

Linea guida di pratica
clinica sulla gestione di
pazienti con diabete e
malattia renale cronica
di stadio 3b o più
avanzato (eGFR <45 mL/
min/1.73 m²)



Disclaimer:

This document is written on behalf of ERBP which is an official body of the ERA-EDTA (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association) and is based on the official Publication in Nephrology, Dialysis and Transplantation. ERBP only takes full responsibility for the original full guideline in English as published in

http://ndt.oxfordjournals.org/content/30/suppl_2/ii1.full

Questo documento è stato redatto per conto di ERBP, organo ufficiale dell'ERA-EDTA, ed è basato sulla pubblicazione ufficiale in Nephrology, Dialysis and Transplantation. ERBP assume tuttavia piena responsabilità solo sul contenuto della linea guida originale completa in lingua inglese, come pubblicata in

http://ndt.oxfordjournals.org/content/30/suppl_2/ii1.full

Traduzione a cura del Dr. Davide Bolignano

CONTENUTI

Composizione del gruppo di lavoro sulla linea guida	4
Introduzione	5
CAPITOLO 1: PROBLEMATICHE RIGUARDANTI LA MODALITA' DI SELEZIONE DELLA TERAPIA DIALITICA CRONICA IN PAZIENTI CON DIABETE E MALATTIA RENALE CRONICA DI STADIO TERMINALE	6
Capitolo 1.1. I Pazienti con diabete e CKD stadio 5 dovrebbero iniziare con la dialisi peritoneale o con l'emodialisi come prima scelta?	6
Capitolo 1.2 I pazienti con diabete e CKD stadio 5 dovrebbero iniziare la dialisi precocemente, per esempio prima di diventare sintomatici, rispetto a pazienti senza diabete?	6
Capitolo 1.3 In pazienti con diabete e CKD stadio 5 la fistola nativa dovrebbe essere preferita alla protesi o al catetere tunnellizzato come accesso iniziale per l'emodialisi?	7
Capitolo 1.4 Esiste un beneficio nel sottoporsi a trapianto renale per pazienti con diabete e CKD stadio 5?	7
CAPITOLO 2: PROBLEMATICHE RELATIVE AL CONTROLLO GLICEMICO IN PAZIENTI CON DIABETE E CKD STADIO 3B O PIU' AVANZATO (eGFR <45 mL/min/1.73 m²)	8
Capitolo 2.1	
A. Si dovrebbe mirare a livelli più bassi di HbA1C attraverso un controllo glicemico più intensivo in pazienti con diabete e CKD stadio 3b o piu' avanzato (eGFR <45 mL/min/1.73 m ²)?	8
B. Una strategia terapeutica più aggressiva (nel numero di iniezioni, controlli e follow-up) è superiore ad un approccio più "rilassato" in pazienti con diabete e CKD stadio 3b o piu' avanzato (eGFR <45 mL/min/1.73 m ²) che fanno uso di insulina?	8
Capitolo 2.2 Esistono alternative migliori rispetto alla HbA1c per stimare il controllo glicemico in pazienti con diabete e CKD stadio 3b o piu' avanzato (eGFR <45 mL/min/1.73 m ²)?	8
Capitolo 2.3	
A. Esiste un antidiabetico orale superiore in termini di mortalità/complicazioni/controllo glicemico in pazienti con diabete e CKD stadio 3b o piu' avanzato (eGFR <45 mL/min/1.73 m ²)?	9
B. In pazienti con diabete e CKD stadio 3b o piu' avanzato (eGFR <45 mL/min/1.73 m ²) l'impiego di dosi massimali di antidiabetici orali è migliore rispetto ad iniziare/aggiungere l'insulina in terapia ad uno stadio precoce?	9
CAPITOLO 3. PROBLEMATICHE RELATIVE ALLA GESTIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE IN PAZIENTI CON DIABETE E CKD DI STADIO 3B O PIU' AVANZATO	10
Capitolo 3.1 In pazienti con diabete e CKD stadio 3b o piu' avanzato (eGFR <45 mL/min/1.73 m ²) o in dialisi e con malattia coronarica (CAD), dovrebbe essere preferita la coronarografia interventistica percutanea (PCI), il bypass arterioso coronarico con protesi (CABG) o il trattamento conservativo?	10
Capitolo 3.2 In pazienti con diabete e CKD stadio 3b o piu' avanzato (eGFR <45 mL/min/1.73 m ²) o in dialisi e con un'indicazione cardiologica (scompenso cardiaco, malattia coronarica ischemica, ipertensione) dovremmo prescrivere inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) come prevenzione cardiovascolare?	11
Capitolo 3.3. In pazienti con diabete e CKD stadio 3b o piu' avanzato (eGFR <45 mL/min/1.73 m ²) o in dialisi dovremmo prescrivere beta-bloccanti per prevenire la morte cardiaca improvvisa?	11
Capitolo 3.4 In pazienti con diabete e CKD stadio 3b o piu' avanzato (eGFR <45 mL/min/1.73 m ²), dovremmo mirare ad ottenere target di pressione arteriosa più bassi rispetto alla popolazione generale?	12
Capitolo 3.5 In pazienti con diabete e CKD stadio 3b o piu' avanzato (eGFR <45 mL/min/1.73 m ²) o in dialisi, dovremmo prescrivere terapia ipolipidemizzante come prevenzione primaria?	12
Capitolo 3.6	
A. In pazienti con diabete e CKD stadio 3b o piu' avanzato (eGFR <45 mL/min/1.73 m ²) dovremmo raccomandare interventi per incrementare la spesa energetica e l'attività fisica?	13
B. In pazienti con diabete e CKD stadio 3b o piu' avanzato (eGFR <45 mL/min/1.73 m ²) dovremmo raccomandare interventi finalizzati a ridurre l'intake energetico?	13
Capitolo 3.7 In pazienti con diabete e CKD stadio 3b o piu' avanzato (eGFR <45 mL/min/1.73 m ²) dovremmo raccomandare terapia anti-piastrinica indipendentemente dal rischio cardiovascolare?	13
Tabelle	14
Figure	16

