



Percorso rene e diabete

Come trattare e monitorare il paziente
diabetico in dialisi

Elisa Forte

SC Diabetologia ed endocrinologia
Ospedale di Terracina

Roberta Gaudio

UOC Medicina interna
Ospedale di Colferro

Tivoli 30 Settembre 2017

CONGRESSO PERIFERICO AMD-SID

LA CLINICA DEL DIABETE INCONTRO TRA ESPERIENZE MULTIDISCIPLINARI

Tivoli, 30 settembre 2017

- Le dr.sse Forte e Gaudio dichiarano di NON aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche

Incidenza di nefropatia conclamata nei pazienti diabetici

	Albuminuria	Pressione arteriosa	GFR	Time course (anni dalla diagnosi del diabete)	Significato del trattamento
Stadio dell'iperfiltrazione	Assente	Normale	Aumentato	Comparsa del diabete	Prevenzione primaria
Stadio latente (clinicamente)	Assente	Normale	Aumentato		
Nefropatia incipiente	30-300 mg/24 ore	Normale, ma in aumento	Normale, ma in riduzione	5-15	Prevenzione secondaria
Nefropatia conclamata	>300 mg/24 ore	Aumentata	Normale o in progressiva riduzione	10-15	Prevenzione terziaria
ESRD	>>>300 mg/24 ore	Aumentata	Ridotto	15-30	

- 30 % dei pz diabetici (simile tipo 1 e tipo 2) dopo 20 anni
 - 20% evolve verso l'uremia (ESRD)



Natural History and Clinical Characteristics of CKD in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus

Sally M. Marshall

....People with progressive CKD but normal albuminuria have predominantly interstitial or vascular changes with much less glomerular changes

Advances in Chronic Kidney Disease Volume 21, Issue 3, May 2014, Pages 267–272

The Concept and the Epidemiology of Diabetic Nephropathy Have Changed in Recent Years.

Martínez-Castelao A¹, Navarro-González JF², Górriz JL³, de Alvaro F⁴.

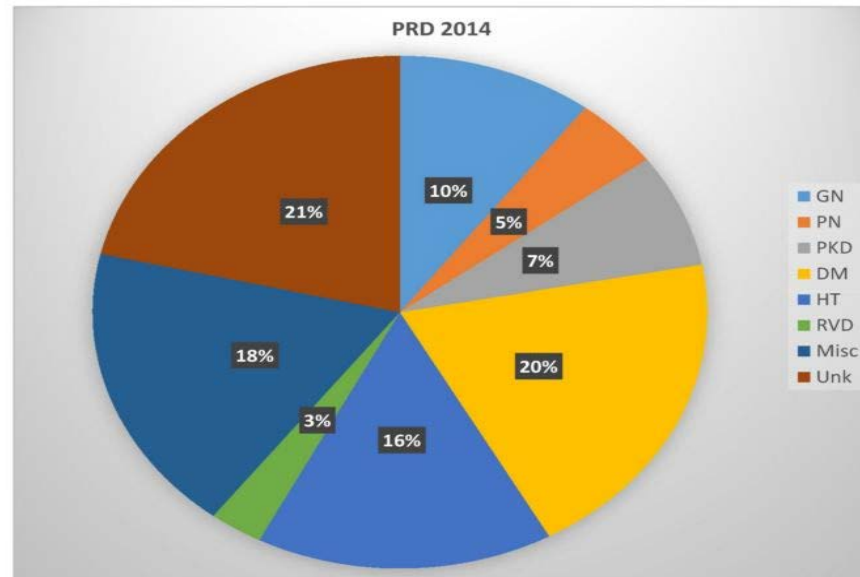
A stabilization in the rate of end stage kidney disease has been observed

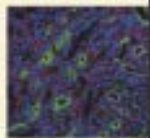
- increased awareness by primary care physicians
- better control of blood pressure and glycaemia
- implementation of protocols and clinical practice recommendations about the detection, prevention and treatment of CKD in management of the DM patient.

Early detection of DM and DCKD is crucial to reduce morbidity, mortality and the social and economic impact of DM burden in this population.



