina Treonina Triptofano Valina	Arginina Alanina Prolina Acido glutammico	Cistina-Cisteina Serina Istidina Tiroxina Acido aspartico Glicina

L'introito proteico va adeguato allo stadio della nefropatia diabetica (**tabella 21**) (178).

b. I lipidi sono sostanze di fondamentale importanza sia come costituenti delle membrane biologiche che come riserva energetica a lungo termine. Possono essere classificati in grassi neutri, gliceridi, fosfolipidi e colesterolo. La maggior parte dei lipidi, oltre a essere assunti con la dieta, possono essere sintetizzati dall'organismo a partire da altri metaboliti. Alcuni, tuttavia, (es. acido linoleico e acido linolenico) possono essere acquisiti esclusivamente con la dieta; essi sono definiti acidi grassi essenziali e

sono particolarmente importanti per la sintesi delle membrane cellulari e delle prostaglandine (EFA). I trigliceridi vengono utilizzati prevalentemente per fornire energia nei vari processi metabolici. Il colesterolo e i fosfolipidi hanno numerose funzioni cellulari e partecipano alla formazione delle membrane cellulari. I lipidi si distribuiscono in tre compartimenti: plasma, tessuto adiposo e fegato.

Nel paziente diabetico, come nel digiuno prolungato, i carboidrati sono utilizzati in piccolissima misura, mentre il metabolismo lipidico è particolarmente attivo e porta alla formazione di notevoli quantità di acetyl-coenzima A (acetyl-CoA). Quest'ultimo promuove la formazione di acido aceto-acetico che viene poi convertito in corpi chetonici (179).

Nella regolazione ormonale del metabolismo lipidico l'insulina riveste un ruolo fondamentale: essa inibisce la lipolisi del tessuto adiposo, stimola l'attività della lipoproteinlipasi e aumenta la sintesi di trigliceridi nel fegato e nel tessuto adiposo (180).

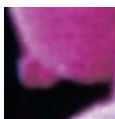
Nel DM tipo 1 non controllato esiste una stretta correlazione tra i livelli ematici di emoglobina glicosilata e di trigliceridi, colesterolo e HDL. Lo scarso controllo glicemico determina una produzione eccessiva e una ridotta clearance di VLDL, che risultano notevolmente aumentate (181, 182).

Nel DM tipo 2 la dislipidemia è presente anche in caso di buon controllo glicemico. I livelli di acidi grassi liberi sono elevati e stimolano la produzione epatica di VLDL. La stimolazione della lipoproteinlipasi da parte dell'insulina è molto ridotta dal ritardato catabolismo delle VLDL e dalla riduzione delle HDL plasmatiche (183).

c. I glucidi sono rappresentati da monosaccaridi, polisaccaridi e zuccheri complessi. L'organismo umano utilizza come fonte di energia il glucosio che viene immagazzinato a livello epatico e muscolare sotto forma di glicogeno, per poi essere riconvertito nuovamente a glucosio quando necessario come fonte energetica. Di conseguenza tutti i carboidrati introdotti con la dieta devono

Tabella 21 ■ Intake proteico in base al grado di nefropatia diabetica

	Assenza di nefropatia	Microalbuminuria	Proteinuria/IRC	Trattamento sostitutivo
HbA1c	< 6%	6-7%	< 8%	< 8%
P.A. (mm Hg)	130-85	120-80	120-80	120-80
Proteine (g/kg/die)	0.8-1	0.8-1	0.8	1-1.3



essere convertiti a glucosio per essere utilizzati dall'organismo. La prima tappa cui va incontro il glucosio appena entrato nella cellula è quello della fosforilazione irreversibile con formazione di G6P. Questo può essere utilizzato come tale oppure può essere polimerizzato come glicogeno (glicogenosintesi). Quando invece è necessario aumentare la concentrazione di glucosio avviene il procedimento inverso con formazione di glucosio-1-P (glicogenolisi).

Nel caso in cui le riserve di carboidrati siano ridotte, è possibile sintetizzare glucosio a partire da alcuni aminoacidi e glicerolo (neoglucogenesi). Fattori che favoriscono tale processo sono l'ipoglicemia, i glucocorticoidi e l'ormone tiroideo (184).

