



Napoli, 16-17 marzo 2018



ITALIAN CHAPTER

Target glicemici e terapia euglicemizzante nella nefropatia diabetica

3°AME DIABETES UPDATE

Napoli, 16 marzo 2018



Napoli, 16-17 marzo 2018



ITALIAN CHAPTER

Real Practice

Barbara Pirali
Endocrinologia e Diabetologia
HUMANITAS Mater Domini
Castellanza (VA)

Conflitti di interesse

- 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 con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario.



Napoli, 16-17 marzo 2018

Real Practice



ITALIAN CHAPTER

Giacomo, 70 anni

Anamnesi familiare

Familiarità per diabete tipo 2 e ipertensione arteriosa

Anamnesi fisiologica

Pensionato, non fumatore, poco attento alla dieta, pratica regolare attività fisica, non effettua regolari controlli medici

Anamnesi patologica remota

Ipertensione arteriosa nota da 15 anni in terapia

Steatosi epatica, ipercolesterolemia

Alterata glicemia a digiuno nota da circa 15 anni

Anamnesi patologica prossima

Non effettua ematochimici di controllo da 10 anni.

In terapia con irbesartan 150 mg e amlodipina 5 mg.

Da circa 3 mesi accusa però astenia e calo del visus, per cui -convinto dalla moglie- migliora regime dietetico per qualche settimana e poi effettua ...



Napoli, 16-17 marzo 2018

Real Practice



ITALIAN CHAPTER

Esami ematochimici

Glicemia a digiuno 185 mg/dl, HbA1c 7%,

Colesterolemia totale 244 mg/dl, HDL 56 mg/dl, trigliceridi 201 mg/dl (Colesterolo LDL calcolato 148 mg/dl)

ALT, emocromo e TSH nella norma

Creatinina 1.41 mg/dl, clearance CKD-EPI 50 ml/min per 1.73m²

Elettroliti nella norma

Uricemia 7 mg/dl

Esame urine: proteine +, glicosuria +

Microalbuminuria 73 µg/min



VISITA DIABETOLOGICA



Napoli, 16-17 marzo 2018

Real Practice



ITALIAN CHAPTER

• VISITA DIABETOLOGICA

Esame obiettivo

Peso 93 kg, altezza 175 cm, BMI 30.4 kg/m²

CV 115 cm, PA 130/85

Ob cardiaca e toracica ndp.

EON ndp



Esami strumentali

ECG: ndp

Ecodoppler TSA: ateromasia carotidea non critica (stenosi 30%)

Fundus oculi: RD background



Napoli, 16-17 marzo 2018

Real Practice



ITALIAN CHAPTER

Quale target di compenso glicemico?

1. HbA1c < 8%
2. HbA1c < 7%
3. HbA1c < 6.5%



Monitoraggio glicemico:

1. Si
2. no

Se sì, con quali target?



Napoli, 16-17 marzo 2018



ITALIAN CHAPTER

'Target glicemici e terapia euglicemizzante nella nefropatia diabetica'

Obiettivi glicemici

Alessandra Sforza
UO Endocrinologia
AUSL di Bologna



Napoli, 16-17 marzo 2018

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 con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario.



Napoli, 16-17 marzo 2018

Target glicemico



glucotossicità



comparsa e progressione
c. croniche
(nefropatia)

Fino alla fine anni '90

.. less is better

Oggi

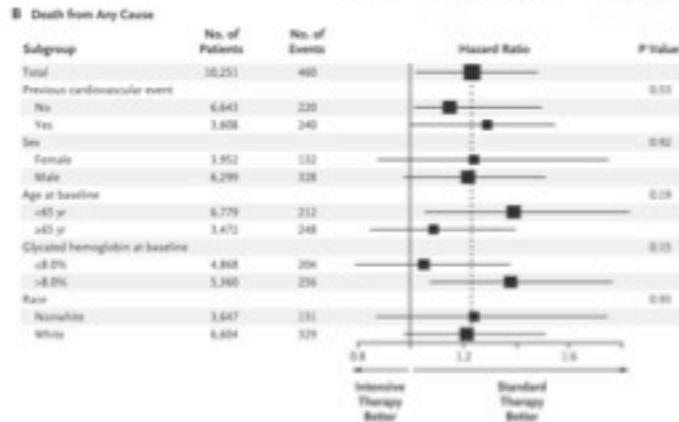
*obiettivo appropriato
per paziente e
condizione clinica*

Inizio anni 2000

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes
The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group

CV + 35% Any + 22%





Napoli, 16-17 marzo 2018

Il nostro paziente



ITALIAN CHAPTER

- Diabete tipo 2 all'esordio clinico
- Ipertensione arteriosa in trattamento con RAAS
- Ipercolesterolemia non trattata
- CKD 3A/A2 - alto rischio di progressione

Tutte le linee guida concordano sulla indicazione ad una ottimizzazione del compenso glicemico con target near - normal

associata ad uno stretto controllo degli altri fattori di rischio: PA e dislipidemia

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



Napoli, 16-17 marzo 2018

AACE/ACE Diabetes Guidelines - 2015



ITALIAN CHAPTER

Prevention of the development of diabetic nephropathy includes optimal control of plasma glucose (A1C goal <6.5% unless limited by hypoglycemia), blood pressure control with RAAS inhibition as first-line therapy, treatment of hyperlipidemia, and smoking cessation

A1c	< 6.5 % (48 mmol/mol)
Glicemia a digiuno	< 110 mg/dl
Glicemia post-prandiale (2 ore dopo l'inizio del pasto)	< 140 mg/dl



Napoli, 16-17 marzo 2018

AMD-SID - Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016



ITALIAN CHAPTER

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

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

obiettivo di **HbA_{1c} ≤ 53 mmol/mol (7.0%)** ... valore che consente di prevenire
l'incidenza e la progressione delle complicanze microvascolari

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)

obiettivi **glicemici più stringenti (HbA_{1c} ≤ 48 mmol/mol [≤ 6.5%])** in pazienti di
**nuova diagnosi o con diabete di durata (< 10 anni), senza precedenti di malattie
cardiovascolari...e senza comorbilità** che li rendano particolarmente fragili

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione C)

A1c	< 7 % (53 mmol/mol) < 6.5 % (48 mmol/mol) in singoli pazienti
Glicemia a digiuno e pre-prandiale	70 – 130 mg/dl
Glicemia post-prandiale (1-2 ore dopo l'inizio del pasto)	< 160 mg/dl



Napoli, 16-17 marzo 2018

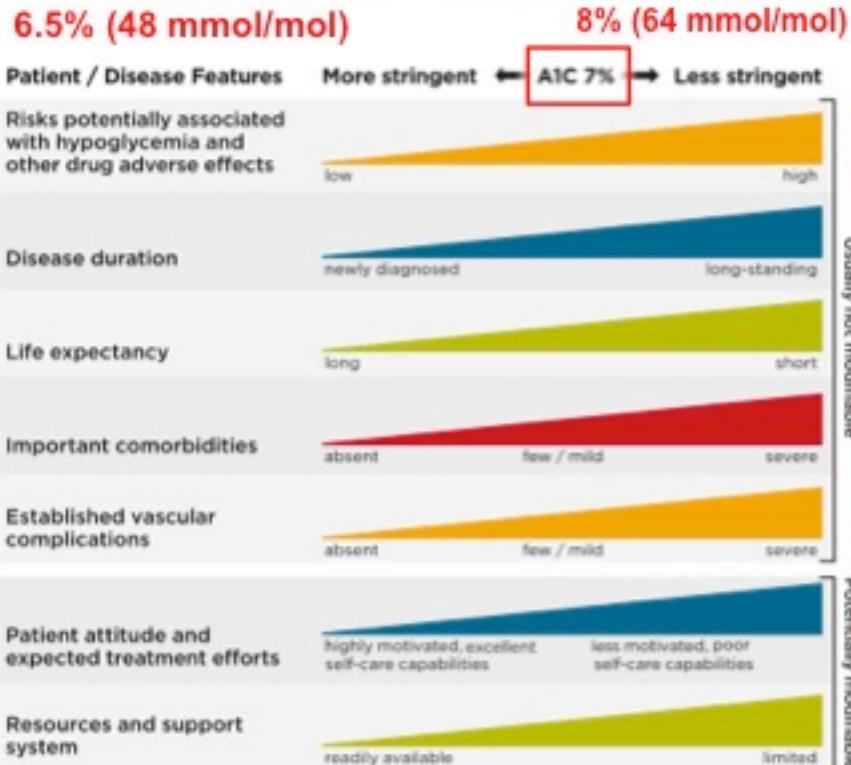
ADA - Standards of Medical Care in Diabetes - 2018



ITALIAN CHAPTER

Intensive glycemic control with the goal of achieving near-normoglycemia has been shown in large prospective randomized studies to delay the onset and progression of albuminuria and reduced eGFR in patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes

A1c	< 7 % (53 mmol/mol)
Glicemia capillare pre-prandiale	80 - 130 mg/dl
Glicemia capillare post-prandiale (1-2 ore dopo l'inizio del pasto)	< 180 mg/dl





Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression (Review)

Ruospo M, Saglimbene VM, Palmer SC, De Cosmo S, Pacilli A, Lamacchia O, Cignarelli M, Fioretto P, Vecchio M, Craig JC, Strippoli GFM

Studio	N° pz.	Target glicemico	Target ottenuto HbA1c	CKD stage	Follow-up mesi
1. ACCORD - 2007	10.251 DM2	HbA1c < 6 %	7.2 % vs. 7.6 %	1	42
2. ADVANCE - 2008	11.140 DM2	HbA1c < 6.5 %	6.53 % vs. 7.3 %	1-5	60
3. KUMAMOTO * - 1995	102 DM2	HbA1c < 7 %	7.2 % vs. 9.4 %	1	96
4. MEMO - 2011	190 DM2	HbA1c < 6.5 %	8% vs. 7.5 %	2	18
5. OSLO * - 1986	45 IRI	-	-	1	45
6. STENO * - 1982	31 IRI	-	6.7 % vs. 8 %	1	6
7. STENO-2 - 1999	160 DM2	HbA1c < 6.5 %	-	1 *	94
8. UKPDS - 1991	3867 DM2 es.	-	7 % vs. 7.9 %	0	120
9. VACSDM - 1992	153 DM2 es.	HbA1c 5 ± 1%	7.1 % vs. 9.1 %	0	27
10. VADT - 2003	1791 DM2	HbA1c < 7 %	6.9 % vs. 8.4 %	1	78
11. DCCT - 1986	1441 DM1	HbA1c < 6.5 %	7.2 % vs. 9.1 %	1	78
12. SDIS - 1988	102 DM1	-	7.1 % vs. 8.5 %	1	90
13. Ciavarella - 1985	10 DM1	-	9% vs. 11.4 %	2	12
14. Feldt-Rasmussen - 1986	36 DM1	-	7.2 % vs. 8.6 %	1	28

Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression (Review)



Cochrane
Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

CHAPTER

Nepoli, 16-17

Tight glycaemic control compared with non-tight control for preventing DKD and its progression

Patient or population: patients with diabetes

Intervention: tight glycaemic control

Comparison: non-tight glycaemic control

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Confidence of the evi- dence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Non-tight control	Tight control				
Doubling serum creatinine 8.3 years	39 per 1000 3.3 years	33 per 1000 (24.95 to 43.29) NNT: 167	RR 0.84 (0.64 to 1.11)	26,874 (4)	⊕⊕○○ low	Imprecision (-1) Heterogeneity (-1)
ESKD 5.9 years	3 per 1000 5.9 years	2 per 1000 (1.02 to 3.36) NNT: 1000	RR 0.62 (0.34 to 1.12)	23,332 (4)	⊕⊕○○ low	Imprecision (-1) Heterogeneity (-1)
Sudden death 4.6 years	2 per 1000 4.6 years	2 per 1000 (0.52 to 5.14) NNT: 0	RR 0.82 (0.26 to 2.57)	5,913 (4)	⊕○○○ very low	Study limitation (-1) Imprecision (-1) Heterogeneity (-1)
All-cause mortality 5.6 years	16 per 1000 5.6 years	16 per 1000 (13.76-18.08) NNT: 0	RR 0.99 (0.86 to 1.13)	29,094 (9)	⊕⊕○○ moderate	Imprecision (-1)
Cardiovascular mortality 4.4 years	9 per 1000 4.4 years	11 per 1000 (6.57 to 17.28) NNH: 500	RR 1.19 (0.73 to 1.92)	23,673 (6)	⊕⊕○○ low	Imprecision (-1) Heterogeneity (-1)
Non-fatal myocardial infarction 5.6 years	8 per 1000 5.6 years	7 per 1000 (5.36 to 7.92) NNT: 1000	RR 0.82 (0.67 to 0.99)	25,596 (5)	⊕⊕○○ moderate	Study limitation (-1)
Onset microalbuminuria 5.4 years	46 per 1000 5.4 years	39 per 1000 (35.42 to 43.24) NNT: 143	RR 0.85 (0.77 to 0.94)	19,933 (4)	⊕⊕○○ moderate	Heterogeneity (-1)
Progression of microalbuminuria 5.8 years	4 per 1000 5.8 years	2 per 1000 (1.52 to 3.72) NNH: 500	RR 0.59 (0.38 to 0.93)	13,266 (5)	⊕⊕○○ moderate	Heterogeneity (-1)



Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression (Review)

Ruospo M, Saglimbene VM, Palmer SC, De Cosmo S, Pacilli A, Lamacchia O, Cignarelli M, Fioretto P, Vecchio M, Craig JC, Strippoli GFM

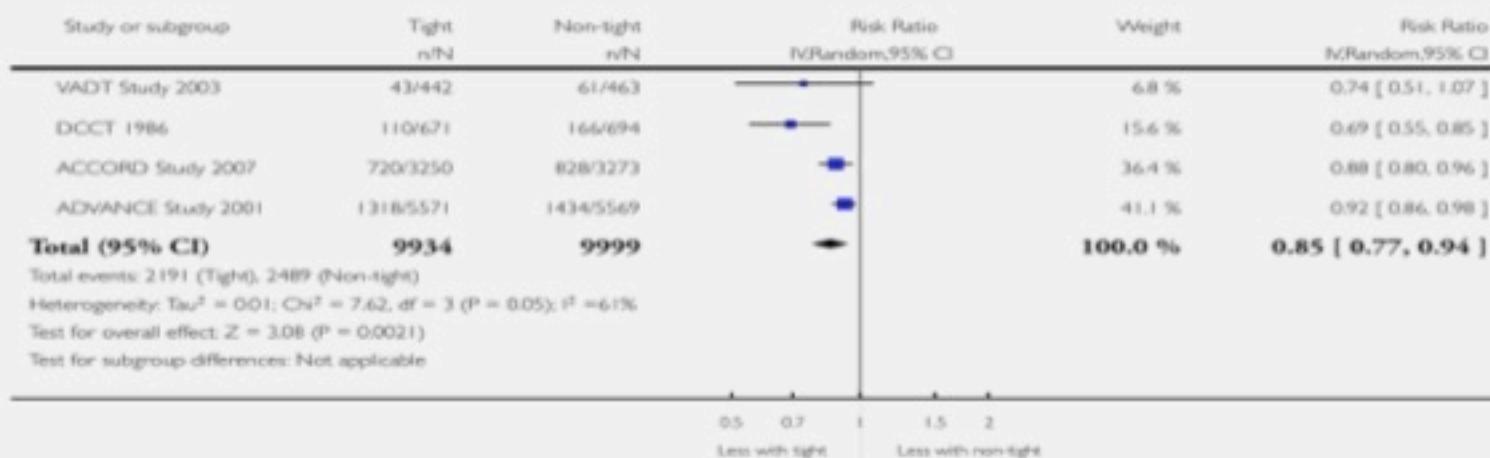
Comparison: Tight versus non-tight glycaemic control
Onset microalbuminuria

Review: Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression

p = 0.0021

Comparison: I Tight versus non-tight glycaemic control

Outcome: 10 Onset microalbuminuria





Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression (Review)

Ruospo M, Saglimbene VM, Palmer SC, De Cosmo S, Pacilli A, Lamacchia O, Cignarelli M, Fioretto P, Vecchio M, Craig JC, Strippoli GFM

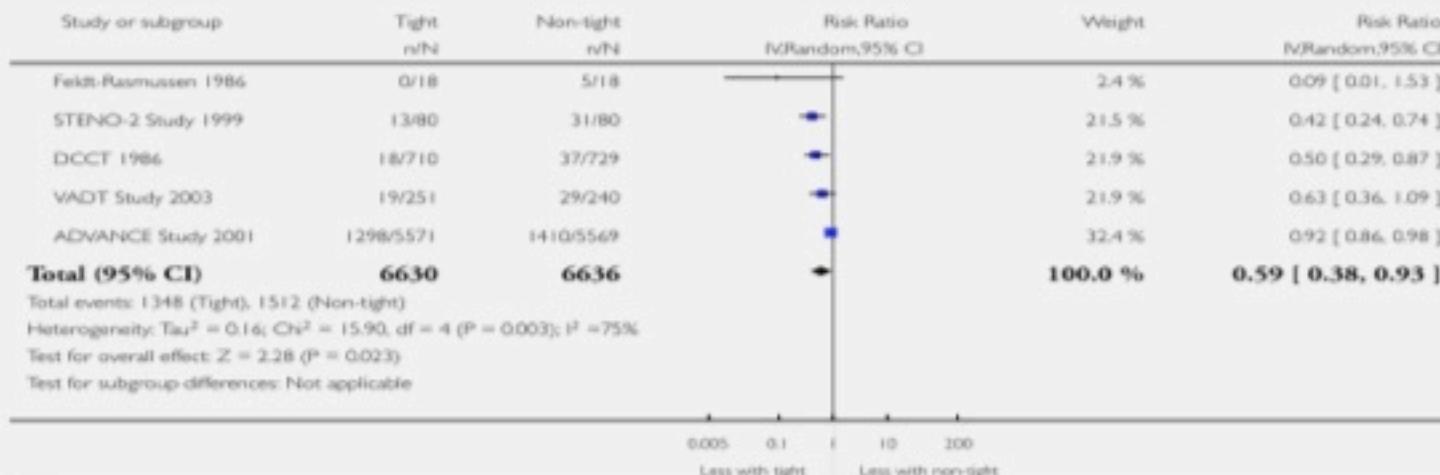
Comparison: Tight versus non-tight glycaemic control Progression of microalbuminuria

