

Nefropatia diabetică



- **Nefropatia diabetică** este una din complicațiile cronice microangiopatie (alături de retinopatia diabetică) ale diabetului zaharat, *fie diabet zaharat tip 1, fie diabet zaharat tip 2.*
- Afectarea microangiopatică a rinichiului reprezintă principala cauză de deces la pacienții diagnosticați cu diabet zaharat tip 1 cât și la pacienții sub 40 ani diagnosticați cu diabet zaharat tip 2.
- *Nefropatia diabetică este cea mai frecventă cauză a bolii cronice de rinichi.*

- Nefropatia diabetică afectează aproximativ 20 – 40 % din pacienții cu diabet zaharat, indiferent de sex.
- Numărul acestor pacienți este în continuă creștere datorită următorilor factori: creșterea prevalenței diabetului zaharat (în special a diabetului zaharat tip 2), creșterea duratei medii de viață a pacienților cu diabet zaharat, creșterea speranței de viață a acestor pacienți și includerea în tratamentul de substituție a funcției renale (dializă peritoneală, hemodializă, transplant renal).

Nefropatia diabetică (ND)

= localizarea glomerulară a microangioapatiei
-cauză de IR terminală (50% din dializați)

ND se caracterizează histopatologic prin glomeruloscleroză cu îngroșarea difuză a membranei bazale și clinic prin HTA și proteinurie urmată de declinul lent, ireversibil al funcției renale – reflectată prin scăderea filtratului glomerular (FG, rezultând retenție azotată cronică.)

Afectarea RINICHULUI în cursul evoluției DZ :

- specifică glomerulosclerotică
- nespecifică apariția mai frecvent a altor forme de nefropatie

Nefropatiile ce apar cu frecvență sporită la bolnavii diabetici

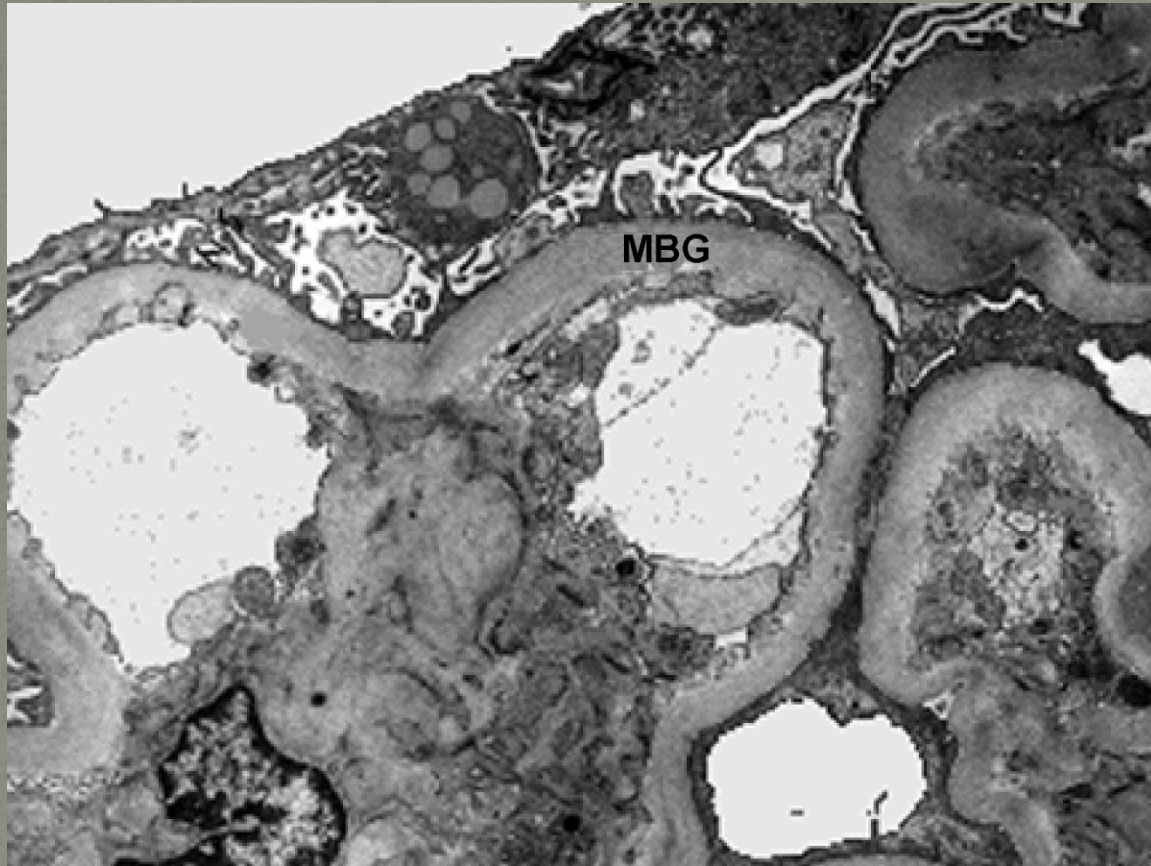
- -vezica neurologică
- -infecțiile urinare – pielonefrita acută sau cronică
- -necroza papilară
- -nefroangioscleroză