La scelta del trattamento dialitico

Nel momento in cui il paziente diabetico nefropatico giunge alla fase uremica terminale e necessita di un trattamento sostitutivo, ci si trova di fronte a tre scelte: l'emodialisi, la dialisi peritoneale e il trapianto di rene (o rene + pancreas) (185).

Considerata la relativa disponibilità di quest'ultima opzione, per la maggior parte dei pazienti ci si trova a dover scegliere inizialmente tra emodialisi e dialisi peritoneale. Al contrario di quanto ritenuto alcuni anni fa, non esiste un trattamento dialitico di scelta per il paziente diabetico e anche il passaggio da una metodica all'altra non comporta particolari problemi (186). Molti pazienti diabetici passano dall'emodialisi extracorporea alla peritoneale per problemi di accesso vascolare o di instabilità emodinamica ovvero dalla peritoneale all'emodialisi per episodi peritonitici ripetuti o per perdita della capacità di ultrafiltrazione (187, 188).

È molto importante che i pazienti diabetici giungano al trattamento dialitico in condizioni ottimali. Nel paziente non diabetico, le linee guida americane per la dialisi elaborate dal comitato della *National Kidney Foundation – Dialysis Outcome Quality Initiative* (NKF-DOQI) raccomandano di iniziare il trattamento dialitico quando il calcolo della capacità settimanale di depurazione dell'urea (Kt/V) raggiunga un valore di 2.0. Questo valore corrisponde approssimativamente a una clearance della creatinina tra 9 e 14 ml/min/1.73 m². Lo stesso comitato suggerisce che l'inizio della dialisi può essere ritardato nel caso in cui (a) il peso corporeo si mantenga stabile o

amenti, in assenza di edemi (ciò esclude la tendenza alla malnutrizione), (b) il calcolo dell'introito proteico sulla base della cinetica dell'urea sia < 0.8 g/kg/die e (c) siano assenti segni e sintomi attribuibili all'uremia. Nel diabetico, non vi sono raccomandazioni specifiche, ma è opinione comune che il livello di clearance della creatinina al quale iniziare la dialisi vada elevato a 10–15 ml/min per le seguenti ragioni: (a) difficile controllo degli edemi e dell'ipertensione arteriosa; (b) maggior rischio di malnutrizione proteica a causa della proteinuria elevata, delle restrizioni dietetiche e della sintomatologia gastrointestinale uremica e diabetica; (c) più rapida caduta della funzione renale, che spesso si verifica nelle fasi terminali della nefropatia diabetica, e che può favorire il rapido instaurarsi di una sindrome uremica grave.

8.2 Dati epidemiologici

Il numero di pazienti diabetici nefropatici che sono stati avviati a un trattamento sostitutivo è andato aumentando negli ultimi 20 anni nei paesi occidentali. Negli USA la nefropatia diabetica rappresenta attualmente la prima causa di insufficienza renale cronica: oltre un terzo dei nuovi pazienti inseriti in un programma dialitico è rappresentato da diabetici (189).

In Europa i dati sono diversi, soprattutto per la minore incidenza di popolazione nera: dal Registro della Associazione Europea Dialisi e Trapianto (EDTA) risulta che in Europa la nefropatia diabetica è responsabile del 17% dei nuovi ingressi in dialisi. In Italia la percentuale è del 14% (190, 191).

L'aumento della percentuale dei pazienti diabetici in trattamento dialitico si spiega in parte con la maggiore sopravvivenza del paziente diabetico: basti considerare che nel 1997 oltre la metà dei nuovi immessi in dialisi aveva un'età superiore o uguale a 65 anni, e, rispetto agli ultimi 15 anni la popolazione anziana in dialisi si è quasi triplicata. La maggiore longevità del paziente diabetico non è però l'unica spiegazione all'aumento della popolazione diabetica in trattamento sostitutivo. Se consideriamo che negli ultimi anni la malattia diabetica in Italia non ha avuto grosse variazioni di incidenza (192), tale dato si spiega con un diverso atteggiamento nei con-



fronti di pazienti un tempo esclusi dalla dialisi. Per quanto riguarda la metodica, l'emodialisi extracorporea è stata scelta sempre più di frequente, passando dal 30% del 1983 al 70% del 1997. La sopravvivenza del paziente diabetico in dialisi è nettamente inferiore rispetto al non diabetico (tabella 22). Gli accidenti cardiovascolari, primo fra tutti l'infarto

