



Roma, 9-12 novembre 2017

La nefropatia diabetica



ITALIAN CHAPTER



Follow-up

Elena Tortato
UOC Diabetologia
ASUR Marche- AV4 Fermo



Roma, 9-12 novembre 2017

Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni non ho avuto rapporti diretti di finanziamento consoggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario

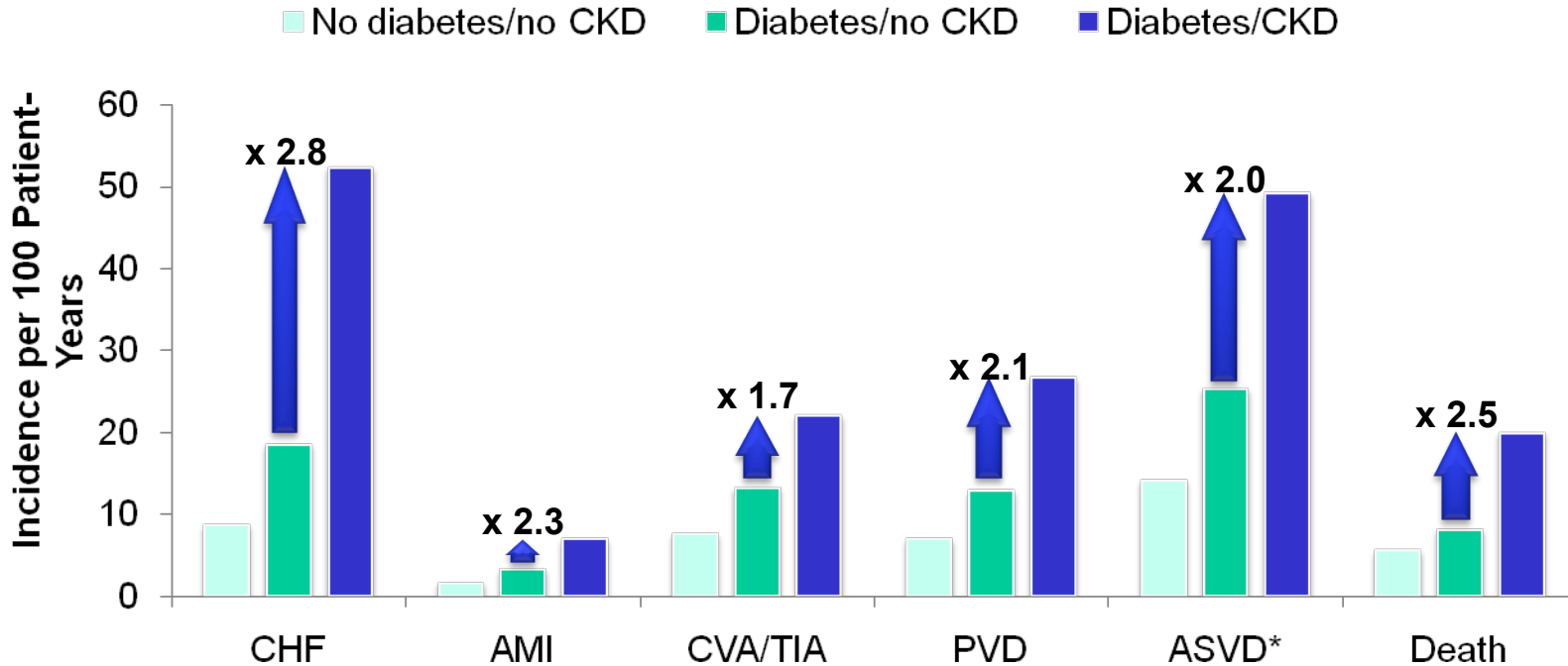


CV Risk Increases With Comorbid Diabetes and CKD



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017



AMI, acute myocardial infarction; ASVD, atherosclerotic vascular disease; CHF, congestive heart failure; CVA/TIA, cerebrovascular accident/transient ischemic attack; PVD, peripheral vascular disease.