Review: Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression

p = 0.023

Comparison: I Tight versus non-tight glycaemic control

Outcome: II Progression of microalbuminuria





Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression (Review)

Ruospo M, Saglimbene VM, Palmer SC, De Cosmo S, Pacilli A, Lamacchia O, Cignarelli M, Fioretto P, Vecchio M, Craig JC, Strippoli GFM

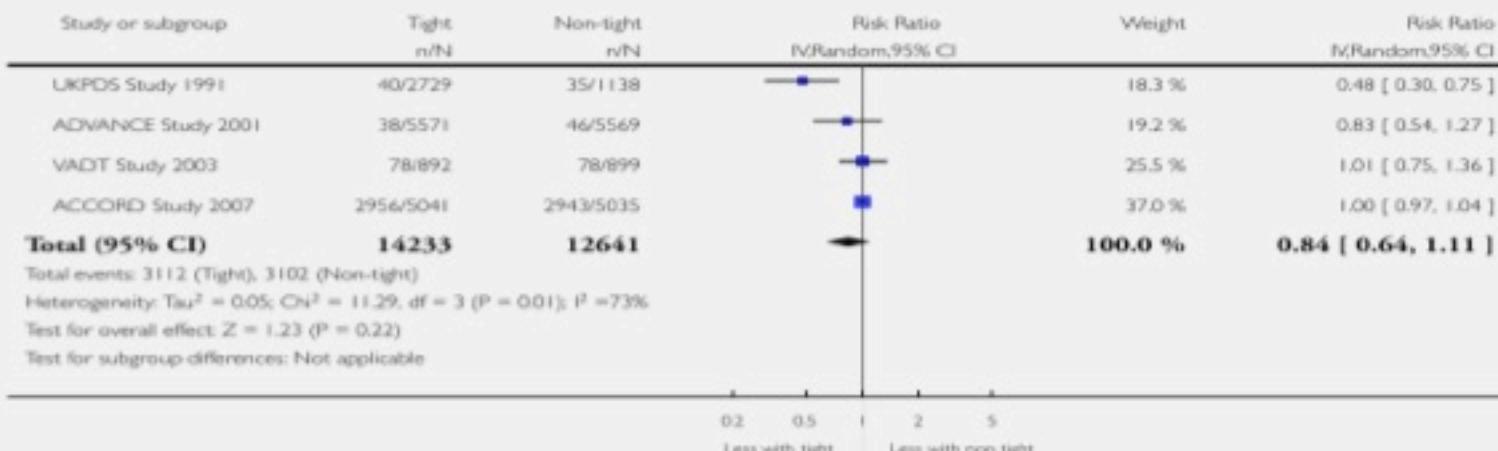
Comparison: Tight versus non-tight glycaemic control Doubling serum creatinine

Review: Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression

Comparison: I Tight versus non-tight glycaemic control

p = 0.22

Outcome: I Doubling serum creatinine





Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression (Review)

Ruospo M, Saglimbene VM, Palmer SC, De Cosmo S, Pacilli A, Lamacchia O, Cignarelli M, Fioretto P, Vecchio M, Craig JC, Strippoli GFM

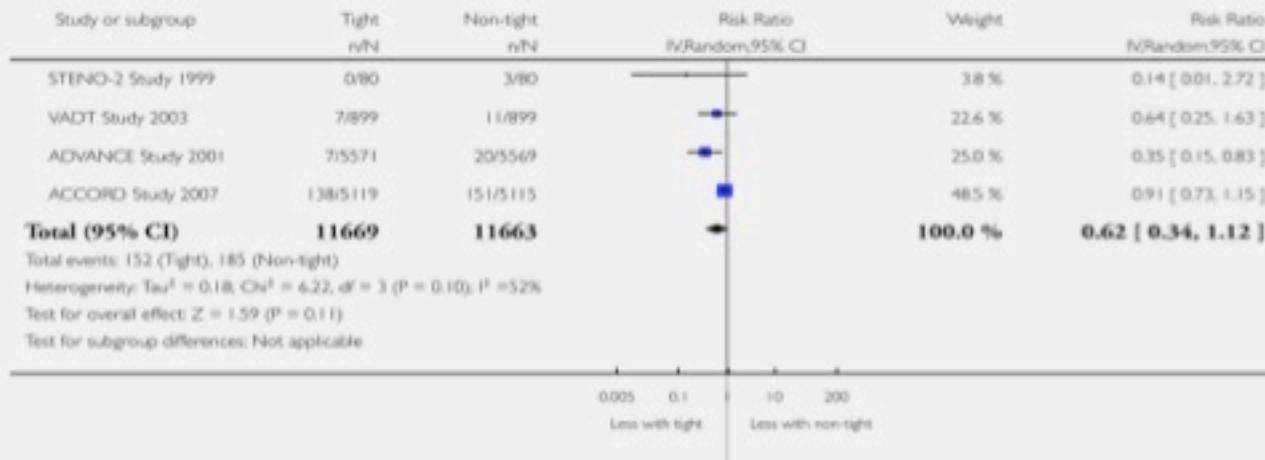
Comparison: Tight versus non-tight glycaemic control Development ESKD

Review: Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression

Comparison: 1 Tight versus non-tight glycaemic control

p = 0.11

Outcome: 2 Development ESKD





Napoli, 16-17 marzo 2018

Real Practice



ITALIAN CHAPTER

Ritenete che la terapia dietetica possa contribuire a migliorare la funzione renale del paziente ?

1. SI
2. NO

Che tipo di dieta consigliare?

1. Ipocalorica ipoglucidica normoproteica
2. Ipocalorica ipoglucidica ipoproteica





Napoli, 16-17 marzo 2018



ITALIAN CHAPTER

Trattamento dietetico: miti e realtà

Giovanni de Pergola

3°AME DIABETES UPDATE
Napoli, 16 marzo 2018



Napoli, 16-17 marzo 2018

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 ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:



TRATTAMENTO DIETETICO: MITI E REALTÀ

Napoli, 16-17 marzo 2018



ITALIAN CHAPTER

Il paziente deve essere educato al concetto che la **efficacia e la durata dell'effetto della terapia farmacologica** dipendono in gran parte dal contributo di una **corretta alimentazione**

La proposta della dieta deve essere associata a un **approccio educativo** da parte di una figura specialistica (dietologo, dietista, nutrizionista, ecc), perché il paziente dovrebbe essere informato delle caratteristiche nutrizionali degli alimenti principali, e **personalizzato**, per rispettare i suoi gusti, abitudini e necessità.

Il comune paziente affetto da DM2, obeso o in sovrappeso, ha bisogno di una **dieta ipocalorica**, finalizzata a indurre un **calo ponderale**, ma anche a correggere l'**iperglycemia**.

La riduzione del peso corporeo porta ad un miglioramento di tutti i fattori di rischio cardiovascolare presenti nei pazienti diabetici.

Una modesta perdita di peso produce un miglioramento del controllo metabolico, una riduzione dell'uso di farmaci ipoglicemizzanti e può essere facilmente mantenuta a lungo termine.



TRATTAMENTO DIETETICO: MITI E REALTÀ

Napoli, 16-17 marzo 2018



ITALIAN CHAPTER

Renal Function Following Three Distinct Weight Loss Dietary Strategies During 2 Years of a Randomized Controlled Trial

Pazienti che presentano microalbuminuria all'inizio dello studio





TRATTAMENTO DIETETICO: MITI E REALTÀ

Napoli, 16-17 marzo 2018



ITALIAN CHAPTER

Weight-loss diets in people with type 2 diabetes and renal disease:
a randomized controlled trial of the effect of different dietary protein
amounts¹⁻⁴

Weight loss improves renal function in individuals with impaired renal function, whereas it normalizes renal function in individuals with hyperfiltration, with no different effects of an MP (moderate protein) compared with a NP (normal-protein) diet.