Gruppo di sviluppo della linea-guida

Henk Bilo

Consultant physician, Department of Internal Medicine, Isala Clinics, Zwolle, the Netherlands
University Medical Center, Groningen, the Netherlands

Luis Coentrão

Consultant nephrologist, Nephrology and Infectious Diseases Research and Development Group, INEB-(I35), University of Porto, Porto, Portugal

Cécile Couchoud

Epidemiologist, REIN registry, Agence de la biomédecine, Saint-Denis La Plaine, France

Adrian Covic

Consultant nephrologist, Clinic of Nephrology, C. I. Parhon University Hospital, Gr T. Popa, University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania

Johan De Sutter

Consultant cardiologist, Maria Middelaers Ziekenhuis, Ghent, Belgium

Christiane Drechsler

Consultant nephrologist, Division of Nephrology, University of Würzburg, Würzburg, Germany, Member of the ERBP Methods Support Team

Luigi Gnudi

Consultant endocrinologist, Unit for Metabolic Medicine, Department of Diabetes and Endocrinology, Cardiovascular Division, Guy's and St. Thomas Hospital, King's College London, London United Kingdom

David Goldsmith

Consultant nephrologist, Renal and Transplantation Department, Guy's Hospital, London, UK

James Heaf

Consultant nephrologist, Department of Nephrology B, Herlev Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

Olof Heimbürger

Consultant nephrologist, Division of Renal Medicine, Department of Clinical Science, Karolinska Institutet, Huddinge University Hospital, Stockholm, Sweden

Kitty J. Jager

Epidemiologist, director of the ERA-EDTA registry, Department of Medical Informatics, Amsterdam Medical Center, Amsterdam, the Netherlands

Hakan Nacak

PhD-student, Department of Clinical Epidemiology, University Medical Centre, Leiden, the Netherlands

Maria José Soler

Consultant nephrologist, Department of Nephrology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain, Institut Hospital del Mar of Medical Research (IMIM), Barcelona, Spain

Liesbeth Van Huffel

Resident endocrinologist, Endocrinology Division, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium.