<http://www.sinridt.org/web/eventi/RIDT>

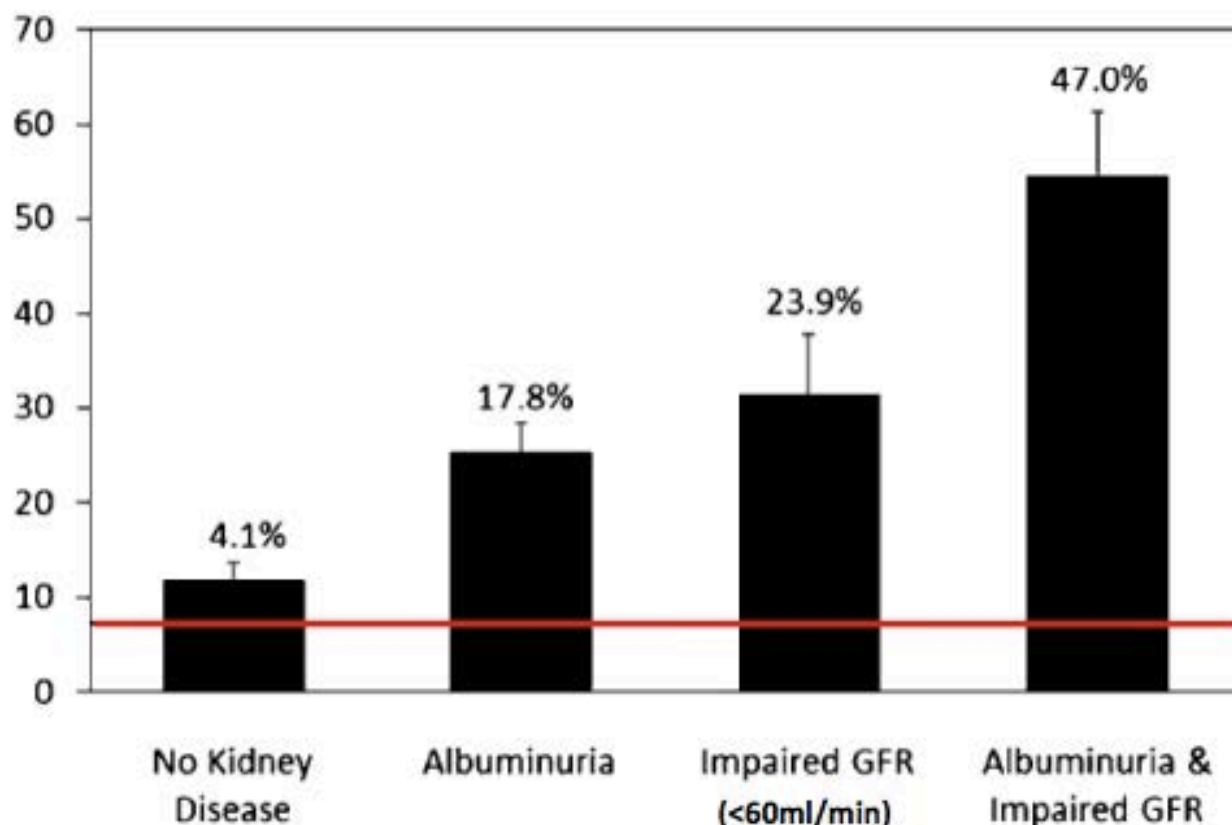




Kidney Disease and Increased Mortality Risk in Type 2 Diabetes

Maryam Afkarian,* Michael C. Sachs,* Bryan Kestenbaum,* Irl B. Hirsch,[†] Katherine R. Tuttle,*[‡] Jonathan Himmelfarb,* and Ian H. de Boer*

standardized ten-year cumulative
Incidence of mortality



Reference

Ten-year mortality in type 2 diabetes by kidney disease manifestation.

Survival on MHDx in patients with diabetes is about half that of their non-diabetic

3.7 vs. 7 years

A number of areas relating to diabetes care of patients on MHDx remain poorly understood, including targets for glycaemic control and treatment algorithms to achieve them

No national or international guidance was available previously for this group of patients

Marco

Maschio di 70 anni ,
diabetico da diversi
anni, imprenditore
attualmente in
pensione.

- Familiarità per diabete e malattie cardiovascolari.
- Abitudini di vita regolari
- fumatore
- non bevitore

- Diabete mellito 2 da circa 20 anni, seguito in maniera discontinua dal MMG
- Esegue raramente controlli dell'HbA1c e controlli domiciliari della glicemia capillare, documentando comunque in queste poche occasioni notevoli escursioni glicemiche
- In terapia ipoglicemizzante con un'associazione di Metformina + Glibencamide
- Ipertensione arteriosa in trattamento con ACE- inibitore.
- ricorda che il MMG lo aveva avvisato di stare attento all'alimentazione e alla assunzione di liquidi a causa di un aumento dell'uricemia e della creatininemia
- Non ha eseguito controllo degli esami ematici da circa due anni

Da 4-5 giorni riferisce epigastralgia , nausea e ricorrenti episodi di vomito che l'hanno portato a ridurre drasticamente l'alimentazione e l'apporto idrico

Per tale motivo si rivolge al Pronto Soccorso

In Pronto Soccorso

- PA 220/120
- Glicemia 320 mg/dl
- Creatininemia 5.2 mg/dl
- K 6.3 mEq/l
- Emogasanalisi con severa acidosi metabolica (pH 7.08, pCO₂ 10.3 mmHg, pO₂ 132.4 mmHg, HCO₃ 3 mmo/l)
- Hb 8.9 gr/dl, HCT 38, MCV 66

Marco viene ricoverato Nefrologia

Esami di laboratorio:

- Colesterolo tot. 250 mg/dl, HDL 38 mg/dl, LDL 166 mg/dl, trigliceridi 280 mg/dl, uricemia 12.2 mg/dl
- HbA1c 7.5%
- BMI 26
- ECG: RS, anomalie aspecifiche della ripolarizzazione ventricolare

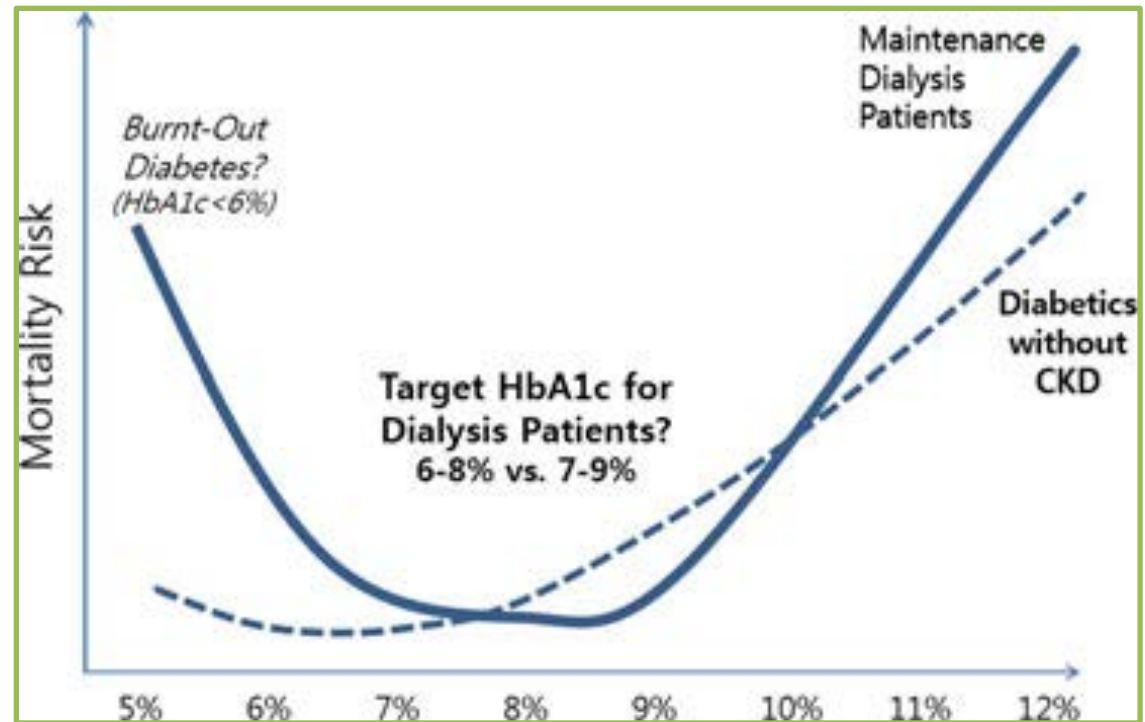
Marco inizia la **dialisi** con sedute tre volte a settimana al mattino

Terapia ipoglicemizzante

- **analogo rapido ai pasti (4+6+6) e glargine la sera (12 unità)**.
- Si sostituisce l'ACE inibitore con il **calcio antagonista**