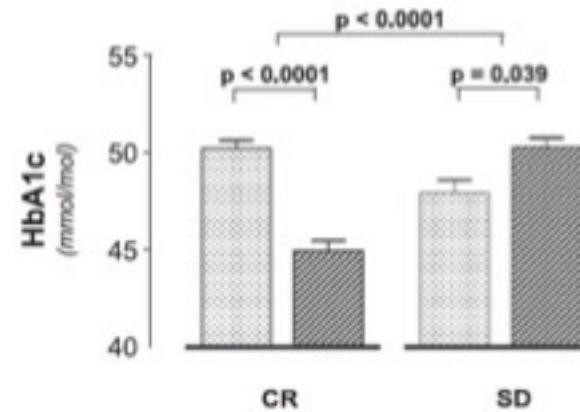
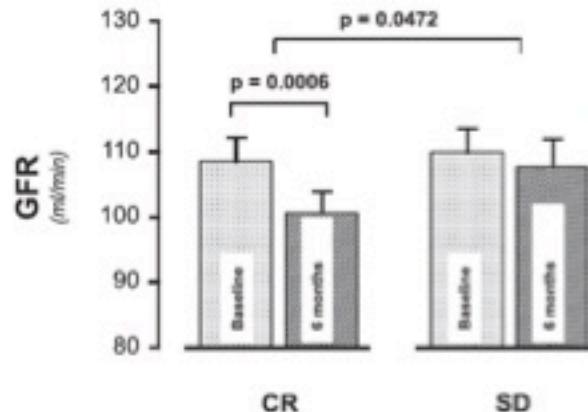
TRATTAMENTO DIETETICO: MITI E REALTÀ

Napoli, 16-17 marzo 2018



ITALIAN CHAPTER

Renal and Systemic Effects of Calorie Restriction in Patients With Type 2 Diabetes With Abdominal Obesity: A Randomized Controlled Trial





TRATTAMENTO DIETETICO: MITI E REALTÀ

Napoli, 16-17 marzo 2018



ITALIAN CHAPTER

Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies

SUMMARY DEGLI STUDI OSSERVAZIONALI E DI INTERVENTO PER IL MANAGEMENT DEL DIABETE

Moderately low
carbohydrate
diet

Carbohydrate restrictions improved glycaemic control and blood lipids and led to greater weight loss compared to conventional control diets⁵²



TRATTAMENTO DIETETICO: MITI E REALTÀ

Napoli, 16-17 marzo 2018



ITALIAN CHAPTER

LE PROTEINE DELLA DIETA NEL DIABETE

Il contenuto proteico raccomandato nella dieta nel paziente diabetico senza nefropatia conclamata è simile a quelle della popolazione generale.

TIPO DIETA	RACCOMANDAZIONI EASD 2004/ STANDARD AMD SID 2014
Restrizione calorica	Sì, in base all'IMC
Macronutrienti	
Carboidrati	45-60% calorie totali
Lipidi	25-35% calorie totali
Proteine	10-20% calorie totali
Qualità	
Carboidrati	Incremento dell'apporto di fibre; promozione di cereali integrali, legumi, frutta e verdura
Proteine	Adeguata ripartizione delle proteine di origine vegetale e animale
Lipidi	Promozione di acidi grassi insaturi (soprattutto MUFA), sostituzione degli acidi SFA con i MUFA; promozione degli acidi grassi O-3 e riduzione di quelli trans
Micronutrienti	Nessuna indicazione (assenza di rischio per la varietà di alimenti consigliati)



TRATTAMENTO DIETETICO: MITI E REALTÀ

Napoli, 16-17 marzo 2018



LE PROTEINE DELLA DIETA NEL DIABETE

La neoglucogenesi da amminoacidi (in particolare alanina) è più attiva nel paziente diabetico e, pertanto, l'apporto proteico non deve essere basso.

- Lo scompenso della malattia diabetica favorisce il catabolismo proteico e, pertanto, non è sbagliato nel paziente diabetico scompensato assumere un quantitativo di proteine leggermente superiore a quello comunemente consigliato nei soggetti non diabetici

Diabetes Care, 26 (Suppl. 1): S51-S61, 2003

- D'altra parte, al fine di prevenire la nefropatia diabetica e l'ipertensione, si raccomanda di evitare che l'introito di proteine sia superiore al 20% delle calorie totali.



Napoli, 16-17 marzo 2018

TRATTAMENTO DIETETICO: MITI E REALTÀ



ITALIAN CHAPTER

Big Breakfast Rich in Protein and Fat Improves Glycemic Control in Type 2 Diabetics

Rabinovitz HR et al, *Obesity*, 22: E46-E54, 2014

Low-carbohydrate/high-protein diet improves diastolic cardiac function and the metabolic syndrome in overweight-obese patients with type 2 diabetes

Von Bibra et al, *IJS Metabolic & Endocrine*, 2: 11-18, 2014

Comerford KB e Pasin G, *Nutrients*, 8: 446, 2016

Review

Emerging Evidence for the Importance of Dietary Protein Source on Glucoregulatory Markers and Type 2 Diabetes: Different Effects of Dairy, Meat, Fish, Egg, and Plant Protein Foods

Soy Protein Intake, Cardiorenal Indices, and C-Reactive Protein in Type 2 Diabetes With Nephropathy

A longitudinal randomized clinical trial

Azadbakht et al, *Diabetes Care*, 31: 648-654, 2008



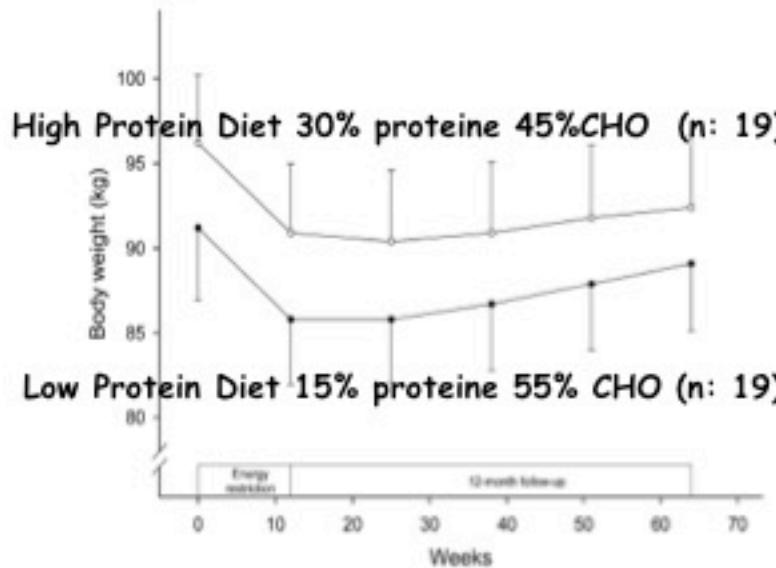
TRATTAMENTO DIETETICO: MITI E REALTÀ

Napoli, 16-17 marzo 2018



ITALIAN CHAPTER

Long-term effects of advice to consume a high-protein, low-fat diet, rather than a conventional weight-loss diet, in obese adults with Type 2 diabetes: one-year follow-up of a randomised trial



I soggetti della HPD hanno perso 3.7 ± 1.0 Kg
e quelli della LPD 2.2 ± 1.1 Kg



Napoli, 16-17 marzo 2018

TRATTAMENTO DIETETICO: MITI E REALTÀ



ITALIAN CHAPTER

RACCOMANDAZIONI

LE PROTEINE DELLA DIETA NEL DIABETE

Se un elevato apporto proteico può favorire o accelerare la nefropatia, la quantità di 0.8 g/kg di peso corporeo al giorno è l'apporto proteico minimo raccomandato per la popolazione generale: al di sotto di tale livello, vi è il rischio di malnutrizione

Un introito proteico effettivo tra gli 0.8 e i 1.0 g/kg è consigliato nei pazienti diabetici con grado iniziale di nefropatia, mentre in pazienti con nefropatia conclamata è indicato un introito proteico non superiore a 0.8 g/kg al dì.

(**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

Nel Diabete Mellito tipo 1 con nefropatia conclamata, le proteine dovrebbero essere assunte nella quantità di 0.8 g/kg di peso al dì, cioè al limite inferiore del valore normale raccomandato.

(**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)

Una riduzione dell'apporto proteico fino a 0.6 g/kg di peso al dì può essere consigliato in pazienti nei quali vi è una progressione nel decremento della velocità di filtrazione glomerulare (VFG) nonostante l'ottimizzazione del controllo metabolico e della pressione arteriosa e l'uso di ACE inibitori e di ARB.

(**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)



TRATTAMENTO DIETETICO: MITI E REALTÀ

Napoli, 16-17 marzo 2018



ITALIAN CHAPTER

Protein Diet Restriction Slows Chronic Kidney Disease Progression in Non-Diabetic and in Type 1 Diabetic Patients, but Not in Type 2 Diabetic Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Using Glomerular Filtration Rate as a Surrogate

Conclusion

Our comparative analysis shows that the restriction of protein in diet slows the chronic kidney disease progression in the non-diabetic group and the type 1 diabetic group of CKD significantly. In contrast, there is no benefit of restricting protein in diet in the type 2 diabetics with CKD.

The studies included differed in the number of subjects, percentage of type 2 diabetics, and level of compliance to the intervention. These factors explained the discrepancies in the individual results.