Morfologic

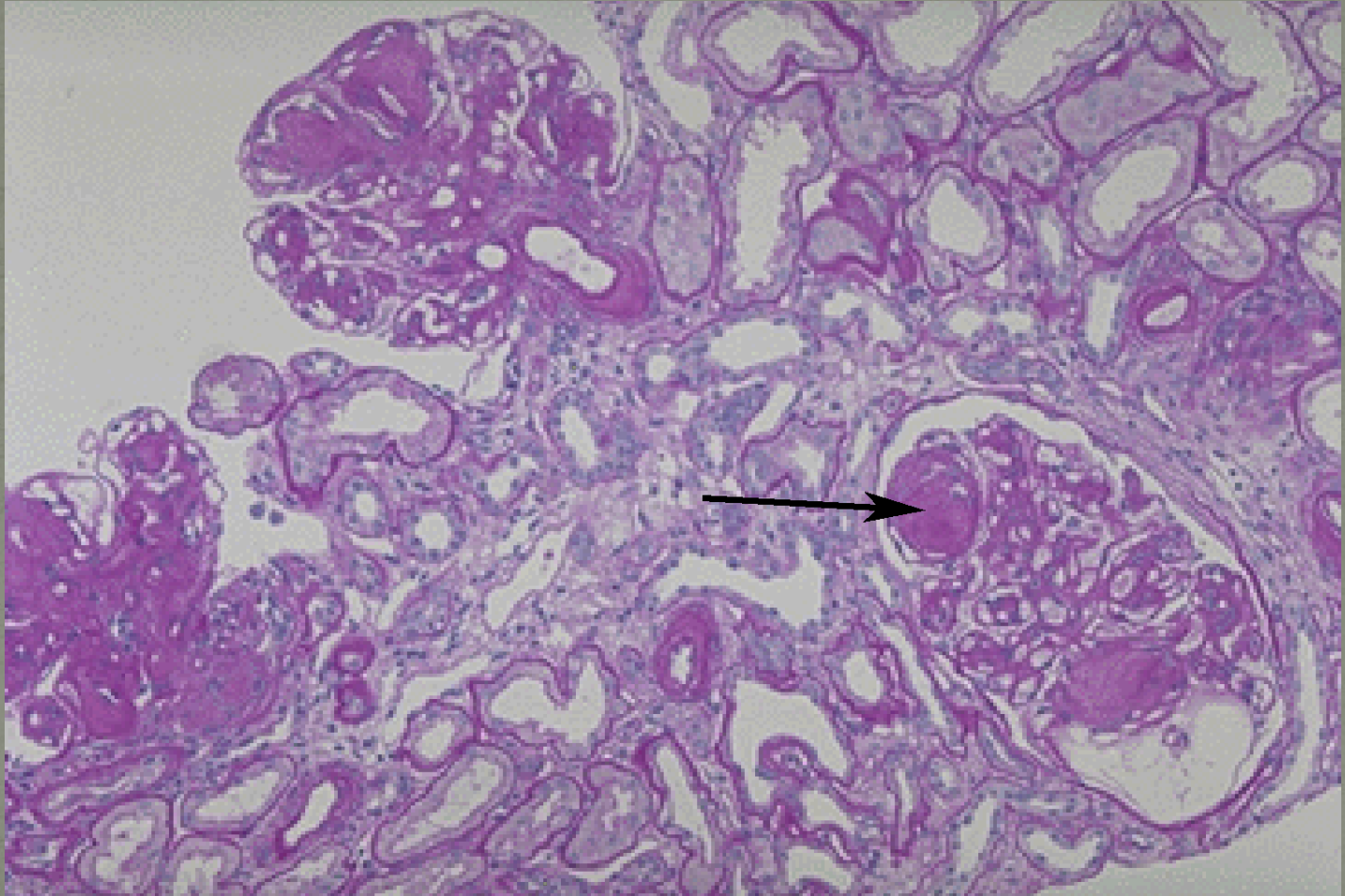
-inițial: îngroșarea MBG, expansiunea mezangiului