*ASVD was defined as the first occurrence of AMI, CVA/TIA, or PVD.

Foley RN, et al. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:489-495.



Screening e trattamento del danno renale in corso di diabete

Tutti gli individui con nefropatia diabetica devono essere considerati a elevato rischio di eventi cardiovascolari e dovrebbero essere trattati per ridurre tale rischio, attraverso un intervento mirato a correggere tutti i fattori di rischio.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Ottimizzare il compenso glicemico per ridurre il rischio e/o rallentare la progressione della nefropatia.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Ottimizzare il controllo pressorio per ridurre il rischio e/o rallentare la progressione della nefropatia.







(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Ottimizzare il controllo degli altri fattori di rischio (lipidi, fumo) per rallentare la progressione della nefropatia.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)



Reducing A1C Reduces Nephropathy Risk in T2D

	UKPDS	ADVANCE	ACCORD
A1C reduction (%)*	 0.9	 0.8	 1.3
Nephropathy risk reduction (%)*	 30	 21	 21
	New onset microalbuminuria ($P=0.033$)	New or worsening nephropathy ($P=0.006$)	New microalbuminuria ($P=0.0005$)

*Intensive vs standard glucose control.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352:837-853.

ADVANCE Collaborative Group. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-2572.

Ismail-Beigi F, et al. *Lancet*. 2010;376:419-430.



AACE/ACE Diabetes Guidelines



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

DKD Risk Factor Management

Hyperglycemia	Individualized A1C goals ≤6.5% for most (AACE) ~7.0% (NKF)	Avoid metformin in moderate to severe CKD Consider need for dose reductions and/or risk of hypoglycemia and other renal-related AEs with other antidiabetic agents Do not target A1C <7% in patients at risk of hypoglycemia
Hypertension	BP ~130/80 mmHg	Use ACE inhibitor or ARB in combination with other antihypertensive agents as needed
Proteinuria		Use ACE inhibitor or ARB as directed
Dyslipidemia	LDL-C <100 mg/dL, <70 mg/dL an option for high risk	Statin +/- ezetimibe therapy recommended for all patients except those on dialysis (NKF) Fibrate dose reduction may be required

Handelsman YH, et al. *Endocr Pract.* 2015;21(suppl 1):1-87.
National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(suppl 2):S1-S179.
National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2012;60:850-886.



AACE/ACE Diabetes Guidelines



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Use of Antihyperglycemic Agents in Kidney Disease

Amylin analog: pramlintide	Not recommended for CKD stage ≥ 4
Biguanide: metformin	Contraindicated if SCr >1.5 (men) or 1.4 (women) mg/dL
Bile acid sequestrant: colesevelam	No dosage adjustment
Dopamine-2 agonist: bromocriptine	Use with caution
DPP-4 inhibitors: alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin	Reduce dosage for alogliptin, saxagliptin and sitagliptin if CrCl <50 mg/dL
Glinides: nateglinide, repaglinide	Start at lowest effective dose if GFR <30 mL/min/ 1.73 m ²
GLP-1 receptor agonists: albiglutide, dulaglutide, exenatide, exenatide XR, liraglutide	Exenatide and liraglutide not recommended with GFR <30 mL/min/
α -Glucosidase inhibitors: acarbose, miglitol	Avoid if GFR <25 (miglitol) or <30 (acarbose) mL/min/ 1.73 m ²
Insulin: aspart, detemir, glargine, glulisine, inhaled, lispro, NPH, regular	Adjust dose based on patient response
SGLT inhibitors: canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin	Ineffective if GFR <30 mL/min/ 1.73 m ²
Sulfonylureas: glimepiride, glipizide, glyburide	No dose adjustment for glipizide; start glimepiride conservatively; avoid glyburide and all other SUs
Thiazolidinediones: pioglitazone, rosiglitazone	No dosage adjustment