Charlie Tomson

Consultant nephrologist, Newcastle upon Tyne Foundation Trust, Newcastle upon Tyne, United Kingdom

Steven Van Laecke

Consultant nephrologist, Renal Division, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

Laurent Weekers

Consultant nephrologist, Service of Nephrology, Dialysis and Transplantation, Centre Hospitalier Universitaire, Liège, Belgium

Andrzej Wiećek

Consultant nephrologist, Department of Nephrology, Endocrinology, and Metabolic Diseases, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

ERBP methods support team

Davide Bolignano

Clinical researcher, Institute of Clinical Physiology, National Council of Research, Reggio Calabria-Italy

Maria Haller

Specialist registrar nephrology, KH Elisabethinen Linz, Linz, Austria

Evi Nagler

Consultant nephrologist, Renal Division, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

Ionut Nistor

Consultant nephrologist, Gr. T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania

Sabine van der Veer

Implementation specialist, Centre for Health Informatics, University of Manchester, Manchester, United Kingdom

Wim Van Biesen

Chair of the guideline development group) Chair of ERBP Consultant nephrologist, Renal Division, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

Introduzione

La prevalenza del diabete mellito sta assumendo una crescita esponenziale, rappresentando un problema in rapida ascesa per i sistemi di assistenza sanitaria. Al di là delle complicazioni cardiovascolari, il diabete mellito è associato con la malattia renale cronica (CKD). La CKD nei pazienti diabetici può essere causata da una vera e propria nefropatia diabetica ma anche essere una conseguenza indiretta della malattia diabetica, per es. in seguito alla comparsa di polineuropatia vescicale, per l'aumentata incidenza di infezioni ricorrenti del tratto urinario o per macro-vasculopatia. Molti pazienti che sviluppano CKD per cause diverse dal diabete svilupperanno o potrebbero essere contemporaneamente affetti da diabete mellito. Infine, molti farmaci che vengono impiegati per la gestione delle malattie renali, quali corticosteroidi o inibitori delle calcineurine, possono causare il diabete.

Nonostante lo stretto rapporto esistente tra diabete e CKD, la gestione dei pazienti con diabete e CKD di stadio 3b o più avanzato (eGFR<45 mL/min/1.73 m²) rimane problematica. Sono stati prodotti diversi documenti che forniscono indicazioni di guida per la gestione dei pazienti con diabete allo scopo di prevenire o rallentare la progressione della CKD, nella maggior parte dei casi definita dalla presenza di micro- o macro-albuminuria. Tuttavia, nessuno di questi documenti si riferisce in maniera specifica alla gestione dei pazienti con CKD di stadio 3b o più avanzato (eGFR<45 mL/min/1.73 m²). Esiste una scarsità di studi prospettici ben disegnati in questa popolazione poiché molti studi escludono o i pazienti diabetici, o quelli con CKD di stadio 3b o più avanzato (eGFR<45 mL/min/1.73 m²), oppure entrambi. Ciò rappresenta un limite per creare approcci basati sull'evidenza.

Alla luce di nuovi progressi in quest'area, l'advisory board di ERBP ha stabilito che una linea-guida sulla gestione dei pazienti con diabete e CKD di stadio 3b o più avanzato (eGFR<45 mL/min/1.73 m²) sarebbe stata necessaria ed attuale per due ragioni: 1. La chiara individuazione dell'importanza di un approccio alla cura del paziente basato sull'evidenza per incrementare la qualità, migliorare la sicurezza e stabilire un chiaro e trasparente quadro per lo sviluppo di servizi e assistenza sanitaria. 2. L'avvento di nuovi sistemi diagnostici e terapeutici in quest'area, sottolineando il bisogno di un processo di valutazione del supporto alle decisioni chiave che sia valido, attendibile e trasparente.

In aggiunta ad un rigoroso approccio a metodologia e valutazione, ci siamo adoperati ad assicurare che il documento fosse focalizzato su importanti outcomes centrati sul paziente e potesse avere utilità per ogni clinico coinvolto nella pratica quotidiana.