-ulterior: noduli Kimmelstiel Wilson, leziuni difuze, exudative, scleroza glomerulară difuză

Îngroșarea membranei bazale glomerulare



Leziuni nodulare la periferia glomerulilor



Nefropatia diabetica

Evoluție stadială: - ND incipientă (precoce)
- ND clinică (tardivă)

Diagnosticul precoce se face prin decelarea microalbuminuriei (30-300mg/24 ore).

Nefropatia diabetica clinic manifesta este definita de:

- macroalbuminurie >300mg/24 ore,
- creatinina serica crescuta,
- clearance la creatinina scazut,
- scaderea filtratului glomerular

Diagnosticul ND

ND incipientă

- microalbuminurie = 30 - 300 mg/24 de ore *sau*
20 - 200 microg/minut
- microproteinurie = 300 - 500 mg/24 de ore (subclinică)

ND clinică

- macroalbuminurie > 300 mg/24 de ore *sau*
> 200 microg/minut
- proteinurie > 500 mg/24 de ore

Explicația microalbuminuriei

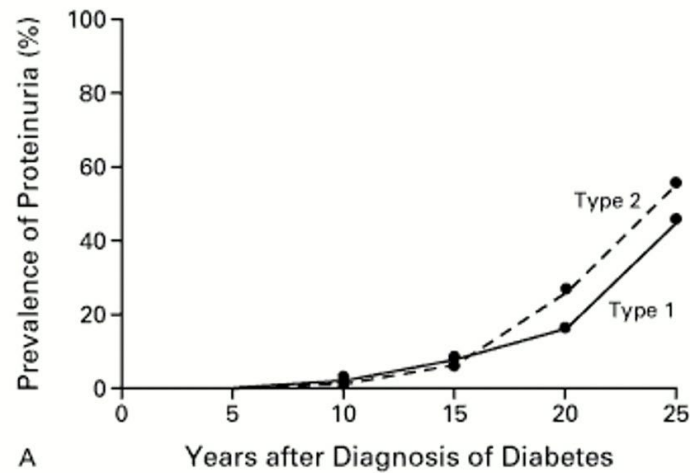
- ↑ dimensiunii porilor MB
- ↑ presiunii în capilare