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

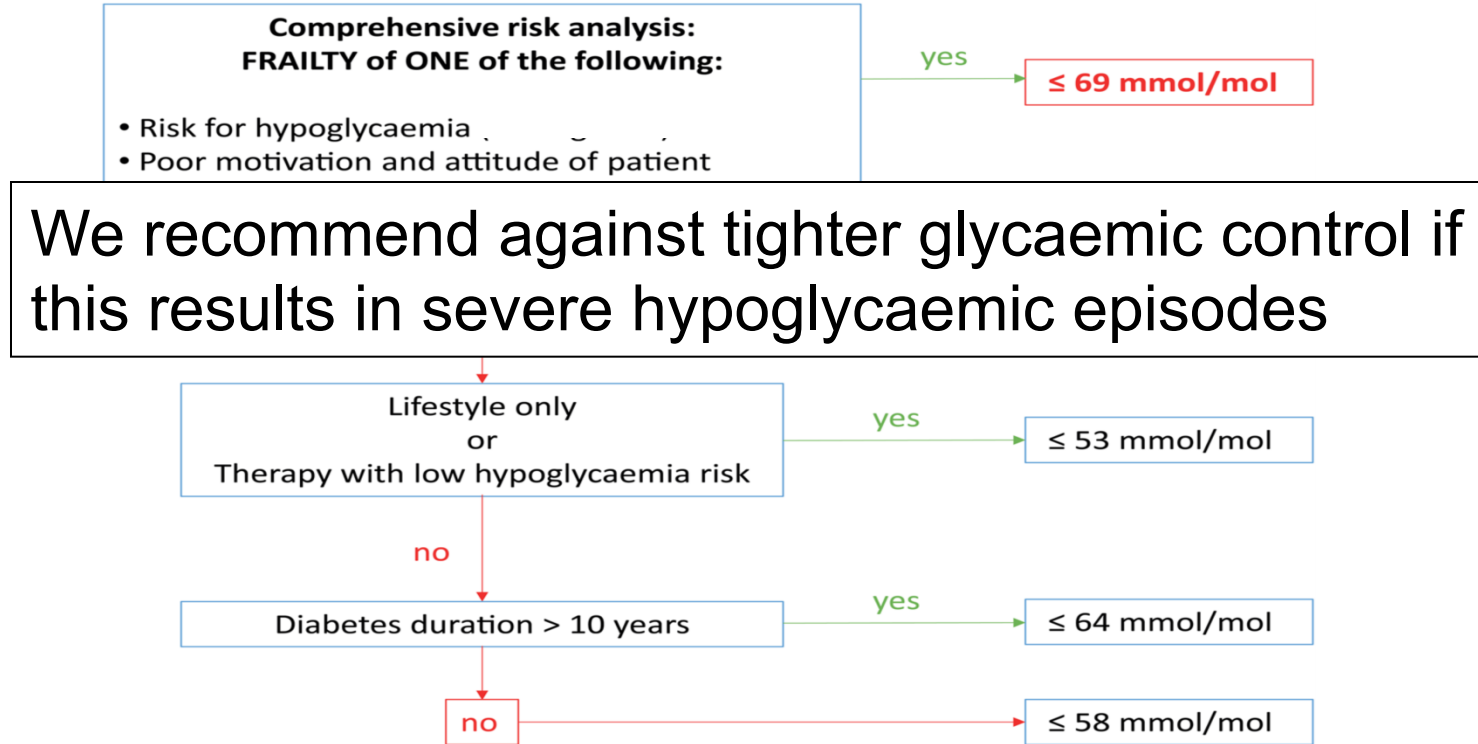


ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Nephrol Dial Transplant. 2015;30(suppl 2):1-142

Flow chart of management targets for HbA1C in patients with diabetes and CKD stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min).





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



Roma, 9-12 novembre 2017

Nephrol Dial Transplant. 2015;30(suppl 2):1-142

ITALIAN CHAPTER

Statements

We recommend the use of HbA1C as a routine reference to assess longer term glycaemic control in patients with CKD stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min/1.73 m²) (1C).

Advice for clinical practice

Continuous glucose measurement devices can be considered in high-risk patients in whom a very tight control of glycaemia is deemed of benefit.

The association between HbA1C and longer term glycaemic control might be different in patients with versus without CKD stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min).