In linea con le comuni raccomandazioni Marco viene monitorato relativamente all'assetto glicemico

Controllo glicemico e rischio di mortalità in dialisi



Seminars in Dialysis

PROGRESS IN DIALYSIS PRACTICE

Updates on the Management of Diabetes in Dialysis Patients

Connie M. Rhee,* Angela M. Leung,† Csaba P. Kovesdy,‡§ Katherine E. Lynch,¶
Gregory A. Brent,† and Kamyar Kalantar-Zadeh*

Dopo alcune sedute dialitiche e l'infusione di bicarbonati il quadro emogasanalitico migliora così come le condizioni cliniche del paziente

Esami di laboratorio:

- Creatininemia 3,2 mg/dl,
- Glicemia 90-130 mg/dl la mattina, 180-220 mg/dl post prandiale nelle giornate interdialitiche, 250 – nelle giornate in cui dializza
- HbA1c 7,5%

consulenza diabetologica

Dopo circa una settimana viene chiesta la consulenza diabetologica per il persistere di iperglicemie gravi prima di pranzo, prevalentemente nelle giornate in cui dializza a fronte di valori di glicemia capillare in fase predialitica in discreto compenso, nonostante la terapia insulinica basal bolus ed una emoglobina glicata di 7.5%

Il valore dell'emoglobina glicosilata è adeguato?



RISPOSTA SI



RISPOSTA NO

Tabella 10. Linee-guida statunitensi stilate dal Department of Veterans Affairs (VA) e dal Department of Defense (DoD)

Comorbilità maggiori (d) o età fisiologica	Complicanze microvascolari		
	Assenti o modeste (a)	Moderate (b)	Gravi (c)
Assenti >10 anni di aspettanza di vita	<7%	<8%	8-9%*
Presenti (e) 5-10 anni di aspettanza di vita	<8%	<8%	8-9%*
Marcate (f) <5 anni di aspettanza di vita	8-9%*	8-9%*	8-9%*

(a) Malattia microvascolare lieve: retinopatia background precoce e/o microalbuminuria e/o neuropatia lieve.

(b) Malattia microvascolare moderata: retinopatia preproliferativa (senza grave emorragia intraretinica o anomalie microvascolari [IRMA] e/o emorragia venosa) o persistente, proteinuria (macroalbuminuria) e/o neuropatia periferica clinica (perdita di sensibilità).

(c) Malattia microvascolare avanzata: retinopatia grave non proliferativa (con grave emorragia, IRMA o emorragia venosa) e/o retinopatia proliferativa e/o **insufficienza renale** (creatinina sierica >2,0 mg/dl) e/o insensibilità periferica e/o neuropatia autonoma (gastroparesi, sudorazione alterata, ipotensione ortostatica).

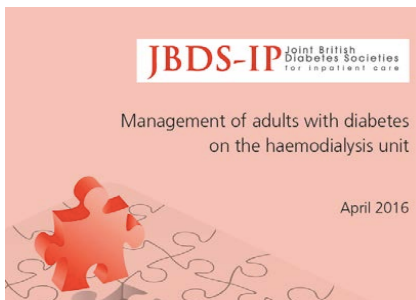
(d) Comorbilità maggiori includono una o più delle seguenti condizioni: malattia cardiovascolare clinicamente significativa, grave insufficienza renale cronica, broncopneumopatia cronico ostruttiva in stadio avanzato, grave epatopatia, ictus recente e condizioni di malignità che riducano la aspettanza di vita.

(e) Comorbilità maggiori presenti, ma non in fase terminale e di semplice gestione.

(f) Comorbilità maggiori presenti, in fase terminale o di gestione notevolmente impegnativa.



Compenso glicemico e outcome

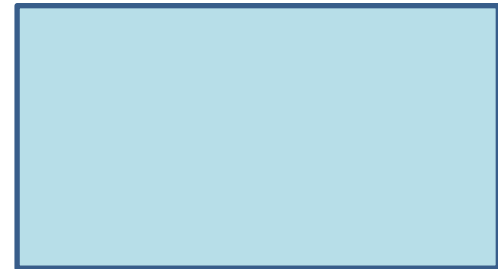


- The target for HbA1c in patients with diabetes and on maintenance haemodialysis should be individualised but if the patient is on a hypoglycaemia inducing treatment should be aimed at between 58–68 mmol/mol (**7.5–8.5%**). (*Grade 1C*)
- It is likely that HbA1c of >80 mmol/mol (9.5%) represents poor glycaemic control unless there is severe iron deficiency. (*Grade 2C*)
- **Reduction in treatment should be considered for patients with HbA1c < 58 mmol/mol (7.5%) on treatments associated with increased risk of hypoglycaemia. (*Grade 1C*)**

**L'emoglobina glicosilata è affidabile nel
paziente in dialisi ?**



RISPOSTA SI



RISPOSTA NO

Sovrastima dell'HbA1c

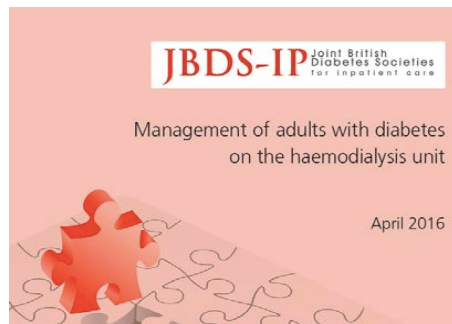
- Aumento dell'emoglobina carbamidata
- Aumentato livello dei prodotti azotati nel sangue
- Acidosi metabolica
- Uremia
- Deficit di ferro

Sottostima dell'HbA1c

- Riduzione della vita dei globuli rossi
- Emotrasfusioni
- Terapia con eritropoietina

Scarsa affidabilità dell' HbA1c a causa soprattutto dell'anemia

- Deficit relativo di eritropoietina
- Ridotta sopravvivenza dei globuli rossi da 120 a 70– 80 giorni
- Perdita di sangue
- Emolisi iatrogena
- Disfunzione splenica
- Frammentazione meccanica
- Inibizione della eritropoiesi
- Malnutrizione



Clinicians should be aware that it is more likely that the HbA1c will **underestimate** average blood glucose particularly in patients with good to moderate glycaemic control. (*Grade 1B*)

Despite the above, HbA1c is still recommended in current guidelines as the **main biomarker** for assessing glycaemic control in people with CKD

Esistono markers alternativi del controllo glicemico?