Date epidemiologice

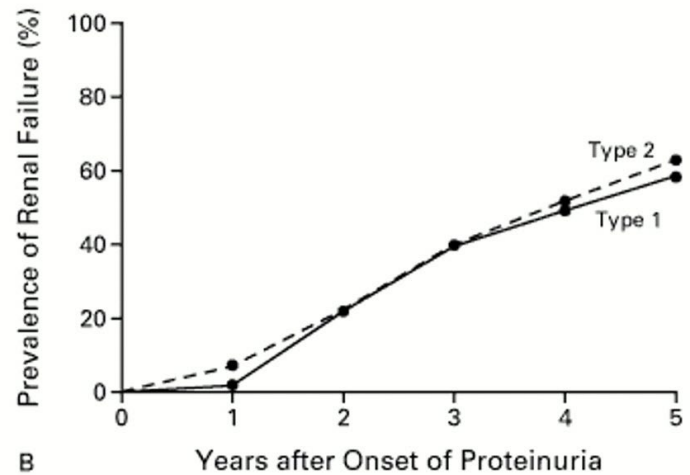
- **30% dintre pacientii cu DZ 2 dezvoltă nefropatie în 20 de ani.**
- **20% dintre cei cu nefropatie ajung la insuficiența renală (la dializă).**

- Ponderea bolnavilor cu DZ în totalul bolnavilor dializați este de aproximativ 35%(SUA, EU).
- Incidența ND diferă în funcție de DZ.
- DZ 1- 30-40% la 20 ani, apare rareori după mai mult de 20 ani de evoluție a DZ.
- DZ2- există diferențe populaționale – max 40 % indienii Pima, min 1-3% în populația europeană.
- Bolnavii cu DZ tip 2 reprezintă peste 60-75 % din populația bolnavilor cu nefropatie diabetică.

Prevalenta proteinuriei si Insuficientei renale in DZ



A



B

Screening pentru nefropatia diabetica

- *Istoricul familial de hipertensiune arterială sau boli cardiovasculare crește riscul apariției complicațiilor renale. **Fumatul, dislipidemia, hipertensiune arterială sunt factori de risc ce favorizează și accelerează progresia nefropatiei diabetice.** Screeningul nefropatiei diabetice este foarte important și necesită o depistare activă, din cauza faptului că uneori poate evolua silențios ajungându-se chiar la stadiul uremic, care este stadiul terminal al bolii cronice de rinichi.*

- **Semnul cel mai precoce de afectarea renală este microalbuminuria** (eliminarea urinară de proteine, în principal albumină trebuie să fie între 30 – 300 mg/24 ore), ulterior survenind și macroalbuminuria (eliminarea urinară de proteine, în principal albumină trebuie să fie între 300 – 500 mg/24 ore).
- Microalbuminuria poate fi detectată doar prin metode speciale (metoda radioimunologică, ELISA, imunodifuzia radială Mancini) sau prin test semicantitativ cu bandetele (testul Micral).

!!! Metodele clasice detectează doar proteiunuria clinică, adică eliminarea urinară de proteine peste 500 mg/24 ore.

- *Microalbuminuria persistentă este primul marker al nefropatiei diabetice incipiente în diabetul zaharat tip 1.*
- *În diabetul zaharat tip 2, microalbuminuria indică un risc crescut de afectare renală și de afectare cardiovasculară.*

Factori ce influențează eliminarea urinară de proteine:

- **cresc eliminarea urinară:** infecții urinare, diabet zaharat dezechilibrat, efort fizic crescut, hipertensiune arterială, insuficiența cardiacă, fumatul, consumul scăzut de lichid, administrarea de Gentamicină sau doze mari de insulină, intervențiile chirurgicale, anestezia, etc.
- **scad eliminarea urinară:** tratamentul cu antiinflamatorii nesteroidiene sau inhibitori de enzimă de conversie a angiotensinei.

Ce pacienți ar trebui supuși screening-ului?

- pacienții de diabet zaharat tip 1 după vârsta de 13 ani;
- pacienții de diabet zaharat tip 1 dacă au o vechime mai mare de 5 ani a diabetului;
- pacienții cu diabet zaharat tip 2 încă de la diagnosticare și apoi.
- *Screening-ul se recomandă a se face anual, începând de la: pubertate sau după 5 ani de la debutul diabetului zaharat 1 și după diagnosticarea diabetului zaharat tip 2.*

Clinica

- ND incipientă: este asimptomatică
- ND clinică:
 - proteinurie izolată
 - sdr. nefrotic
 - HTA
 - insuficiență renală