Rughooputh MS et al, *Plos One*, 2015



Napoli, 16-17 marzo 2018

TRATTAMENTO DIETETICO: MITI E REALTÀ



ITALIAN CHAPTER

APPORTO DI FOSFORO E NEFROPATIA DIABETICA

Le linee guida italiane raccomandano una **riduzione dell'apporto di fosforo** (5000-1000 mg/die) se il filtrato glomerulare (*glomerular filtration rate, GFR*) è < 70 ml/min.

Vi è una lieve contraddizione perché, allo stesso tempo, sono consigliate preferibilmente le proteine vegetali (legumi) e quelle del pesce, il cui consumo rende problematica la restrizione di fosforo.

**Polyunsaturated Fatty Acid Consumption
May Play a Role in the Onset and
Regression of Microalbuminuria in Well-
Controlled Type 1 and Type 2 Diabetic
People**

A 7-year, prospective, population-based, observational multicenter study

Il consumo di acidi grassi polinsaturi facilita la regressione della microalbuminuria

Diabetes Care, 81: 1351-8, 2004



TRATTAMENTO DIETETICO: MITI E REALTÀ

Napoli, 16-17 marzo 2018



ITALIAN CHAPTER

Diet and Diabetic Kidney Disease: Plant Versus Animal Protein

The focus in the area of diet impact on DKD progression is shifting from ideal protein quantity to the type of protein consumed.

It appears that dietary patterns with more plant-based foods and fewer processed food items, such as the DASH and Mediterranean diets, would slow progression of DKD.

Diabetes is associated with an increased endogenous AGE burden. Diets restricted in AGEs need to be studied in interventional trials in DKD to determine if the decreasing inflammation and favorable changes in glycemic or lipid control translate to a slowing of DKD progression.



Napoli, 16-17 marzo 2018

REAL PRACTICE Qualche anno dopo..



ITALIAN CHAPTER

Nel corso del follow-up intrapresa terapia con metformina, HbA1c a target.

Poi scarsi controlli diabetologici

**A 5 anni dalla diagnosi: dispnea ingravescente, per cui effettua accertamenti cardiologici
con successivo PTCA + stent coronarico**

Torna a controllo diabetologico

terapia:

metformina 500 mg x 3, atorvastatina 40 mg, ASA, irbesartan 300 mg, amlodipina 10 mg



Napoli, 16-17 marzo 2018

Qualche anno dopo..



ITALIAN CHAPTER

Esame obiettivo

Peso 88 kg, altezza 175 cm, BMI 28.7

CV 105 cm, PA 130/80

Ob cardiaca e toracica ndp.

Esami ematochimici

Glicemia a digiuno 190 mg/dl

HbA1c 8.5 %

Colesterolemia totale 164 mg/dl, HDL 54 mg/dl, trigliceridi 100 mg/dl

(colesterolo LDL calcolato 90 mg/dl)

Creatinina 1.5 mg/dl, clearance CKD-EPI 46 ml/min per 1.73m²

Elettroliti nella norma

Esame urine: proteine +, glicosuria +. Microalbuminuria 83 µg/min

Esami strumentali:

FO: RD background, invariato.



Napoli, 16-17 marzo 2018

Real Practice



ITALIAN CHAPTER

Quale target di compenso glicemico?

1. HbA1c < 8%
2. HbA1c < 7%
3. HbA1c < 6.5%

Sospendiamo la metformina?

1. Sì
2. No

Quale terapia?

1. Insulina
2. Inibitori DPP-4
3. Analoghi GLP-1
4. SGLT-2 inibitori
5. Pioglitazone



Napoli, 16-17 marzo 2018



ITALIAN CHAPTER

'Target glicemici e terapia euglicemizzante nella nefropatia diabetica'

Obiettivi glicemici

Alessandra Sforza
UO Endocrinologia
AUSL di Bologna



Napoli, 16-17 marzo 2018

Il nostro paziente ... qualche anno dopo



- Diabete tipo 2 in scarso controllo metabolico
- Ipertensione arteriosa in trattamento
- Ipercolesterolemia in trattamento
- **staging CKD 3A/A2 - stabile**
- **complicanza CV**

sono aumentate le complicanze del paziente e il suo rischio ipoglicemico, ma la nefropatia è stabile

come ci orientano le linee guida?

GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	Persistent albuminuria categories Description and range		
	A1	A2	A3
G1 Normal or high	Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
G2 Mildly decreased	<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
G3a Mildly to moderately decreased			
G3b Moderately to severely decreased			
G4 Severely decreased			
G5 Kidney failure			



Napoli, 16-17 marzo 2018

Quando il paziente si complica



ITALIAN CHAPTER

AACE/ACE Diabetes Guidelines - 2015

Intensive glucose control has **not been shown to diminish the progression of diabetic nephropathy or cardiovascular mortality in patients with advanced CKD**, but these patients have an increased risk of hypoglycemia, **so glycemic targets and therapies may need to be modified as diabetic nephropathy progresses**

AMD-SID - Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016

obiettivi glicemici meno stringenti ($\text{HbA } 1c \leq 64 \text{ mmol/mol} [\leq 8.0\%]$) ... in pazienti **con diabete di lunga durata (> 10 anni) ... con precedenti di malattie cardiovascolari o una lunga storia di inadeguato compenso glicemico o fragili per età e/o comorbilità ... soprattutto se la terapia consta di farmaci che causano ipoglicemia**

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)



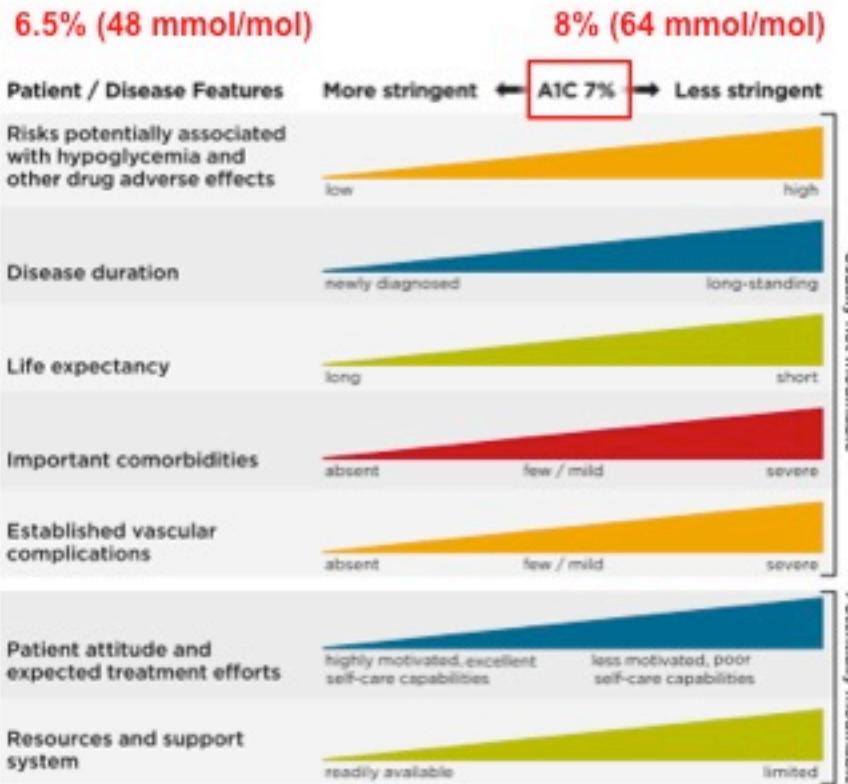
Napoli, 16-17 marzo 2018

Quando il paziente si complica



ADA - Standards of Medical Care in Diabetes - 2018

less stringent A1C goals (such as <8% [64 mmol/mol]) may be appropriate for patients with a history of severe hypoglycemia, limited life expectancy, advanced microvascular or macrovascular complications, extensive comorbid conditions, or long-standing diabetes in whom the goal is difficult to achieve despite diabetes self-management education, appropriate glucose monitoring, and effective doses of multiple glucose-lowering agents including insulin. 8





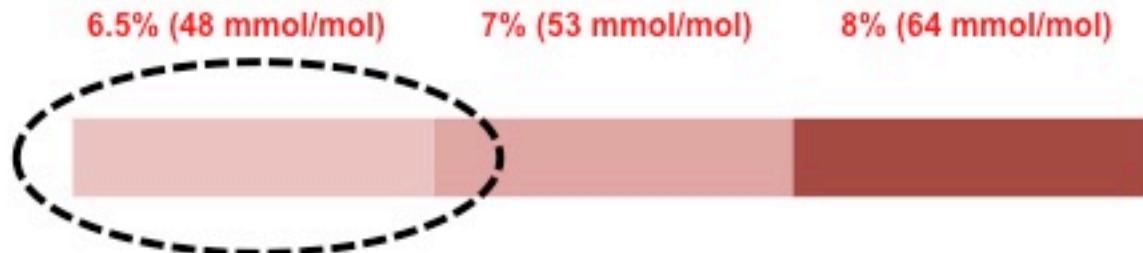
Napoli, 16-17 marzo 2018

Il nostro paziente



ITALIAN CHAPTER

Quale target di compenso glicemico ?