Con la speranza che questa linea guida sia di vostro gradimento e che possiate trovarla utile nella vostra gestione quotidiana di pazienti con diabete e CKD di stadio 3b o più avanzato.

Questa linea-guida è stata tradotta con l'approvazione di ERBP, organo ufficiale delle linee-guida dell'ERA-EDTA. ERBP assume tuttavia piena responsabilità solo sul contenuto della linea guida originale pubblicata in lingua inglese in *Nephrol. Dial. Transplant.*

http://ndt.oxfordjournals.org/content/30/suppl_2/ii1.full

<http://european-renal-best-practice.org/>

CAPITOLO 1: PROBLEMATICHE RIGUARDANTI LA MODALITA' DI SELEZIONE DELLA TERAPIA DIALITICA CRONICA IN PAZIENTI CON DIABETE E MALATTIA RENALE CRONICA DI STADIO TERMINALE

Capitolo 1.1. I Pazienti con diabete e CKD stadio 5 dovrebbero iniziare con la dialisi peritoneale o con l'emodialisi come prima scelta?

1.1.1 Si raccomanda di dare priorità alle condizioni generali ed alla preferenza del paziente nel selezionare la terapia dialitica data l'assenza di evidenza di superiorità di una modalità sull'altra in pazienti con diabete e CKD stadio 5 (1C).

1.1.2 Si raccomanda di fornire ai pazienti informazioni imparziali sulle differenti opzioni di trattamento disponibili (1A).

1.1.3 In pazienti che optano per l'emodialisi si suggerisce che vengano preferite tecniche ad alto anziché a basso flusso laddove disponibili (2C).

1.1.4 Si suggerisce di far sì che la presenza di diabete non influenzi la scelta tra emodialisi ed emodiafiltrazione (2B).

Suggerimenti per la pratica clinica

Esser sicuri che le varie modalità dialitiche (dialisi peritoneale, emodialisi in-centro, satellite o domiciliare, emodialisi notturna...) siano disponibili per i pazienti in egual misura per consentire loro una scelta libera.

Capitolo 1.2 I pazienti con diabete e CKD stadio 5 dovrebbero iniziare la dialisi precocemente, per esempio prima di diventare sintomatici, rispetto a pazienti senza diabete?

1.2.1 Si raccomanda di iniziare la dialisi in pazienti con diabete secondo gli stessi criteri adottati in pazienti senza diabete (1A).

Suggerimenti per la pratica clinica

1. Distinguere sintomi/fastidi legati al diabete di lunga-durata da quelli legate all'uremia (es. polineuropatia, gastroparesi vs. nausea da uremia) potrebbe essere problematico nella pratica clinica.

2. In pazienti che optano per l'emodialisi, prendere in considerazione e discutere con il paziente i seguenti aspetti per determinare il momento migliore per il confezionamento dell'accesso vascolare:

- (a) velocità di deterioramento della funzione renale
- (b) probabilità stimata di ottenimento di un accesso vascolare funzionante
- (c) aspettativa di vita stimata.

Capitolo 1.3 In pazienti con diabete e CKD stadio 5 la fistola nativa dovrebbe essere preferita alla protesi o al catetere tunnellizzato come accesso iniziale per l'emodialisi?

1.3.1 Si raccomanda un ragionevole sforzo per evitare il posizionamento di cateteri tunnellizzati come primo accesso in pazienti con diabete che iniziano l'emodialisi (1C).

1.3.2 Si raccomanda che vantaggi, svantaggi e rischi di ogni tipo di accesso vascolare siano discussi con il paziente (1C).

Suggerimenti per la pratica clinica

Nel decidere se un accesso vascolare nativo debba essere creato oppure no dovrebbero essere considerati i seguenti punti:

- Aspettativa di vita del paziente
- Qualità di vita attesa del paziente
- Probabilità di successo del confezionamento dell'accesso vascolare nativo in base ai risultati dell'ecografia e del Doppler (Figura 2).