The following factors are potentially associated with a lower than expected HbA1C:

- decreased red blood cell survival
- increased red blood cell formation (use of iron, RhuEpo).

The following factors are potentially associated with a higher than expected HbA1C:

- accumulation of uraemic toxins.



AACE/ACE Diabetes Guidelines



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

DKD Risk Factor Management

Hyperglycemia	Individualized A1C goals ≤6.5% for most (AACE) ~7.0% (NKF)	Avoid metformin in moderate to severe CKD Consider need for dose reductions and/or risk of hypoglycemia and other renal-related AEs with other antidiabetic agents Do not target A1C <7% in patients at risk of hypoglycemia
Hypertension	BP ~130/80 mmHg	Use ACE inhibitor or ARB in combination with other antihypertensive agents as needed
Proteinuria		Use ACE inhibitor or ARB as directed
Dyslipidemia	LDL-C <100 mg/dL, <70 mg/dL an option for high risk	Statin +/- ezetimibe therapy recommended for all patients except those on dialysis (NKF) Fibrate dose reduction may be required

Handelsman YH, et al. *Endocr Pract.* 2015;21(suppl 1):1-87.
National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(suppl 2):S1-S179.
National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2012;60:850-886.



AACE/ACE Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

ASCVD Risk Categories and LDL-C Treatment Goals

Risk category	Risk factors/10-year risk	Treatment goals		
		LDL-C (mg/dL)	Non-HDL-C (mg/dL)	Apo B (mg/dL)
Extreme risk	<ul style="list-style-type: none"> – Progressive ASCVD including unstable angina in individuals after achieving an LDL-C <70 mg/dL – Established clinical cardiovascular disease in individuals with DM, stage 3 or 4 CKD, or HeFH – History of premature ASCVD (<55 male, <65 female) 	<55	<80	<70
Very high risk	<ul style="list-style-type: none"> – Established or recent hospitalization for ACS, coronary, carotid or peripheral vascular disease, 10-year risk >20% – DM or stage 3 or 4 CKD with 1 or more risk factor(s) – HeFH 	<70	<100	<80
High risk	<ul style="list-style-type: none"> – ≥2 risk factors and 10-year risk 10%-20% – DM or stage 3 or 4 CKD with no other risk factors 	<100	<130	<90
Moderate risk	≤2 risk factors and 10-year risk <10%	<100	<130	<90
Low risk	0 risk factors	<130	<160	NR

Abbreviations: ACS, acute coronary syndrome; ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CKD, chronic kidney disease; DM, diabetes mellitus; HeFH, heterozygous familial hypercholesterolemia; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; NR, not recommended.



Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Screening e trattamento del danno renale in corso di diabete

Eseguire annualmente un test per valutare l'escrezione renale di albumina ed escludere la presenza di microalbuminuria: nei diabetici tipo 1 con durata del diabete >5 anni, in tutti i diabetici tipo 2 iniziando alla diagnosi di diabete e nelle donne diabetiche in gravidanza.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La creatinina sierica dovrebbe essere misurata annualmente in tutti gli adulti con diabete indipendentemente dal grado d'escrezione urinaria di albumina. La creatinina sierica da sola non dovrebbe essere usata come misura della funzionalità renale, ma piuttosto essere utilizzata per stimare la velocità di filtrazione glomerulare per eseguire una stadiazione della malattia.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La valutazione della velocità di filtrazione glomerulare va eseguita almeno una volta l'anno nei pazienti normoalbuminurici; più spesso nei pazienti microalbuminurici o portatori di nefropatia conclamata.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Dosaggio della albuminuria e stima del filtrato glomerulare dovrebbero essere integrati nello screening, diagnosi e monitoraggio dei soggetti con nefropatia diabetica; questo perché una quota rilevante di pazienti con diabete tipo 2 va incontro a malattia renale cronica pur rimanendo normoalbuminurico.