Tabella 22 ■ Sopravvivenza in dialisi del paziente diabetico vs il non diabetico

	2 anni	4 anni	6 anni	8 anni	10 anni	12 anni	14 anni
Diabetici	77%	68%	37%	20%	17%	6%	2%
Non diabetici	82%	65%	60%	42%	37%	23%	19%

miocardico, sono la causa principale di decesso nei pazienti diabetici in dialisi (57.2%). Anche la cachessia (18%) è un'importante causa di mortalità. Nonostante ciò, e nonostante la tipologia del paziente diabetico in dialisi sia cambiata (più anziano e con quadro clinico-metabolico più severo) la sopravvivenza di questi pazienti è notevolmente migliorata negli ultimi anni. In uno studio eseguito in Lombardia tra il 1985 e il 1996 si è evidenziato come i pazienti immessi al trattamento sostitutivo dal 1993 al 1996 pur avendo un'età media più elevata, presentassero una sopravvivenza maggiore rispetto ai pazienti che avevano iniziato il trattamento sostitutivo dal 1985 al 1988. Tale dato era valido sia per i pazienti in terapia emodialitica che per quelli in trattamento con dialisi peritoneale (tabella 23) (193).

I motivi di questo miglioramento sono sicuramente dovuti sia ai progressi tecnologici in campo dialitico che alla maggiore attenzione da parte dei nefrologi e dei diabetologi al controllo glicometabolico nella prevenzione delle complicanze croniche del diabete mellito (194).

8.3 Considerazioni metaboliche

a. Emodialisi. La bicarbonato-dialisi risulta in genere adeguata al paziente diabetico,

per efficienza dialitica, tollerabilità e stabilità emodinamica (195). Altre metodiche, quali l'emofiltrazione, l'emodiafiltrazione, l'emodiafiltrazione ad alta efficienza, sfruttando sia la convezione che la diffusione, permettono una maggiore efficienza nella rimozione delle molecole medio-piccole e garantiscono maggiore stabilità emodinamica, ma sono più costose.

Anche nei pazienti uremici diabetici la dose dialitica va stabilita in base al parametro Kt/V. La complicanza più frequente dell'emodialisi nel paziente diabetico è rappresentata dall'ipotensione intradialitica legata a: a) ridotto riempimento e compliance ventricolare, causati dalla cardiomiopatia diabetica e b) ridotta attività barocettoriale secondaria alla neuropatia autonoma diabetica.

Il mantenimento di un corretto equilibrio idroelettrolitico è pertanto particolarmente difficile nel paziente diabetico in dialisi (196). Questa difficoltà è accentuata dall'anemia, che riducendo la viscosità ematica e le resistenze periferiche, altera le capacità di mantenimento del volume ematico durante l'ultrafiltrazione (197), e dalla tendenza dei pazienti diabetici ad incrementi ponderali interdialitici elevati. Quest'ultima è in buona parte legata all'aumento del senso della sete indotto dall'iperosmolarità plasmatica e dall'aumento del sodio intracellulare. Il paziente pertanto introduce più liquidi tra una dialisi e l'altra che non è agevole rimuovere a causa dell'instabilità vascolare intradialitica. Lo stato di persistente ipervolemia che ne deriva favorisce l'ipertensione arteriosa e le malattie cardiovascolari (198).