Fruttosamina

- I livelli nell'insufficienza renale cronica possono essere alterati indipendentemente dai livelli glicemici, particolarmente in concomitanza a iperuricemia

Albumina glicata

- correla i livelli glicemici per un intervallo di tempo più basso (7-15 giorni)
- è indipendente dai livelli di emoglobina e dalle terapie eritropoietiniche
- non è attendibile in presenza di proteinuria o in pazienti in dialisi peritoneale

Non sono disponibili trial clinici di lunga durata che valutino la relazione tra albumina glicata e rischio di complicanze croniche del diabete

Diario glicemico nelle giornate in cui dializza

	digiuno	2 ore dopo col	Prima pranzo	2 ore dopo pranzo	Prima cena	Due ore dopo cena
	126	168	225	258	154	165
	97	123	286	298	203	144
	112	132	308	327	211	186

Monitorare le glicemie capillari è sufficiente ?



RISPOSTA SI



RISPOSTA NO



Il ruolo dell ' SMBG

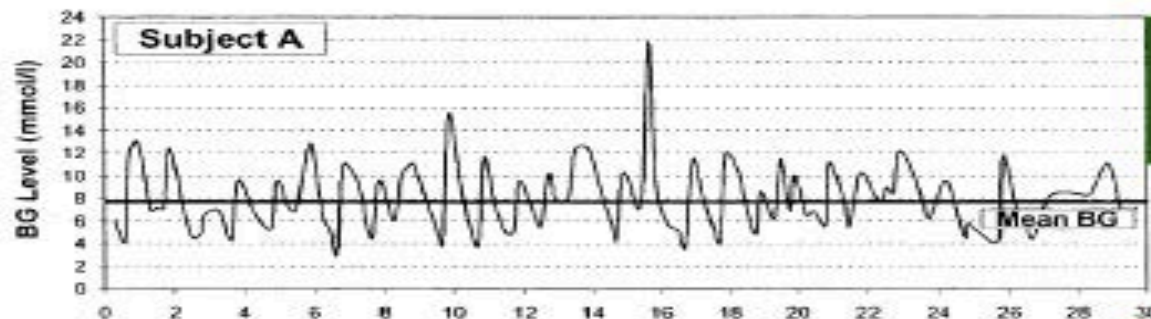
- The use of self monitoring of blood glucose (SMBG) remains a **cornerstone** of the assessment of glycaemic control in patients with diabetes on maintenance haemodialysis who are being treated with agents that increase the risk of hypoglycaemia. (*Grade 1A*)
- The reliability of SMBG should be augmented by ensuring provision of appropriate equipment, testing strips and training of the operator. (*Grade 1B*)

La variabilità glicemica

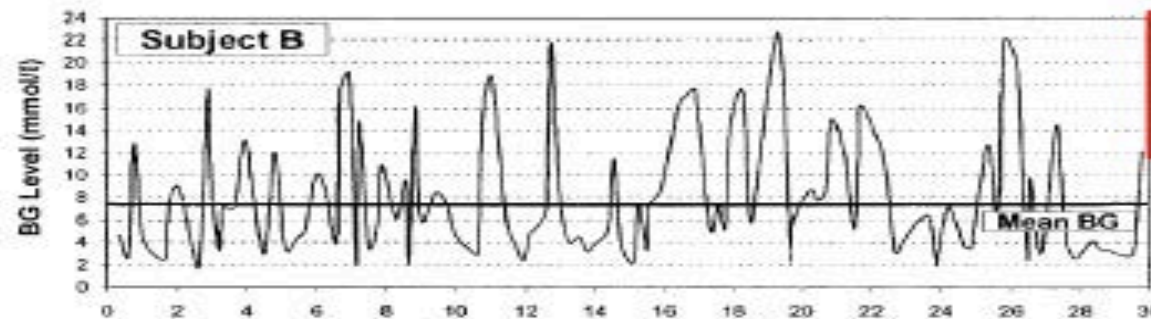
Variabilità intergiornaliera

Variabilità intragiornaliera

Glicemia media variabilità glicemica e predizione dell'ipoglicemia

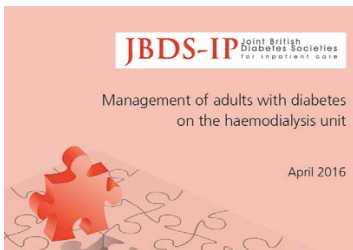


Glicemia media 7.9 mmol/l
D.S. 3.0 mmol/L
0 ipoglicemie gravi



Glicemia media 7.8 mmol/l
D.S. 5.4 mmol/L
10 ipoglicemie gravi

Kovatchev BP Diabetes Care 2006; 29: 2433-2438



L'ipoglicemia

- 2 volte più frequente nei diabetici con CKD rispetto ai diabetici con funzione renale conservata a causa di
 - Ridotto intake nutrizionale
 - Ridotta clearance dell'insulina endogena ed esogena
 - Ridotta neoglucogenesi
- Frequente l'ipoglicemia asintomatica con valori inferiori a 70 mg/dl considerata la più lunga durata di malattia

- **Patients** should be adequately counselled on the increased risk of hypoglycaemia and that hypoglycaemia can occur with diminished classical symptoms. (*Grade 1B*)
- **Clinicians** should counsel patients about risk of hypoglycaemia on dialysis days, and consider reducing antihyperglycaemic therapy on dialysis days. (*Grade 1D*)
- Patients on maintenance haemodialysis on active treatment of diabetes with insulin or oral hypoglycaemic agent(s), should have **capillary glucose assessed pre- and post-dialysis**

MANAGEMENT OF HYPOGLYCAEMIA IN HOSPITAL/SATELLITE DIALYSIS UNIT

Hypoglycaemia is blood glucose <4 mmol/L and may be asymptomatic

(If pre-dialysis blood glucose < 7 mmol/L, give 20–30g carbohydrate prior to dialysis)

Mild hypoglycaemia

Sweaty

Shaky

Pale/hungry

Moderate hypoglycaemia

Tingling lips/fingers

Visual disturbance

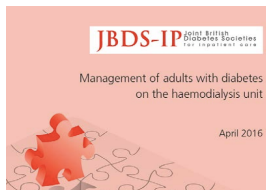
Anxious/restless (confusion)

Severe hypoglycaemia

Decreased consciousness

Fitting

Coma



HYPOGLYCAEMIA

If conscious, give:

- 3–4 Dextrose tablets (5 g/tablet) or
- 1½ Glucogel (10 g/tube) or
- 1 cup Lucozade (90–120 mL) or 4 Jelly Babies/
8 Jelly Beans (20g)

If symptoms improve after 15 minutes and BGM >4 mmol/L, give 10–20g complex carbohydrate (biscuit, milk, toast or sandwich) and recheck blood glucose to ensure response

If symptoms do not improve after 15 minutes, repeat above treatment. If BGM still <4 mmol/L, call the Medical Team immediately

If unconscious, call the Medical Team:

Simultaneously also give:

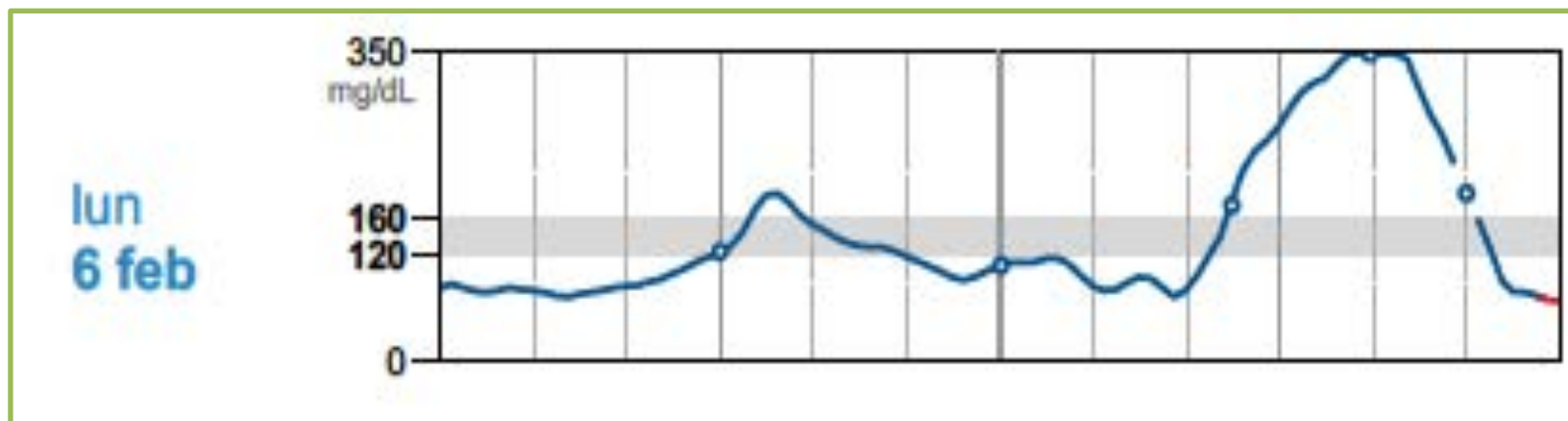
- 20% Dextrose 100 mL over 15 minutes
- 1 mg glucagon injection
(i.m. or s.c. if no i.v. access)

Once conscious, give 10–20 complex carbohydrate (biscuit, milk, toast or sandwich) and recheck blood glucose in 15 minutes

Ask the Medical Team to review medications/insulin before discharge

Non trovando una giustificazione in base al monitoraggio capillare dei picchi iperglicemici di Marco il diabetologo prescrive un monitoraggio glicemico in continuo

CGM





Il ruolo del CGM

Continuous glucose monitoring **may provide valuable information** on the glycaemic control of patients with diabetes on maintenance haemodialysis, however, its use is limited by technical issues relating to device calibration, which must be taken into account for accurate interpretation of data. (*Grade 1C*)

In fase intradialitica si registra un picco glicemico minimo, che nel 50% dei casi si manifesta a 200 minuti dall' inizio della seduta dialitica con una riduzione del 50% della glicemia

2 casi di ipoglicemia asintomatica intradialitica non identificata dal SMGM

In fase postdialitica, preprandiale, un picco iperglicemico, con un aumento glicemico in media del 29% rispetto alla glicemia iniziale.

Il CGM si è dimostrato uno strumento appropriato per valutare la variabilità glicemica intra- e interdialitica, suggerendo l'opportunità dell'elaborazione di sistemi di monitoraggio glicemico continuo in HD, collegati eventualmente ai monitor di dialisi



Valutazione della variabilità glicemica tramite CGM in pazienti diabetici in emodialisi: risultati da uno studio italiano

In conclusione, lo studio ha documentato che nei pazienti diabetici sottoposti a trattamento dialitico sostitutivo il CGM si è dimostrato uno strumento appropriato per valutare la variabilità glicemica intra- e interdialitica, suggerendo l'opportunità dell'elaborazione di sistemi di monitoraggio glicemico continuo in HD, collegati eventualmente ai monitor di dialisi. Si tratta peraltro di uno studio pilota, che potrebbe tuttavia aprire la strada a studi successivi, con campioni di numerosità maggiore, capaci di porre in correlazione la mortalità dei pazienti diabetici sottoposti a trattamento dialitico sostitutivo con il controllo della variabilità glicemica in emodialisi.

MANAGEMENT OF HYPERGLYCAEMIA IN HOSPITAL/SATELLITE DIALYSIS UNIT

- Patients should be encouraged to monitor and manage their own diabetes as far as possible
- **Patients should bring their own insulin/tablets with them to the Dialysis Unit**
- In patients on agents that could cause hypoglycaemia – blood glucose should be checked **pre dialysis and just before finishing dialysis**
- Blood glucose can fluctuate during dialysis and **most frequently drops in the last hour of dialysis**
- **Reduce total insulin dose by 10–15% during and immediately following dialysis**
- **Reduction in insulin dose (or oral hypoglycaemic agent) is required in those with HbA1c <58 mmol/mol (7.5%) to avoid hypo**

On rapid acting insulin:

Patients should reduce their usual breakfast (if morning dialysis), lunchtime (if afternoon dialysis) or evening insulin (if evening dialysis) by 10–15% at the start of each shift

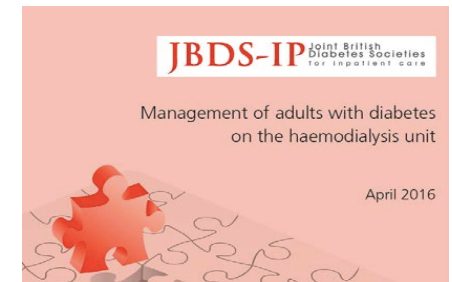
On premixed/biphasic insulin:

Patients should reduce dose by 10–15% with breakfast (morning and afternoon dialysis) and with their evening meal (if starting evening dialysis)