(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione A)



Screening e trattamento della nefropatia diabetica

Se si utilizzano un ACE-inibitore o un ARB è opportuno controllare la funzione renale e la potassiemia 1-2 settimane dopo l'inizio del trattamento o dopo un aumento di dosaggio, e poi con cadenza annuale o più ravvicinata in pazienti con funzione renale ridotta.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Il doppio blocco del RAS può essere considerato soltanto nei pazienti con proteinuria franca. Tuttavia, in questo caso, deve essere eseguito uno stretto monitoraggio della funzione renale e della potassiemia.

(Livello della prova V, Forza della raccomandazione C)

Per valutare sia la risposta alla terapia sia la progressione della malattia si raccomanda una sorveglianza semestrale della microalbuminuria/proteinuria.

(Livello della prova V, Forza della raccomandazione B)

Prendere in considerazione la consulenza di un medico esperto in nefropatia diabetica quando il GFR è < 60 ml/min/1.73m² o se vi sono difficoltà nella gestione delle comorbidità (ipertensione, alterazioni bilancio idroelettrolitico, metabolismo fosforalcalico, anemia) o quando vi sia il sospetto di una nefropatia non diabetica. È necessaria la consulenza nefrologica quando il GFR è < 30 ml/min/1.73m².

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)



Management of CKD in diabetes

eGFR (mL/min/1.73 m ²)	Recommended management
All patients	Yearly measurement of UACR, serum Cr, potassium
45–60	<p>Referral to a nephrologist if possibility for nondiabetic kidney disease exists (duration of type 1 diabetes <10 years, persistent albuminuria, abnormal findings on renal ultrasound, resistant hypertension, rapid fall in eGFR, or active urinary sediment on urine microscopic examination)</p> <p>Consider the need for dose adjustment of medications</p> <p>Monitor eGFR every 6 months</p> <p>Monitor electrolytes, bicarbonate, hemoglobin, calcium, phosphorus, and parathyroid hormone at least yearly</p> <p>Assure vitamin D sufficiency</p> <p>Vaccinate against Hep B virus</p> <p>Consider bone density testing</p> <p>Referral for dietary counseling</p>
30–44	<p>Monitor eGFR every 3 months</p> <p>Monitor electrolytes, bicarbonate, calcium, phosphorus, parathyroid hormone, hemoglobin, albumin, and weight every 3–6 months</p> <p>Consider the need for dose adjustment of medications</p>
< 30	Referral to a nephrologist



Roma, 9-12 novembre 201

AACE/ACE Diabetes Guidelines



ITALIAN CHAPTER

Guide to Frequency of Monitoring
(number of times per year) by
GFR and Albuminuria Category

				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90	1 if CKD	1	2
	G2	Mildly decreased	60–89	1 if CKD	1	2
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59	1	2	3
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44	2	3	3
	G4	Severely decreased	15–29	3	3	4+
	G5	Kidney failure	<15	4+	4+	4+

Frequency of recommendations from KDIGO CKD Workgroup



Roma, 9-12 novembre 2017

2016 - Documento SID - Appropriatazza nella prescrizione degli esami di laboratorio in diabetologia.



ITALIAN CHAPTER

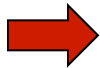


ESAME EMOCROMOCITOMETRICO

L'esame emocromocitometrico non è raccomandato in presenza di normale funzione renale o di lieve insufficienza.

(Livello di prova: VI; Forza della raccomandazione: B)

Allo stato attuale delle conoscenze è raccomandato valutare l'esame emocromocitometrico nei diabetici con insufficienza renale moderata/grave ($eGFR < 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$) e di monitorarlo con cadenza semestrale/annuale se alterato.



(Livello di prova: III; Forza della raccomandazione: B)



Roma, 9-12 novembre 2017

2016 - Documento SID- Appropriatelyzza nella prescrizione degli esami di laboratorio in diabetologia.



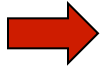
ITALIAN CHAPTER



POTASSIO

Il dosaggio periodico del potassio ematico è raccomandato nelle persone con diabete quando queste sono trattate con farmaci che possono aumentarlo (ACE inibitori, ARB, inibitori della renina, betabloccanti e anti-aldosteronici) o ridurlo (diuretici tiazidici o dell'ansa). Tale dosaggio è opportuno dopo alcune settimane dall'inizio della terapia e, successivamente, ogni 6-12 mesi.