Factori de risc pentru progresia nefropatiei in DZ 2

- **HTA**
- **Albuminuria**
- **Control glicemic insuficient**
- **Fumatul**
- **Consumul crescut de proteine**
- **Dislipidemia**

- Nefropatia diabetică este rezultatul interacțiunii mai multor factori, precum **factorii hemodinamici** (creșterea presiunii intraglomerulare, hipertensiunea arterială sistemică), **factori metabolici** (hiperglicemia, stresul oxidativ, citokinele și mesagerii intracelulari), **factori genetici și factori hormonal** (activitatea excesivă a sistemului renină – angiotensină la nivel renal pe care o putem combate prin *administrarea de inhibitori de enzimă de conversie a angiotensinei și inhibitori de angiotensină II, care au un efect nefroprotector în nefropatia diabetică*).

Patogeneza

- Factori genetici:

Genotipul DD al genei ECA

Genele HLA A2 risc de doua ori mai mare de a dezvolta ND

Genele HLA DR₃ si DR₄ se asociaza cu risc scazut de ND

- Factori hormonal:

Activitatea crescuta intrarenala a SRA

Hiperglicemia stimuleaza productia de AgII de catre celula mezangiala

Ag II efect vasoconstrictor si efecte proinflamatorii si mitogene
modificări ale sistemului prostaglandinelor

nivele crescute ale factorului natriuretic

incapacitatea inactivării NO

- **Factori hemodinamici:**

- HTA sistematica
- Hiperfiltrarea si hiperperfuzia glomerulara:
- Stresul hemodinamic duce la cresterea sintezei de matricei extracelulara si de factori de crestere de catre celulele endoteliale si mezangiale
- Denuizarea endoteliului
- Lezarea epiteliului podocitar
- Proteinuria duce la o leziune tubulara, inflamatie si fibroza tubulo-interstitiala.

Hiperglicemia

- Produsii de glicozilare neenzimatica si enzimatica sunt responsabili de leziuni la nivelul organelor tinta:
 - activează celula mezangiala cu cresterea sintezei si depunerii de matrice mezangiala, stimularea proliferarii celulare, cresterea sintezei de citokine (ex TGF-beta),scaderea degradarii matricei ca urmare a inhibarii sintezei colagenazelor si a metaloproteinazelor.

Factorii nondiabetici

1. Rolul presiunii arteriale sistemice HTA

Dacă un bolnav diabetic dezvoltă ND și suferă concomitent de o stenoză unilaterală de arteră renală atunci rinichul irigat de aceasta este protejat de nefropatie.

1. Rolul presiunii arteriale intraglomerulare Hiperfiltrare

2. Sa dovedit experimental că scăderea presiunii intraglomerulare (blocarea sintezei ATI , inhibarea COX, controlul glicemiei , ect) conservă structura și funcția rinichului în mediul diabetic.

- Principala modificare a nefropatiei diabetice este **creșterea debitului de sânge la nivel renal și creșterea presiunii intraglomerulare** *secundare vasodilatației arteriolei aferente și vasoconstricției arteriolei eferente a glomerulului*. Această perturbare hemodinamică va determina apariția unei microalbuminurii precoce. Mai apoi, urmează **modificări de structură ale capilarelor glomerulare** alternând permeabilitatea pentru proteine prin **îngroșarea membranei bazale glomerulare** și o reducere a sarcinilor electrice negative (scăderea nivelului de heparan – sulfatului și a acidului sialic). Ulterior, apare o **creștere a diametrului porilor membranari care contribuie la transformarea microalbuminuriei** (eliminarea urinară de albumină este între 30 – 300 mg / 24 ore) **în macroalbuminurie** (eliminarea urinară de albumină > 300 mg / 24 ore).

Diagnosticul bolii

Trebuie întrunite criteriile de diagnostic din definiția bolii:

- –diagnosticul DZ
- –durata DZ
- –asocierea cu alte forme de microangiopatie (retinopatie, neuropatie)
- –HTA
- –proteinurie
- –alterarea funcției renale

Trebuie diagnosticată din stadiul precoce de

microalbuminurie persistentă ce are evoluție de 80%-100% la ND.