Capitolo 1.4 Esiste un beneficio nel sottoporsi a trapianto renale per pazienti con diabete e CKD stadio 5?

1.4.1 Si raccomanda di effettuare un counselling educativo sulle differenti opzioni di trapianto ed i rispettivi outcomes attesi per pazienti con CKD stadio 4 o 5 che sono giudicati idonei al trapianto (Tabella 5) (1D).

Raccomandazioni rivolte a pazienti con diabete tipo 1 e CKD stadio 5

1.4.2 Si suggerisce il trapianto di rene da vivente o il trapianto simultaneo pancreas-rene per migliorare la sopravvivenza di pazienti idonei (2C).

1.4.3 Si suggerisce di non procedere al trapianto di isole pancreatiche dopo il trapianto di rene se lo scopo è quello di migliorare la sopravvivenza (2C).

1.4.4 Si suggerisce di optare per il trapianto di pancreas dopo quello renale per migliorare la sopravvivenza (2C).

Raccomandazioni rivolte a pazienti con diabete tipo 2 e CKD stadio 5

1.4.5 Si raccomanda di non effettuare un trapianto di pancreas o un trapianto combinato rene-pancreas (1D).

1.4.6 Si raccomanda di non considerare il diabete per se come una controindicazione al trapianto renale in pazienti che altrimenti soddisferebbero tutti i criteri di inclusione/esclusione per il trapianto (1C).

Advice for clinical practice

- In pazienti con diabete tipo-1 un trapianto simultaneo pancreas-rene andato a buon fine migliora la qualità di vita, la neuropatia, il controllo glicemico e la retinopatia diabetica.
- Le co-morbidità peri-operatorie del trapianto simultaneo pancreas-rene possono essere significative.

- Si consiglia di far riferimento alla linea guida ERBP sul trapianto renale [60] per stabilire se un paziente sia giudicabile idoneo o meno per il trapianto.

CAPITOLO 2: PROBLEMATICHE RELATIVE AL CONTROLLO GLICEMICO IN PAZIENTI CON DIABETE E CKD STADIO 3B O PIU' AVANZATO (eGFR <45 mL/min/1.73 m²)

Capitolo 2.1

A. Si dovrebbe mirare a livelli più bassi di HbA1C attraverso un controllo glicemico più intensivo in pazienti con diabete e CKD stadio 3b o piu' avanzato (eGFR <45 mL/min/1.73 m²)?

B. Una strategia terapeutica più aggressiva (in termini di numero di iniezioni, controlli e follow-up) è superiore ad un approccio più "rilassato" in pazienti con diabete e CKD stadio 3b o piu' avanzato (eGFR <45 mL/min/1.73 m²) che fanno uso di insulina?

2.1.1 Si raccomanda di non cercare di ottenere un controllo glicemico più intensivo se questo esita in episodi di ipoglicemia severi (1B).

2.1.2 Si raccomanda di effettuare tentativi vigilati di intensificare il controllo glicemico con l'intenzione di abbassare la HbA1C quando i valori sono >8.5 (69 mmol/mol) (1C).

2.1.3 Si suggerisce di effettuare tentativi vigilati di intensificare il controllo glicemico con l'intenzione di abbassare la HbA1C secondo la flow-chart in Figura 4 in tutti gli altri casi (2D).

2.1.4 Si raccomanda di effettuare un intenso autocontrollo solo allo scopo di evitare l'ipoglicemia in pazienti che presentano un alto rischio di questa complicazione (2D).

Suggerimenti per la pratica clinica

- La severità degli episodi ipoglicemici viene definita "media" se possono essere trattati dallo stesso paziente e come "severa" se è invece richiesta specifica assistenza.
- La più importante preoccupazione è quella di evitare episodi di ipoglicemia.
- Consentire ai pazienti a rischio moderato o alto di ipoglicemia di effettuare regolari controlli della glicemia utilizzando sistemi point-of-care validati.
- Tipi di pazienti e condizioni a rischio basso, moderato ed alto di episodi di ipoglicemia sono illustrate in Figura 5.