(Livello di evidenza: I; Forza della raccomandazione: A)



La potassiemia dovrebbe essere monitorata con frequenza almeno trimestrale nei soggetti con insufficienza renale cronica avanzata (stadi 4-5) e nei pazienti diabetici in dialisi.

(Livello di evidenza: III; Forza della raccomandazione: A)



2016 - Documento SID - Appropriatazza nella prescrizione degli esami di laboratorio in diabetologia.



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

CALCIO

Il dosaggio della calcemia non è un esame di routine nella gestione della malattia diabetica.

(Livello della prova: VI; Forza della raccomandazione: D)

Nei pazienti diabetici con osteoporosi di nuova diagnosi il dosaggio della calcemia è raccomandato.

(Livello della prova: VI; Forza della raccomandazione: B)

Nei pazienti diabetici è raccomandato un monitoraggio annuale della calcemia in corso di trattamento con vitamina D, soprattutto se viene utilizzato il calcitriolo.

(Livello della prova: I; Forza della raccomandazione: A)

→ In presenza di malattia renale cronica allo stadio 3b ($eGFR < 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$) è raccomandato il monitoraggio della calcemia, insieme a fosforemia, PTH e fosfatasi alcalina con intervalli temporali nelle valutazioni (es. 6 mesi) in relazione alla presenza di anomalie, alla progressione della malattia renale cronica e alla presenza di trattamento concomitante dell'iperfosforemia.

(Livello della prova: VI; Forza della raccomandazione: C)



Roma, 9-12 novembre 2017

2016 - Documento SID - Appropriatazza nella prescrizione degli esami di laboratorio in diabetologia.



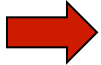
ITALIAN CHAPTER



VITAMINA D

Il dosaggio della vitamina D3 non è un esame raccomandato nella gestione della malattia diabetica e la supplementazione cronica con vitamina D (di cui peraltro non sono ancora stati definite dosi e durata) ha dimostrato scarsi e/o assenti benefici sul compenso glicemico, sulla mortalità e sullo sviluppo e progressione delle complicanze croniche del diabete.

(Livello di evidenza: I; Forza della raccomandazione: A)



Nei pazienti diabetici con osteoporosi e/o nefropatia avanzata, come nella popolazione generale, il dosaggio della vitamina D è tra le procedure di primo livello nel percorso diagnostico-terapeutico dell'osteoporosi.

(Livello di evidenza: I; Forza della raccomandazione: D)



2016 - Documento SID - Appropriatazza nella prescrizione degli esami di laboratorio in diabetologia.



ITALIAN CHAPTER

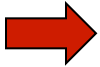
Roma, 9-12 novembre 2017

UREA (AZOTEMIA)

Il dosaggio dell'urea ed il calcolo della clearance dell'urea non sono utili per la valutazione della funzionalità renale del paziente diabetico in quanto sono influenzati da fattori indipendenti dal GFR e nulla aggiungono rispetto al calcolo dell'eGFR basato sulla creatinemia.

La valutazione dell'urea può avere una utilità solo nelle situazioni di insufficienza renale molto severa (eGFR < 15 ml/min/1.73m²)

(Livello di prova: III; Forza della raccomandazione: D)





2017 - Documento SID - Appropriatazza nella prescrizione degli esami strumentali in diabetologia