- **Criteria de diagnostic la debut:**

(nefropatie diabetică incipientă)

- **Clinic**

- –diabet zaharat cu o vechime de 10 ani (5 - 15 ani)
- –retinopatie diabetică (90% din cazuri)

- **Imagistic**

- –rinichi cu volum (dimensiuni) crescute

- **Laborator**

- –microalbuminurie (30 - 300 mg/zi) care dispare odată cu echilibrarea diabetului ± administrarea de inhibitor al angiotensin-convertazei
- –hiperfiltrare evidentiată prin creșterea GFR la 140 -160 ml/min

• Clinic - Mogensen 5 stadii

- **Stadiul I** Hiperfiltrare, Hipertrofie (0-2 ani):
 - hiperfiltrare (filtrarea glomerulara cu 20-50%)
 - hipertrofie renala (vizibila radiologic si ecografic)
 - microalbuminurie (>20, dar <200 $\mu\text{g}/\text{min}$)
 - prin insulinoterapie corecta, hiperfiltrarea si hipertrofia se corecteaza la majoritatea pacientilor, iar microalbuminuria scade < 20 $\mu\text{g}/\text{min}$

● Stadiul II Silentios

- (2-10 ani)
- microalbuminurie absenta (<20 $\mu\text{g}/\text{min}$)
- normalizarea filtrării glomerulare crescute anterior la majoritatea pacienților
- dezvoltarea leziunilor renale: îngroșarea MBG și expansiunea mesangiului
- pacienții care dezvoltă ND prezintă un control metabolic nesatisfăcător, iar HTA apare precoce

- **Stadiul III Nefropatie incipienta** (10-15 ani):
- microalbuminuria (20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$) se coreleaza cu o rata a excretiei de 30-300 mg/24 ore
- HTA este mai frecventa
- Expansiunea mesangului este marcata
- Acest stadiu poate dura cativa ani; proteinuria poate fi scazuta, iar declinul functiei renale poate fi incetinit printr-un control glicemic sustinut si prin tratamentul energetic al HTA

- **Stadiul IV Nefropatie constituita**
- (15-20 ani)
- Proteinurie constanta(> 0,5 g/24 ore)
- HTA
- scaderea filtrarii glomerulare
- Alte complicatii microvasculare: retinopatie, neuropatie

- **Stadiul V: *Insuficienta renala***

- apar: semnele insuficientei renale asociate cu semnele DZ și ale altor complicatii ale sale
- Progresiunea spre stadiul V dureaza în medie 5-7 ani .

● **Detectarea bolii**

- **Circumstanțe clinice care fac improbabilă nefropatia diabetică:**
 - –interval de timp scurs de la debut < 5ani sau peste 30 ani
 - –absenta retinopatiei diabetice și a altor complicații microvasculare
 - –dimensiuni ale rinichilor discordante cu stadiul nefropatiei
- **Indicații pentru lărgirea spectrului de investigații:**
 - –suspiciune de nefropatie (glomerulară) dezvoltată în dependență de DZ
 - –suspiciune de nefropatie secundară - HBV, LES, amiloidoză, mielom multiplu.

- **Factori de agravare**
- Dezechilibrul metabolic
- HTA
- Proteinuria
- Fumatul
- Aportul de sare
- Dislipidemia
- Consumul de subst. nefrotoxice

Tratamentul nefropatiei diabetice

- **Non farmacologic**

- •Adaptarea ratiei glucidice
- •Scăderea ratiei proteice si a aportului de sodiu
- •Evitarea substantelor nefrotoxice: aminoglicozide, substante de contrast cu iod (hiperosmotice), analgezice nesteroidiene
- •Scadere ponderala
- •Oprirea fumatului, scade rata de progresie a ND cu 30%

- **Farmacologic**

- 1.Controlul glicemiei Studii publicate numai pentru DZ tip 1.–Controlul strict al glicemiei cu obtinerea unei concentratii a hemoglobinei glicate HB A₁C sub 7% duce la scaderea riscului aparitiei ND cu 35-50%.