se ottenuto con farmaci a basso-nullo rischio ipoglicemico



Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression (Review)

Ruospo M, Saglimbene VM, Palmer SC, De Cosmo S, Pacilli A, Lamacchia O, Cignarelli M, Fioretto P, Vecchio M, Craig JC, Strippoli GFM

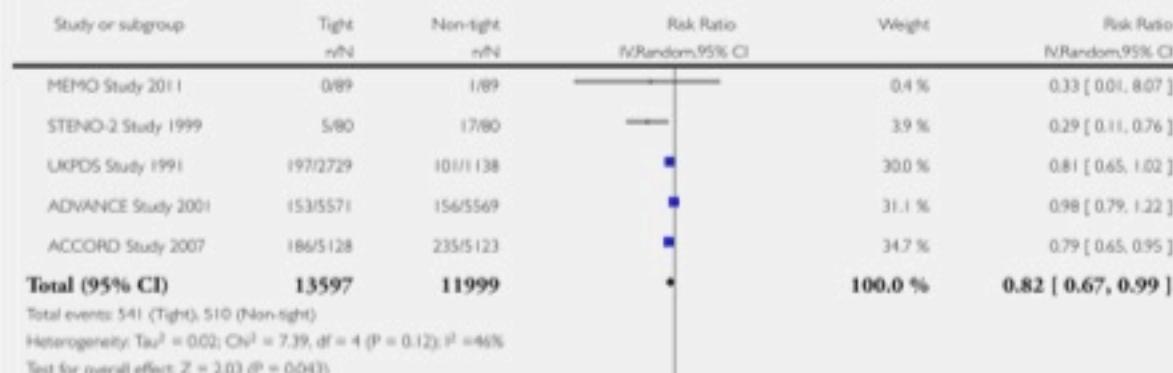
Comparison: Tight versus non-tight glycaemic control
Non-fatal myocardial infarction

Review: Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression

Comparison: I Tight versus non-tight glycaemic control

p = 0.043

Outcome: 8 Non-fatal myocardial infarction





Napoli, 16-17 marzo 2018

3°AME DIABETES UPDATE



ITALIAN CHAPTER

Funzione renale e farmaci euglicemizzanti

Alessandra Fusco
Diabetologia
ASL AV



Napoli, 16-17 marzo 2018

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 ho non ho avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario: Lilly, Takeda, Boehringer Ingelheim.



Napoli, 16-17 marzo 2018

OUTLINE



ITALIAN CHAPTER

- Uso dei farmaci anti-diabetici nell'IRC
- Effetto dei farmaci anti-diabetici sulla funzione renale
(NEFRO-PROTEZIONE?)



Napoli, 16-17 marzo 2018

METFORMINA NELL'IRC



14 Ottobre 2016
EMA/603690/2016



Uso della metformina nel trattamento del diabete ora esteso ai pazienti con funzionalità renale moderatamente ridotta

AACE/ACE Consensus Statement

Metformin can be used in patients with stable eGFR >30 mL/min/1.73 m²; however, it should not be started in patients with an eGFR below 45 mL/ min/1.73 m².

Reduction in total daily dose is prudent in patients with eGFR between 30 to 45 mL/min/1.73 m², and due to risk of lactic acidosis, it should not be used in patients with eGFR <30 mL/min/1.73 m²

Nei pazienti con IRC ed in terapia con metformina è raccomandato il monitoraggio della funzionalità renale ogni 3-6 mesi



USO DEI FARMACI ANTI-DIABETICI NELL'IRC



Napoli, 16-17 marzo 2018

ITALIAN CHAPTER

Therapy	Licensed dose	eGFR (mL/min/1.73 m ²) (associated stage)				
		60–89 (stage 2)	45–59 (stage 3a)	30–44 (stage 3b)	15–29 (stage 4)	<15 (stage 5)
Glipizide ²²	2.5–20 mg daily	—	—	—	×	NS
Glibenclamide ^{23a}	2.5–15 mg daily	—	—	—	×	NS
Gliclazide ^{21a}	40–320 mg daily	—	—	—	×	NS
Glimepiride ^{25b}	1–6 mg daily	—	—	—	×	NS
Repaglinide ²⁶	0.5–16 mg daily	✓	✓	— ^c	—	—
Pioglitazone ²⁰	15–45 mg od	✓	✓	✓	✓	✓ ^d
Acarbose ^{24a}	50 mg tid	✓	✓	✓	× ^e	×
NPH Insulin ^{27j}	According to the requirement of the patient	—	—	—	—	—
Insulin glargine ^{28c}	According to the requirement of the patient	—	—	—	—	—
Insulin detemir ^{29c}	According to the requirement of the patient	—	—	—	—	—
Insulin degludec ^{30c}	According to the requirement of the patient	—	—	—	—	—
Insulin lispro ^{21b}	According to the requirement of the patient	—	—	—	—	—
Insulin glulisine ^{22b}	According to the requirement of the patient	—	—	—	—	—
Insulin aspart ^{33h}	According to the requirement of the patient	—	—	—	—	—

- ✓ Nessun aggiustamento della dose.
- Considera riduzione della dose.
- ✗ Controindicato.



USO DEI FARMACI ANTIDIABETICI NELL'IRC



Napoli, 16-17 marzo 2018

ITALIAN CHAPTER

Drug class	eGFR (mL/min/1.73 m ²) (associated stage)						
	Therapy	Licensed dose	60–89 (stage 2)	45–59 (stage 3a)	30–44 (stage 3b)	15–29 (stage 4)	<15 (stage 5)
DPP-IV Inhibitors	Sitagliptin ⁵⁶	25–100 mg daily	✓	✓ ^a	—	—	—
	Vildagliptin ⁵⁷	50–100 mg daily	✓	✓ ^a	—	—	—
	Saxagliptin ⁵⁸	2.5–5 mg daily	✓	—	—	—	✗ ^b
	Linagliptin ⁵⁹	5 mg daily	✓	✓	✓	✓	✓
	Alogliptin ⁶⁰	6.25–25 mg daily	✓	— ^c	—	—	—
GLP-IRAs	Exenatide bid ⁶¹	5–10 µg sc injection bid	✓	✓ ^a	—	✗	✗
	Exenatide ow ⁶²	2 mg sc injection ow	✓	✓ ^a	✗	✗	✗
	Lixisenatide ⁶³	10–20 µg sc injection od	✓	✓ ^a	—	✗	✗
	Liraglutide ⁶⁴	0.6–1.8 mg sc injection od	✓	✓	✓	✓	✗
	Albiglutide ⁶⁵	30–50 mg sc injection ow	✓	✓	✓	✗	✗
SGLT-2 inhibitors	Dulaglutide ⁶⁶	0.75–1.5 mg sc injection ow	✓	✓	✓	✗	✗
	Dapagliflozin ⁶⁷	5–10 mg od	✓	✗	✗	✗	✗
	Canagliflozin ⁶⁸	100–300 mg od	✓	— ^c	✗	✗	✗
	Empagliflozin ⁶⁹	10–25 mg od	✓	— ^c	✗	✗	✗

- ✓ Nessun aggiustamento della dose.
- Considera riduzione della dose.
- ✗ Controindicato.



SULFANILUREE E IRC

Napoli, 16-17 marzo 2018



Il rischio di ipoglicemie è aumentato in tutti i pazienti con IRC trattati con sulfaniluree, qualunque sia il farmaco utilizzato. Questo rischio è più elevato nei pazienti con eGFR <30 ml/min e negli utilizzatori di glibenclamide. Anche la gliclazide, sulfanilurea considerata di prima scelta in molte linee guida, si associa ad un aumento significativo del rischio di ipoglicemie rispetto alla metformina.

Table 4 | Risk of hypoglycaemia in current users of sulphonylureas only compared with current users of metformin only; current sulphonylurea only users stratified by type of sulphonylurea

NIAA use	Risk of hypoglycaemia				Adjusted hazard ratio (95% CI)*	Fully adjusted hazard ratio (95% CI)†
	No of events	Person years	Incident rate	Reference		
Current metformin only use	836	205 351	4.1	Reference	Reference	Reference
Current sulphonylurea only use	457	33 829	13.5	3.30 (2.94 to 3.69)	2.50 (2.23 to 2.82)	
Sulphonylureas with active metabolites:	50	3241	15.4	3.60 (2.70 to 4.78)	2.91 (2.18 to 3.87)	
Glinipride	28	2629	10.7	2.46 (1.69 to 3.55)	1.97 (1.35 to 2.87)	
Glibenclamide	22	610	36.1	8.76 (5.73 to 13.39)	7.48 (4.89 to 11.44)	
Sulphonylurea with inactive metabolites:	406	29 141	13.9	3.26 (2.90 to 3.67)	2.46 (2.18 to 2.78)	
Glipizide	14	1273	11.0	2.61 (1.54 to 4.43)	2.11 (1.24 to 3.58)	
Tolbutamide	<6	410	7.3	1.75 (0.56 to 5.42)	1.24 (0.40 to 3.87)	
Gliclazide	389	27 473	14.2	3.32 (2.94 to 3.74)	2.50 (2.21 to 2.87)	
Combination of metabolites	<6	64	15.7	3.75 (0.53 to 26.68)	2.65 (0.37 to 18.86)	

NIAA—non-insulin antidiabetic agent.