Il trattamento emodialitico fa regredire parzialmente la

Tabella 23 ■ Sopravvivenza dei pazienti diabetici in emodialisi e in dialisi peritoneale nei trienni 1985–1988 e 1993–1996, a un anno e a tre anni dall'inizio della terapia sostitutiva

Trienni	1985–1988		1993–1996	
Sopravvivenza	1 anno	3 anni	1 anno	3 anni
Emodialisi	81%	51%	87%	65%
Dialisi peritoneale	79%	40%	83%	46%



resistenza all'insulina e riduce di oltre il 20% (199) il fabbisogno insulinico. Di conseguenza, alcuni pazienti con DM di tipo 1 possono occasionalmente richiedere una sospensione permanente o transitoria del trattamento insulinico. In alcuni pazienti, tuttavia, il fabbisogno insulinico può aumentare, in relazione alla regressione dell'anoressia indotta dalla dialisi stessa. Il paziente diabetico in trattamento emodialitico può essere facilmente gestito con iniezioni quotidiane di insulina con durata di azione intermedia: spesso, nei pazienti con DM di tipo 1 è sufficiente una singola dose giornaliera. Il trattamento emodialitico non modifica la richiesta insulinica e dunque la dose quotidiana è simile sia nei giorni di dialisi sia nei periodi interdialitici (200).

Un possibile inconveniente è legato all'utilizzo di liquido di dialisi privo di glucosio per possibili episodi di ipoglicemia. Per tale motivo è consigliabile in questi pazienti l'utilizzo di liquidi di dialisi contenenti una concentrazione di glucosio pari a 200 mg/dl, che consente di continuare la terapia insulinica.

Un adeguato controllo glicemico eviterà il conseguente aumento dell'intake di liquidi. In tal modo è possibile ottenere, senza rischio di ipoglicemia intradialitica, un buon controllo glicemico. Questo obiettivo è di grandissima importanza in quanto consente di evitare l'iperosmolarità che induce il paziente ad aumentare l'introito di acqua con conseguente rischio cardiovascolare. L'iperosmolarità secondaria all'iperglicemia può condurre anche all'iperpotassiemia, favorendo il trasferimento osmotico del K^+ dal compartimento intracellulare a quello extracellulare. Ciò non deve stupire dal momento che il noto effetto ipokaliemizzante della somministrazione esogena di glucosio non è legato al glucosio in quanto tale ma alla secrezione insulinica che ne consegue. Quest'ultima, infatti, tramite un meccanismo mediato dall'ATP-asi Na^+/K^+ , favorisce l'ingresso del potassio nel compartimento intracellulare. Qualora, come avviene nel paziente diabetico, dopo somministrazione di glucosio non si verifichi un aumento consensuale dei livelli circolanti di insulina, prevale il richiamo osmotico di K^+ dalle cellule (201).

Altro importante parametro da valutare nel paziente diabetico in dialisi è lo stato nutrizionale: è fondamentale mantenere un adeguato intake calorico (35–40 kcal/kg/die). L'intake proteico deve essere intorno a 1.3 g/kg/die per l'elevata richiesta proteica del paziente in dialisi. L'anoressia e la nausea, combinate con la prolungata abitudine alle restrizioni dietetiche, inducono spesso il paziente diabetico ad introdurre una quota calorica inferiore sia qualitativamente sia quantitativamente, favorendo in tal modo la malnutrizione (202). La terapia si basa in primo luogo sulla ricerca e sull'eventuale correzione di alcuni fattori che favoriscono la malnutrizione in dialisi, quali: 1) insufficiente dose dialitica: accertarsi che il Kt/V sia oltre i minimi attualmente considerati adeguati (1.3–1.4 in emodialisi; 1.9/settimana in dialisi peritoneale ambulatoriale continua); 2) farmaco-tossicità: ridurre o eliminare i farmaci che riducono l'appetito o il senso del gusto. In alcuni casi può essere utile la sospensione temporanea dei farmaci chelanti i fosfati; 3) gastroparesi: questa complicazione è presente nel 20–30% dei diabetici in dialisi. Essa va ricercata con metodiche appropriate (ad es. l'ingestione di un pasto radiomarcato con simultanea scintigrafia dello stomaco) e, se presente, trattata con eritromicina o cisapride. Si ricorda, però, che la Food and Drug Administration ha recentemente limitato l'uso del farmaco ai casi che non rispondano all'eritromicina e alla documentata assenza di fattori di rischio per aritmie cardiache; 4) singhiozzo: è una causa di malnutrizione non frequente, ma difficile da trattare, perché, pur essendo in genere una manifestazione dell'uremia, non sempre risponde all'aumento della dose dialitica. Nei casi in cui la ricerca di queste cause sia negativa o il trattamento specifico inefficace, un miglioramento dell'introito calorico e proteico può essere ottenuto con supplementi dietetici appositamente studiati per i pazienti in dialisi. Nei pazienti che, a causa di grave gastroparesi o di altre cause, non siano in grado di assumere supplementi dietetici per via orale, può rendersi necessaria la nutrizione parenterale intradialitica. Le soluzioni abitualmente impiegate contengono il 10% di aminoacidi, il 40–50% di glucosio e il 10–20% di lipi-



di o un misto di carboidrati e lipidi in rapporto alle necessità del paziente.