ECOGRAFIA e COLOR-DOPPLER

Raccomandazione	Livello della prova	Forza delle raccomandazioni
Nella DKD (Diabetic Kidney Disease) la diagnostica per immagini e in particolare l'ecografia, metodica di prima scelta, rappresenta uno strumento essenziale per escludere una patologia urologica, differenziare tra insufficienza renale acuta e cronica, contribuire a valutare il follow-up della malattia, selezionare i pazienti da sottoporre a biopsia renale, guidare l'esecuzione della biopsia stessa.	VI	B
Le immagini ultrasonografiche permettono di caratterizzare la pelvi, di valutare le dimensioni renali (diametri interpolare e antero-posteriore) e l'ecogenicità e lo spessore parenchimale, di campionare i segnali color-power doppler e di valutarne caratteristiche e distribuzione (vascolarizzazione, velocità di flusso), nonché di misurare gli indici di resistenza intraparenchimali.	VI	B
L'eco-color-doppler delle arterie renali interlobulari e la determinazione a livello delle interlobulari dell'indice di resistenza intrarenale (IR, intrarenal resistive index) potrebbe permettere di differenziare la nefropatia diabetica (ND) dalla malattia renale non diabetica (NDRD) (1).	V	B



Roma, 9-12 novembre 2017

2017 - Documento SID - Appropriatelyzza nella prescrizione degli esami strumentali in diabetologia



ITALIAN CHAPTER



ECOGRAFIA e COLOR-DOPPLER

I dati ecografici possono fornire informazioni utili circa l'origine della patologia renale, permettendo così un orientamento nella diagnosi. Un IR > 0.70 è un forte predittore di progressione verso l'insufficienza renale, mentre un IR < 0.7 è associato ad un basso rischio di progressione.

Valutazioni ripetute possono, in alcuni casi, fornire informazioni precoci sulla velocità di progressione del danno renale. Il follow-up attuato mediante questi esami richiede operatori qualificati e competenti nella valutazione degli IR a livello delle arterie inter-lobari e/o arcuate, al fine di ottenere dati affidabili e riproducibili.



2017 - Documento SID - Appropriatelyzza nella prescrizione degli esami strumentali in diabetologia



BIOPSIA RENALE

Raccomandazione	Livello della prova	Forza delle raccomandazioni
Nel paziente con diabete mellito una valutazione accurata del danno renale (DKD, diabetes kidney disease) può essere ottenuta solo mediante l'analisi istologica del tessuto renale. La biopsia renale (BR) è indicata in pazienti con diabete nei quali esiste il sospetto della presenza di forme di DKD differenti dalla "nefropatia diabetica". La BR permette di classificare la DKD in tre categorie associate a diverse prospettive prognostiche: 1. nefropatia diabetica (ND), 2. malattia renale non diabetica (NDRD, non-diabetic renal disease), 3. una condizione mista caratterizzata da NDRD sovrapposta a ND.	VI	B
E' auspicabile un uso più esteso della BR eco-guidata. È importante infatti identificare e differenziare le diverse categorie di DKD in una fase iniziale al fine di prevenirne la progressione e personalizzare strategie di trattamento. La BR permette sia di identificare e differenziare le diverse categorie di DKD in una fase iniziale e prevenirne la progressione, sia di scegliere la strategia di trattamento più efficace.	VI	B
L'uso universale della BR nei pazienti con diabete non è giustificato sulla base degli studi disponibili.	VI	B





2017 - Documento SID - Appropriatazza nella prescrizione degli esami strumentali in diabetologia



Indicazioni per la biopsia renale nel paziente con DKD

- proteinuria nel range nefrosico o riduzione della funzione renale in assenza di retinopatia diabetica;
- proteinuria in range nefrosico o riduzione della funzione renale in soggetti con durata del diabete inferiore a 5 anni;
- ematuria (microscopica) isolata o presenza di sedimento urinario attivo;
- insufficienza renale acuta (AKI, acute kidney disease);
- sospetto di nefropatia associata ad altre malattie sistemiche (basso complemento, ANCA, ANA, dsDNA, anticorpi anti-cardiolipina, ASLO, HIV, M-Spike suggestivi di malattie monoclonali, crioglobuline, HCV);
- mancanza della caratteristica cronologia della DKD (comparsa “rapida” di proteinuria senza progressione da micro- a macro-albuminuria, presentazione con sindrome nefrosica, progressivo rapido declino della funzione renale in pazienti con funzione renale precedentemente stabile);
- significativa riduzione del GFR (> 30%) dopo trattamento con bloccanti del RAS.