- Scăderea presiunii sanguine intraglomerulare prin scăderea tonusului muscular la nivelul arteriolei eferente
- S-a dovedit că scăderea presiunii intraglomerulare are un efect protectiv în nefropatia diabetică independent și cumulativ cu controlul presiunii arteriale sistemice
- Răspunsul la tratament se monitorizează prin excreția urinară de albumină, eventual prin excreția urinară fracționată de albumină
- **a. Administrarea de IEAC**
- –scade riscul de deteriorare a funcției renale cu 48%
- –scade riscul de deces sau uremie cu 50%
- –efectul este independent de valorile TA sistemice
- **b. Administrarea de blocanți ai AT II**

- **Medicatie adjuvantă**
- –hipolipemiante, hipocolesterolemiante
- –antiagregante plachetare
- –tratamentul prompt al celorlalte complicații ale diabetului și în special a celor infectioase

- **Administrarea de substanțe de contrast osmotice active!**
- dacă administrarea de substanțe de contrast osmotice active este strict necesară (ex. coronarografie) examenul se va face în condiții de hidratare completă.

- Decesul se produce prin complicații cardiovasculare, prin veriga aterogenezei
- Riscul de boală coronariană este mult mai mare la bolnavii cu DZ și ND față de bolnavii DZ+, ND-
- Bolnavii DZ+, ND+ au risc crescut de complicații cerebrale și vasculare, inclusiv în perioada de supleere renală prin dializă sau transplant.
- Bolnavii DZ+, ND+ tratați prin dializă au un risc crescut de malnutriție și infecție față de ceilalți bolnavi dializați.

Prognosticul nefropatiei diabetice

- Odată apărută nefropatia diabetică în stadiul V (stadiul terminal) prognosticul este rezervat.
- Boala cronică de rinichi în stadiul terminal la pacienții care nu au diabet zaharat este 10 % la 10 ani pentru pacienții incluși în programul de hemodializă și 20 – 25 % la 10 ani la pacienții care au beneficiat de un transplant renal.
- **Astfel, se impune ca încă de la depistarea diabetului zaharat, să se trateze agresiv toți factorii de risc ce ar putea duce la apariția sau progresia accelerată a nefropatiei diabetice.**

ALARME

Trimite la nefrolog:

- 1. crește creatinina serică peste 1,4mg/dl.**
- 2. filtratul glomerular este mai mic sau egal cu 60-70ml/minut.**
- 3. apar modificări majore ale TA.**
- 4. când se agravează starea generală a pacientului**

Recomandări:

- R. În vederea prevenirii nefropatiei diabetice se recomandă menținerea unui control glicemic optim.
- R. Microalbuminuria se evaluează la diagnosticarea DZ și apoi anual.
- R. Creatinina serică trebuie dozată anual.
- R. Controlul TA scade riscul și încetinește evoluția nefropatiei.
- R. Se recomandă schimbarea stilului de viață și renunțarea la fumat în vederea încetării procesului aterosclerotic și a progresiei nefropatiei diabetice.
- R. La pacienții cu microalbuminurie se recomandă folosirea IECA și inhibitori ai receptorilor angiotensinei 2.

Important

- Trebuie evitate medicamentele cu potential nefrotoxic sau administrate în doză redusă.
- Se evită administrarea iv. a AINS.
- Restricție de proteine la totii pacienții cu microalbuminurie; sub 0,8g/kgcorp/zi; adică 10% din aportul caloric zilnic.

Tratamentul ND HOME MESSAGE

!!! control glicemic perfect:

□ HbA1c < 7%

□ în stadiul de IRC numai insulinoterapia !

- alimentație hipoprotidică 0,8 g/kg corp/24 de ore
- tratament corect al HTA asociate (dietă hiposodată, IECA)
- dializă extrarenală
- transplant renal

• MULTUMESC PENTRU
ATENȚIE