Un problema particolarmente importante nel paziente diabetico è quello dell'accesso vascolare. Nel lungo termine, infatti, la fistola arterovenosa è soggetta alle tipiche alterazioni vascolari della malattia diabetica, quali calcificazioni e stenosi, tendendo quindi a perdere di efficienza. Questo inconveniente è la causa più frequente di passaggio dal trattamento extracorporeo a quello peritoneale.

b. Dialisi peritoneale. I possibili *vantaggi* della dialisi peritoneale nel paziente diabetico sono:

- 1) la possibilità di ottenere una ultrafiltrazione in maniera continua, lenta e graduale evitando in tal modo rapidi cambiamenti dell'omeostasi idro-elettrolitica;
- 2) miglior controllo della volemia e della pressione arteriosa;
- 3) maggiore conservazione della funzione renale residua;
- 4) indipendenza dall'accesso vascolare;
- 5) possibilità di somministrare l'insulina per via intraperitoneale. Va tuttavia precisato che in alcuni centri si preferisce la via di somministrazione sottocutanea anche nei pazienti in dialisi peritoneale. Circa il 50% dell'insulina somministrata, infatti, viene assorbita dalla cavità addominale e va incontro a un catabolismo ben più rapido;
- 6) stabilità dei parametri biochimici (203).

I possibili *inconvenienti* della dialisi peritoneale, spesso esacerbati dalla malattia diabetica, sono:

- 1) la peritonite che nei pazienti diabetici è più frequente e più grave per la maggiore immunodepressione indotta dal diabete;
- 2) la perdita di proteine con il dialisato e l'accentuazione della tendenza alla malnutrizione che ne deriva;
- 3) la maggiore tendenza all'obesità e alla dislipidemia favorita dal quotidiano assorbimento di glucosio dal

liquido di dialisi (204).

Per evitare l'elevata richiesta di somministrazione insulinica è stato proposto l'impiego di agenti osmotici alternativi al glucosio, quali gli aminoacidi e l'icodestrina (o poliglucosio) (205).

Sia gli aminoacidi sia l'icodestrina presentano però alcuni svantaggi: i primi favoriscono l'acidosi, con conseguente richiesta di alcali, senza avere rilevante valore nutrizionale. Il poliglucosio, dal canto suo, determina un aumento del maltosio ematico con possibili danni a lungo termine (206).

L'agente osmotico più utilizzato nel paziente diabetico è perciò il glicerolo, ben tollerato e di più facile controllo metabolico con minime dosi di insulina. Nonostante la possibilità di accumulo, e il rischio di sindrome iperosmolare, la sopravvivenza dei pazienti trattati con glicerolo nel dialisato è notevolmente migliorata (207, 208).

Conclusioni

L'insieme delle considerazioni esposte fanno emergere alcuni punti che possono essere presi come riferimento nella gestione del paziente diabetico in dialisi.

1. Non esiste un trattamento dialitico "di prima scelta" nel paziente diabetico.
2. Il paziente diabetico nefropatico che necessita di un trattamento sostitutivo può scegliere, senza particolari problemi, tra emodialisi, dialisi peritoneale e trapianto di rene o di rene-pancreas.
3. La scelta del trattamento sostitutivo nel paziente diabetico nefropatico deve essere tuttavia valutata in base ai parametri emodinamici e metabolici in primo luogo e a parametri individuali (sesso, età, compliance del paziente) in secondo luogo.
4. Il controllo metabolico, inteso come valutazione dell'intake alimentare e la somministrazione di insulina deve essere attentamente valutato e adeguato al tipo di dialisi scelta.