On long acting insulin:

Patients should reduce dose by 25% in the morning or in the evening of dialysis

BLOOD GLUCOSE



Evitare la gestione dell'insulina "al bisogno" (sliding scale)

Il diabetologo riformula la terapia insulinica proponendo degli algoritmi di correzione

Viene sospesa l'insulina rapida nei giorni in cui Marco effettua la dialisi

Burnt-Out Diabetes: The Impact of CKD Progression on the Natural Course of Diabetes Mellitus

Kamyar Kalantar-Zadeh,

Fino ad 1\3 dei pazienti diabetici dializzati il compenso glicemico migliora spontaneamente arrivando anche a cessare l'assunzione di insulina o di altri farmaci ipoglicemizzanti

- Decreased renal and hepatic clearance of insulin
- Impaired renal insulin degradation
- Increased insulin half-life*
- Decline in renal gluconeogenesis
- Deficient catecholamine release
- Diminished food intake due to anorexia, diabetic gastroparesis, etc.
- Protein-energy wasting (malnutrition-inflammation complex)
- Loss of body weight and fat mass
- Comorbidity conditions
- Hypoglycemia during hemodialysis treatments
- Prescribed medications
- Imposed dietary restrictions
- Apparently low A1c due to confounding by uremia or anemia

La scelta del dosaggio insulinico

- Riduzione eliminazione renale
- Aumento emivita
- Riduzione fabbisogno a causa di
 - Uremia
 - Anoressia
 - Perdita peso
 - Malnutrizione

GFR	Dose totale di insulina
>50	Nessuna variazione
30 – 50	- 20%
15 - 30	- 30%
< 15 o dialisi	- 50%

La terapia insulinica

- The aim of insulin therapy is to **improve quality of life and avoid extremes of hypo- and hyperglycaemia.** (*Grade 1D*)
- **Basal bolus regimes** may be most flexible and best suited to the glycaemic variability. (*Grade D, expert opinion*)
- Most patients would benefit from **reduction of insulin doses** during and immediately following dialysis, although advice should be individualised ideally on the basis of CGM data. (*Grade 1C*)
- In patients who are less likely to be able to comply with the requirements of a basal bolus regime consideration should be given to **once daily regimes** with longer acting insulins. (*Grade 1D*)

Relativamente ai pazienti con insufficienza renale, le proprietà farmacocinetiche dei tre analoghi vengono mantenute inalterate

Insulin	Action			dysfunction
	Start (min)	Peak (h)	Duration (h)	
Lyspro	<15	0.5-1	2-5	No influence
Aspart	<15	0.5-1	2-5	Usually no influence (renal) Reduced and variable absorption (hepatic)
Glulisine	<15	0.5-1	2-5	Usually no influence (renal) No data (hepatic)

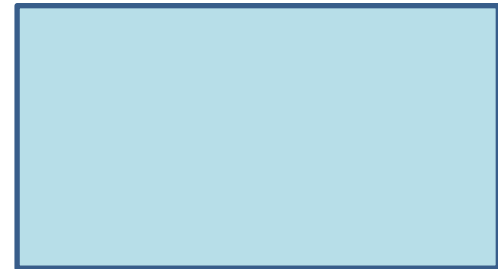
AMD-SID RCP and Position Statement on short-acting insulin analogues

Le insuline basali glargine, detemir e deglutec possono essere utilizzate nel paziente diabetico in dialisi, favorendo deglutec e glargine 300 che comportano un più basso rischio di ipoglicemie

**.....e in dimissione è indispensabile
mantenere il trattamento insulinico?**



RISPOSTA SI



RISPOSTA NO

In dimissione un'alternativa all'insulina?

- Metformin
- Alpha glucosidase inhibitor
- DPP-IV inhibitors
- Incretin mimetics
- TZD's
- SGLT-2 inhibitors

- Short-acting SU derivates or SU derivates with inactive metabolites
- Meglitinides

- Drug-drug interactions
- Hepatic failure
- CKD stage 5
- Gastroparesis

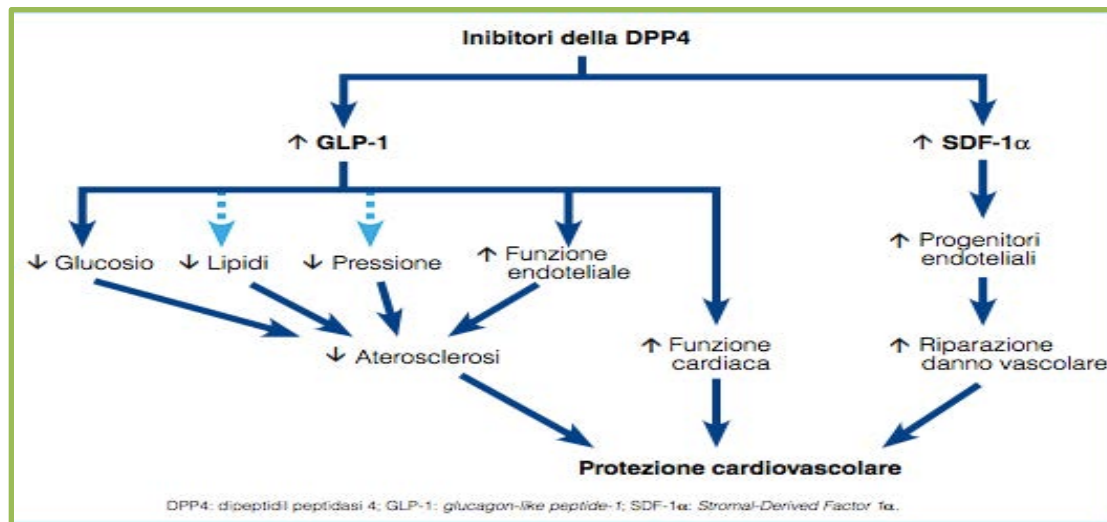
- Insulin
- Long-acting SU derivates with active metabolites

Hypoglycaemia risk

Clinical Practice
Guideline on
management of patients
with diabetes and
chronic kidney disease
stage 3b or higher
(eGFR <45 mL/min)

Tabella 16. Terapia non insulinica nel diabete tipo 2 con insufficienza renale cronica