Results are corrected for all other possible combinations of NIAA use (see table 2). Current use—in previous 90 days from start of a 90 day interval.

*Adjusted for age and sex.

†Adjusted for age, sex, body mass index, alcohol use, smoking status, cardiovascular disease, chronic heart failure, and use of loop diuretics.



TERAPIA INSULINICA NELL'IRC

Napoli, 16-17 marzo 2018



ITALIAN CHAPTER

- Nell'insufficienza renale si verifica spesso un marcato calo del fabbisogno insulinico, perché a differenza dell'insulina endogena, degradata dal fegato, l'insulina esogena è principalmente eliminata a livello renale. Quindi, riducendosi il filtrato glomerulare, la clearance dell'insulina si riduce, aumenta l'emivita dell'insulina e **si riduce il fabbisogno insulinico**.

Come regola si suggerisce una riduzione del dosaggio insulinico rispetto a quello usuale:

- del 25% in presenza di VFG tra 60 e 30 mL/min;
- del 50% in presenza di VFG < 30 mL/min;
- il fabbisogno d'insulina si può ridurre ulteriormente dopo l'inizio della terapia emodialitica, poiché questa riduce l'insulino-resistenza associata alla condizione uremica



Napoli, 16-17 marzo 2018

DPP-4 inibitori e outcome renale



Il trattamento con DPP-4i è in grado di ridurre l'escrezione urinaria di albumina, ma senza effetti sul rischio di raddoppio della creatininemia, dialisi o morte

Effect of Sitagliptin on Kidney Function and Respective Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: Outcomes From TECOS

Diabetes Care 2016;39(10):1800-1806 | DOI: 10.2337/dc16-1404

ORIGINAL ARTICLE

Linagliptin and its effects on hyperglycaemia and albuminuria in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction: the randomized MARLINA-T2D trial

For-Henrik Groop MD DMSc^{1,2*} | Mark E. Cooper MBBS, PhD² | Marie Pekkola MHSIIS PhD³ | Hermann Haerter MD, PhD^{4,5,6,7} | Koen Koningskiel MII, PhD^{8,9} | Mawkenza Umarra MD, PhD¹⁰ | Graham Schembri MD¹¹ | Birman Shaheen MD¹² | Robert C. Stanton MD¹³ | Robert Taio MD¹⁴ | Jussika Cescutti MS¹⁵ | Maud Cordeil MS¹⁶ | Thomas Märdökk MD¹⁷ | Audrey Keita Weier PhD¹⁸ | Sandra Thiemann PhD¹⁹ | Maximilian von Eyben MD²⁰

Effect of Saxagliptin on Renal Outcomes in the SAVOR-TIMI 53 Trial

Diabetes Care 2017;40(6):793 | DOI: 10.2337/dc16-2521

ORIGINAL ARTICLE

Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes

William R. White, M.D., Christopher P. Cannon, M.D., Steven R. Heller, M.D., Steven E. Nissen, M.D., Richard M. Bergstrand, M.D., George L. Bakris, M.D., Alfonso T. Roque, M.D., Penny R. Drazis, M.D., A. Cyrus R. Mehta, Ph.D., Bruce A. Kaplan, M.D., Craig Wihl, Ph.D., William G. Cutlip, M.D., and Eric Zeman, M.D., Ph.D., for the EXAMIN Investigators

WILEY

ORIGINAL ARTICLE

Linagliptin and its effects on hyperglycaemia and albuminuria in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction: the randomized MARLINA-T2D trial

For-Henrik Groop MD DMSc^{1,2*} | Mark E. Cooper MBBS, PhD² | Marie Pekkola MHSIIS PhD³ | Hermann Haerter MD, PhD^{4,5,6,7} | Koen Koningskiel MII, PhD^{8,9} | Mawkenza Umarra MD, PhD¹⁰ | Graham Schembri MD¹¹ | Birman Shaheen MD¹² | Robert C. Stanton MD¹³ | Robert Taio MD¹⁴ | Jussika Cescutti MS¹⁵ | Maud Cordeil MS¹⁶ | Thomas Märdökk MD¹⁷ | Audrey Keita Weier PhD¹⁸ | Sandra Thiemann PhD¹⁹ | Maximilian von Eyben MD²⁰

ORIGINAL ARTICLE

Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes

William R. White, M.D., Christopher P. Cannon, M.D., Steven R. Heller, M.D., Steven E. Nissen, M.D., Richard M. Bergstrand, M.D., George L. Bakris, M.D., Alfonso T. Roque, M.D., Penny R. Drazis, M.D., A. Cyrus R. Mehta, Ph.D., Bruce A. Kaplan, M.D., Craig Wihl, Ph.D., William G. Cutlip, M.D., and Eric Zeman, M.D., Ph.D., for the EXAMIN Investigators



Napoli, 16-17 marzo 2018

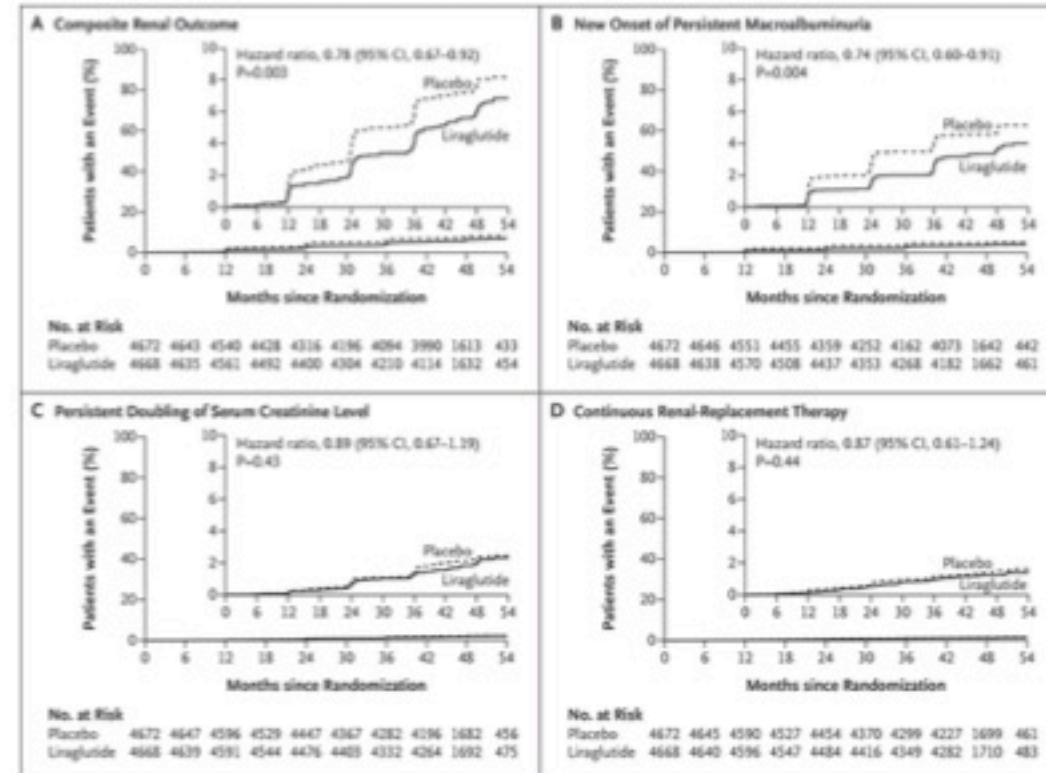
GLP-1 RAs e outcome renale



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Nello studio LEADER, il trattamento con liraglutide ha determinato una riduzione del 22% dell'end-point renale composito in soggetti con DMT2 ad elevato rischio cardiovascolare. Questo risultato è stato determinato principalmente da una riduzione del 26% nell'incidenza di macroalbuminuria nel gruppo liraglutide rispetto al gruppo placebo, in assenza di differenze nel rischio di raddoppio del livelli di creatininemia e nell'incidenza di ESRD.

Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes





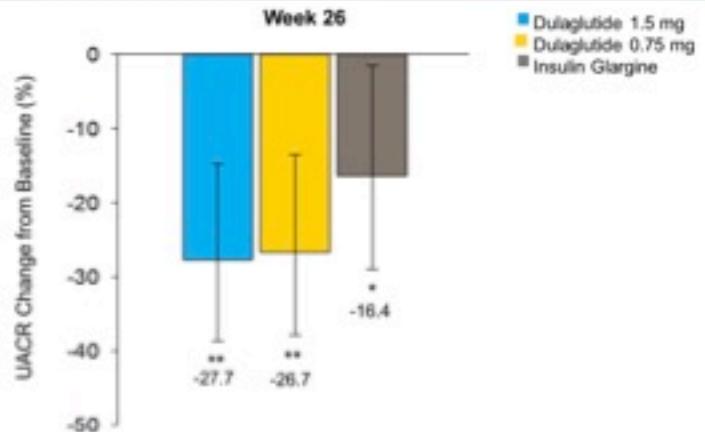
GLP-1 RAs e outcome renale

Napoli, 16-17 marzo 2018

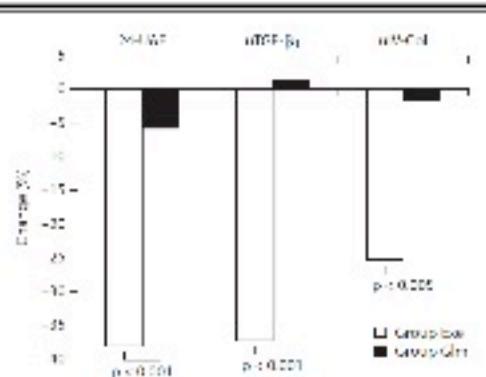


ITALIAN CHAPTER

In pazienti con DMT2 e IRC stadio 3-4, il trattamento con dulaglutide + insulina lispro produce una riduzione della albuminuria maggiore rispetto al trattamento glargina + insulina lispro («AWARD 7» EASD 2017)



In un piccolo studio su 31 pazienti con DMT2 e microalbuminuria, la terapia con exenatide per 16 settimane ha prodotto una riduzione del 38% dell'escrezione urinaria di albumina, TGF1 beta e collagene tipo IV rispetto alla glimepiride (Zhang H et al Kidney Blood Press Res 2012; 35: 483-8)





Espressione del GLP1-R a livello renale

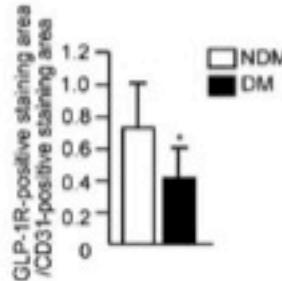
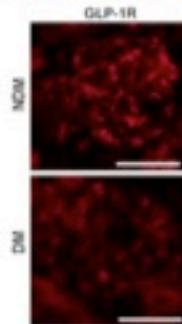
Napoli, 16-17 marzo 2018



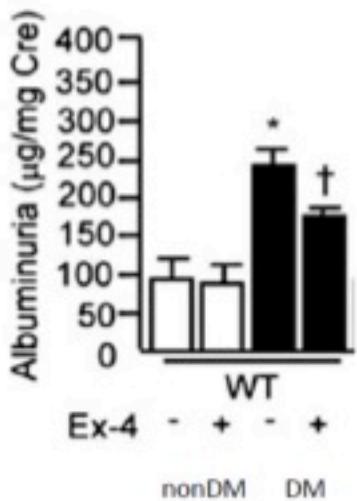
ITALIAN CHAPTER

The GLP-1 Receptor is Present in the Kidney and decreases albuminuria in diabetic mice.

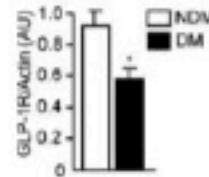
Immunostaining



Effect of a GLP-1R agonist on albuminuria



Western blot





Napoli, 16-17 marzo 2018

SGLT-2 inibitori e outcome renale



ITALIAN CHAPTER

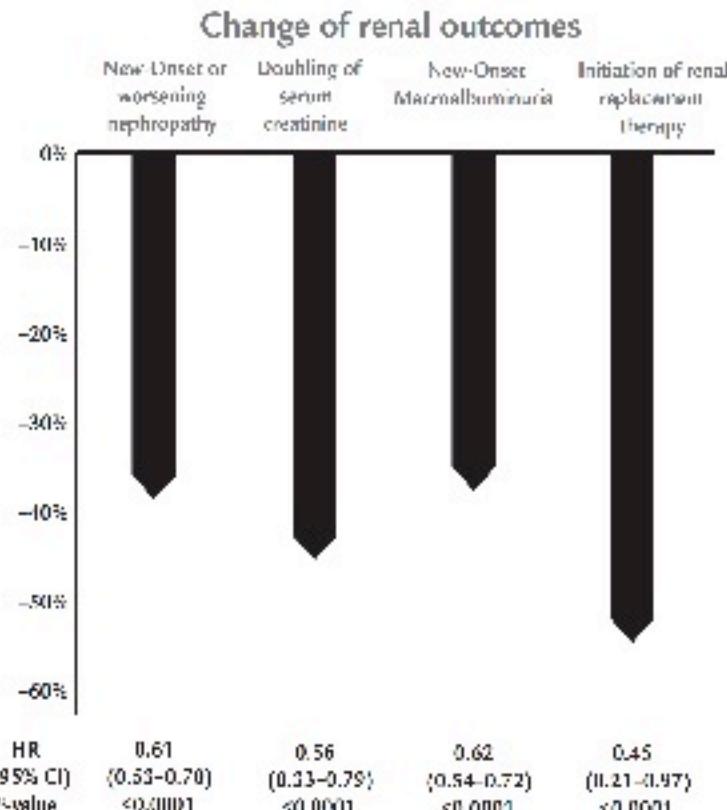
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes

Christoph Wanner, M.D., Steve P. Inzucchi, M.D., John M. Laffel, M.D.,
 David Ekelund, M.D., Maximilian von Eybenhoff, M.D.,
 Mikaela Mattsson, Drs., Birnbaum, Odd Elkjaer, M.D., Ph.D.,
 Hans J. Weeke, M.D., BBC C. Rossell, M.D., and Renssen Z. Veenstra, M.D.
 For the EMPA-REG OUTCOME Investigators*

Outcomes renali nei pazienti trattati
 con empagliflozin rispetto al placebo
 nello studio EMPA-REG





SGLT-2 inibitori e outcome renale

Napoli, 16-17 marzo 2018



THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes

Bruce Neal, M.B., Ch.B., Ph.D.; Vlado Perkovic, M.B., B.S., Ph.D.; Kenneth W. Mahaffey, M.D.; Dick de Zeeuw, M.D., Ph.D.; Greg Furukawa, M.D.; Ngazi Frandu, M.D., Ph.D.; Wayne Shaw, D.S.L.; Gordon Law, Ph.D.; Mehul Desai, M.D.; and David R. Matthews, D.Phil., B.M., B.Ch., for the CANVAS Program Collaborative Group*

Received Dec. 17, 2014; accepted Feb. 20, 2015.
doi:10.1056/NEJMoa1408162



Effects of the sodium–glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and Stages 3b–4 chronic kidney disease

Chin C.J., Debbas¹, David C. Wheeler^{2,3}, David Gamiel², Roger V. Stefanou⁴, Valerie Combe⁵ and Hadi H. Ehsanipour⁶

*Department of Clinical Pharmacology and Pharmacogenomics, University of Cologne, Cologne, University Medical Center Cologne, Germany;
†Department of Nephrology, University College London, London, U.K.; Department of Medicine, Division of Endocrinology, Saint Louis University, St. Louis, Missouri;
Global Diabetes Development, AstraZeneca, Cambridge, U.K.; and Department of Endocrinology and Laboratory Medicine, Regis University Hospital, Tel Aviv, Israel.

Nello studio CANVAS, è stato documentato un beneficio di canagliflozin riguardo alla progressione di albuminuria (HR 0.73, IC95% 0.67-0.79) e dell'outcome composito (riduzione eGFR, terapia renale sostitutiva o morte renale da tutte le cause) (HR 0.60, IC95% 0.47-0.77)

L'analisi degli studi di fase III documenta che, in pazienti con DMT2 e nefropatia stadio 3b-4, dapagliflozin riduce l'albuminuria.



Napoli, 16-17 marzo 2018



ITALIAN CHAPTER

AACE/ACE Consensus Statement 2018 EXECUTIVE SUMMARY

Possibili benefici renali di Liraglutide e di Empagliflozin,
inibitori di DPP4 efficaci nel ridurre l'albuminuria



Box 5 - Empagliflozin, canagliflozin e liraglutide oltre a benefici cardiovascolari, hanno determinato, indipendentemente dagli effetti sulla glicemia, importanti benefici renali. In virtù di ciò, quanto meno in soggetti con pregressa malattia cardiovascolare, empagliflozin canagliflozin o liraglutide dovrebbero essere considerate utili nella nefroprotezione. È verosimile che l'effetto nefroprotettivo sia comune a tutte le molecole della classe degli inibitori di SGLT-2 e che i benefici di liraglutide siano condivisi anche da altri agonisti del recettore di GLP-1 ma ciò deve essere ancora verificato con studi clinici di outcome renale attualmente in corso.



Napoli, 16-17 marzo 2018



ITALIAN CHAPTER

Take Home Message

3°AME DIABETES UPDATE
Napoli, 16 marzo 2018