Stadio IRC	LIEVE	MODERATA	GRAVE	DIALISI
eGFR	>60 ml/min	30-60 ml/min	15-30 ml/min	<15 ml/min
Metformina	≥2 g/die	Non indicato (utilizzabile)	NO	NO
Acarbosio	Da titolare	Da titolare	NO	NO
Gliptine				
Sitagliptin	100 mg/die	50 mg/die	25 mg/die	25 mg/die
Vildagliptin	100 mg/die	50 mg/die	50 mg/die	50 mg/die
Saxagliptin	5 mg/die	2,5 mg/die	2,5 mg/die	NO
Linagliptin	5 mg/die	5 mg/die	5 mg/die	5 mg/die
Alogliptin	25 mg/die	12,5 mg/die ^a	6,25 mg/die	6,25 mg/die
GLP-1 agonisti				
Exenatide	20 µg/die	Cautela ^b	NO	NO
Exenatide LAR	2 mg/die	NO ^c	NO	NO
Liraglutide	Dosi usuali	Dosi usuali	NO	NO
Lixisenatide	Dosi usuali	Cautela ^b	NO	NO
Sulfoniluree	Da titolare	Da titolare ^d	NO	NO
Repaglinide	Da titolare	Non indicato (utilizzato)	NO	NO
Pioglitazone	Dosi usuali	Dosi usuali	Dosi usuali	NO ^e
Gliflozine				
Dapagliflozin	Dosi usuali	NO	NO	NO
Empagliflozin	Dosi usuali	NO	NO	NO
Canagliflozin	Dosi usuali	NO	NO	NO



Grande sicurezza cardiovascolare anche in
pazienti ad elevato rischio

TABELLA I. Trial clinici che valutano l'effetto dei farmaci per il T2DM sugli outcome CV (fonte: www.clinicaltrials.gov).

Gruppo	Farmaci	Studio	N	Comparatore	Criteri di inclusione CV	Endpoint Primario	Risultati
DPP-4i	Saxagliptin (Fase 4)	SAVOR TIMI-53	16.500	Placebo	Età > 40 aa HbA _{1c} > 6,5% Malattia CV/fattori di rischio multipli	Composito (morte CV, IMA e ictus non fatali) a 2,9 aa	NEJM 2013
	Linagliptin (Fase 3)	CAROLINA	6.000	Glimepiride	HbA _{1c} 6,5-8,5% Malattia CV pre-esistente o danno d'organo o ≥ 2 fattori di rischio specificati	Composito (morte CV, IMA e ictus non fatali, ospedalizzazione per angina instabile) a 400 sett.	Settembre 2018
	Sitagliptin (Fase 3)	TECOS	14.000	Placebo	HbA _{1c} 6,5-8,0% Malattia CV pre-esistente	Composito (morte CV, IMA e ictus non fatali, ospedalizzazione per angina instabile) a 5 aa	Marzo 2015
	Alogliptin (Fase 3)	EXAMINE	5.380	Placebo	HbA _{1c} 6,5-11% SCA nei precedenti 15-90 gg	Composito di MACE (morte CV, IMA e ictus non fatali) a 4 aa	NEJM 2013
	Linagliptin (Fase 4)	CARMELINA	8.300	Placebo	Alto rischio di eventi CV	Composito (morte CV, IMA e ictus non fatali, e ospedalizzazione per angina instabile) a 48 mesi	Gennaio 2018

Possibilità future?

Favorable Effect on Blood Volume Control in Hemodialysis Patients with Type 2 Diabetes after Switching from Insulin Therapy to Liraglutide, a Human Glucagon-like Peptide-1 Analog—Results from a Pilot Study in Japan-.

Tokai J Exp Clin Med. 2017 Apr 20;42(1):52-57.

PubMed PMID: 28413872

Chowdhury T

Could metformin be used in patients with diabetes and advanced chronic kidney disease?

Diabetes Obes Metab. 2017 Feb;19(2):156-161. doi: 10.1111/dom.12799. Epub 2016 Nov 9. Review. PubMed PMID:

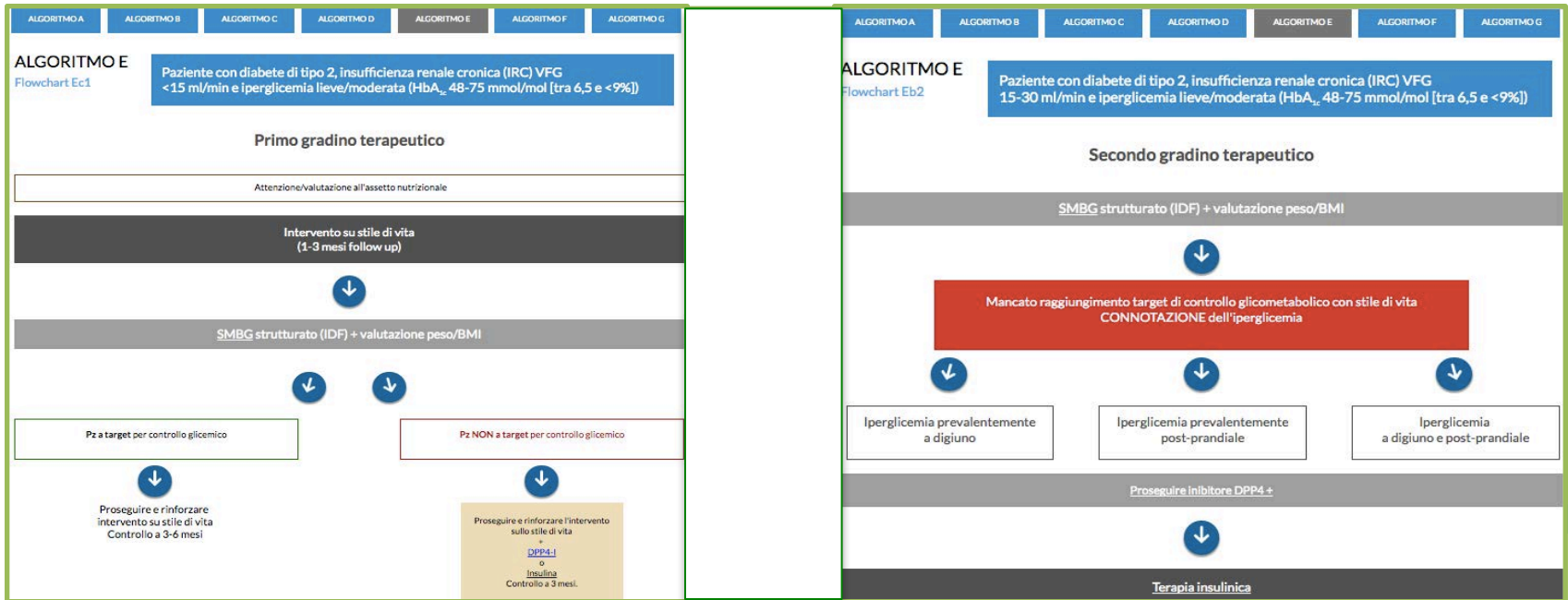
27690331

Dose recommendation in CKD



	CKD-1	CKD-2	CKD-3	CKD-4	CKD-5ND	CKD-5D		
Sulfonylureas	Metformin	No adjustments		1,5g-850 mg/day*	500 mg/day**	Consider carefully/Awaiting further data		
	Chlorpropamide	No adjustments		100-125 mg/day	To be avoided			
	Acetohexamide	To be avoided						
	Tolazamide	To be avoided						
	Tolbutamide	250mg, 1-3 times/day				To be avoided		
	Glipizide	No adjustments						
	Glicazide	Start at low doses and dose titration every 1-4 weeks						
	Glyburide	To be avoided						
	Glimepiride	Reduce dosage to 1 mg/day				To be avoided		
	Gliquidone	No adjustments						
	Repaglinide	No adjustments				Limited experience available		
	Nateglinide	No adjustments				Start at 60 mg/day	To be avoided	
	α-gluc inhibitors	Acarbose	No adjustments			use lowest dose and <50mg		
		Miglitol	Limited experience available					
		Pioglitazone	No adjustments					
DPP-IV inhibitors	Sitagliptin	No adjustments		Reduce to 50 mg/day	Reduce to 25 mg/day			
	Vildagliptin	No adjustments		Reduce to 50 mg/once daily				
	Saxagliptin	No adjustments		Reduce to 2,5 mg/once daily				
	Linagliptin	No adjustments						
	Alogliptin	No adjustments		Reduce to 12,5 mg/daily				
Incretin Mimetics	Exenatide	No adjustments		Reduce dose to 5 mcg/once to twice daily		To be avoided		
	Liraglutide	Limited experience available						
	Lixisenatide	No adjustments		Careful use if GFR 80-50 mL/min			No experience available	
	Pramlintide	Limited experience available						
SGLT-2 inhibitors	Dapagliflozin	Limited experience available						
	Canagliflozin	Reduced efficacy		Careful monitoring		To be avoided		
	Empagliflozin	Limited experience available						

Qual'è la terapia piu appropriata per Marco a domicilio?



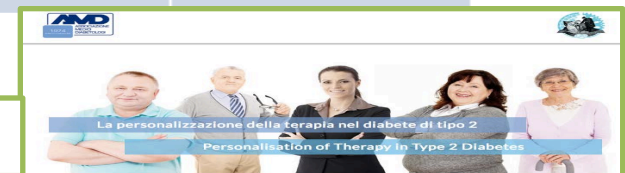
La scelta di quale agente antidiabetico e di quale schema di Terapia insulinica utilizzare va fatta in considerazione del profilo glicemico del singolo paziente, ossia se l'iperglicemia è prevalentemente a digiuno, post-prandiale, o a digiuno e post-prandiale. Attenzione al rischio di ipoglicemia; può rendersi necessaria una riduzione del dosaggio in caso di riduzione del VFG; l'associazione DPP4-I/GLP1-RA con analogo rapido è approvata per tutti i DPP4 e per dulaglutide ma non è rimborsata per nessuno di questi farmaci; l'associazione di DPP4-I/GLP1-RA con insulina basale è approvata per tutti i farmaci ma rimborsata solo per i DPP4-I, liraglutide e lixisenatide*

Schemi di Terapia insulinica

SMBG – secondo le raccomandazioni IDF e con scelta di schema a discrezione del medico	Approccio abituale	Approccio alternativo 1	Approccio alternativo 2
Iperglicemia prevalentemente a digiuno	Basale		
Iperglicemia prevalentemente post-prandiale	Analogo rapido*	Premiscelata	
Iperglicemia a digiuno e post-prandiale	Basale + bolus	Basal plus*	Premiscelata

* Prima dei pasti dopo i quali la glicemia è al di sopra dell'obiettivo.

2017

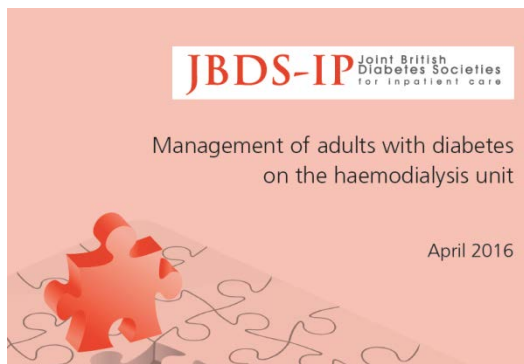


Marco viene dimesso con prescrizione di

- **DPPIV i a colazione**
- **insulina basale la sera**

Si invia al MMG una relazione dettagliata relativa al ricovero e si concorda un percorso condiviso

Si programma controllo nel Servizio di Diabetologia ravvicinato



Organizzazione del percorso di cura

Chi ne è responsabile?

- **Nefrologo?**
- **Diabetologo?**
- **Medico di medicina generale?**

All diabetes patients on maintenance haemodialysis programmes with acute and/or chronic glycaemic instability should have specialist diabetes input. (Grade 1C)

A process to coordinate the management of acute metabolic, should be established with effective communication between the dialysis unit, the specialist diabetes team and primary care. (Grade 1C)

Primary care, nephrology and diabetes services need to work together to ensure effective communication and care co-ordination

Take home messages

- Il target di HbA1C nel paziente diabetico dializzato è 8 – 9 %
- L' HbA1c nel paziente diabetico dializzato spesso sottostima l'andamento glicemico
- L'SMBG è una metodica fondamentale , ma non esaustiva, per il monitoraggio delle glicemie
- Il CGM può rappresentare una valida opportunità diagnostica
- La terapia ipoglicemizzante deve essere formulata in modo da comportare il minor rischio di ipoglicemie
- La terapia insulinica resta la terapia di scelta , ma deve essere gestita in funzione della variabilità giornaliera ed intergiornaliera elevata
- Il fabbisogno insulinico si riduce del 50 % nel paziente dializzato
- Gli inibitori del DPP4 rappresentano un valido strumento terapeutico da soli o in add on all'insulina basale per il basso rischio di ipoglicemie che comportano e la sicurezza cardiovascolare