Capitolo 2.2 Esistono alternative migliori rispetto alla HbA1c per stimare il controllo glicemico in pazienti con diabete e CKD stadio 3b o piu' avanzato (eGFR <45 mL/min/1.73 m²)?

2.2.1 Si raccomanda di usare la HbA1c come riferimento di routine per valutare il controllo glicemico a lungo termine in pazienti con CKD stadio 3b o superiore (eGFR <45 mL/min/1.73 m²) (1C).

Suggerimenti per la pratica clinica

- Gli apparecchi di misurazione continua della glicemia possono essere presi in considerazione in pazienti ad alto rischio in cui un controllo molto intensivo della glicemia è giudicato benefico.
- L'associazione tra HbA1C e controllo glicemico a lungo termine potrebbe differire tra pazienti con e senza CKD stadio 3b o superiore (eGFR<45 mL/min/1.73 m²). Ciò riguarda sia il valore assoluto che l'inclinazione della curva di associazione.
- I seguenti fattori sono potenzialmente associati ad una HbA1C più bassa di quella attesa:
 - ridotta sopravvivenza dei globuli rossi
 - aumentata formazione dei globuli rossi (uso di ferro o EPO).
- I seguenti fattori sono potenzialmente associati ad una HbA1C più alta di quella attesa:
 - accumulo di tossine uremiche.

Capitolo 2.3

A. Esiste un antidiabetico orale superiore in termini di mortalità/complicazioni/controllo glicemico in pazienti con diabete e CKD stadio 3b o piu' avanzato (eGFR <45 mL/min/1.73 m²)?

B. In pazienti con diabete e CKD stadio 3b o piu' avanzato (eGFR <45 mL/min/1.73 m²) l'impiego di dosi massimali di antidiabetici orali è migliore rispetto all' iniziare/aggiungere l'insulina in terapia ad uno stadio precoce?

2.3.1 Si raccomanda di utilizzare come farmaco di prima linea la metformina in dosi adattate alla funzione renale quando le modifiche allo stile di vita da sole sono insufficienti per raggiungere un controllo della HbA1C nel range desiderato, come indicato in Figura 4 (1B).

2.3.2 Si raccomanda di aggiungere un farmaco con basso rischio di ipoglicemia (Figure 5,6 e 7) come terapia addizionale quando un miglioramento del controllo glicemico è giudicato necessario, secondo la Figura 4 (1B).

2.3.3 Si raccomanda di istruire i pazienti a sospendere temporaneamente la metformina in condizioni di disidratazione, in caso di necessità di sottoporsi ad indagini con mezzi di contrasto o in qualunque condizione a cui è associato un alto rischio di insufficienza renale acuta (1C).

Suggerimenti per la pratica clinica

- Considerare di istruire i pazienti utilizzando schede "tipo carta di credito" contenenti informazioni su quando interrompere temporaneamente la metformina.
- Le condizioni considerate a basso, medio e alto rischio di ipoglicemia sono indicate in Figura 5.
- Il rischio di ipoglicemia associato ai vari tipi di farmaci è mostrato in Figura 5 e 7.
- In pazienti con diabete e CKD stadio 3b o più avanzato (eGFR<45 mL/min/1.73 m²) che assumono metformina, la decisione di sospendere il farmaco 48 ore prima e dopo la somministrazione di mezzo di contrasto dovrebbe essere presa dal curante, bilanciando la probabilità

di nefropatia da contrasto (tipo e quantità di contrasto, intra-venoso o intra-arterioso) e la presenza di altri fattori coesistenti che potrebbero causare un improvviso deterioramento della funzione renale (disidratazione, uso di FANS, uso di inibitori del sistema RAAS) verso i danni potenziali legati all'interruzione della terapia (che dovrebbero essere considerati alla luce del breve tempo in cui il farmaco verrebbe sospeso).

- Poiché le clearance renali dei vari farmaci ipoglicemizzanti potrebbero differire, in pazienti con diabete e CKD stadio 3b o più avanzato la combinazione di diversi farmaci in una formulazione mono-pillola può condurre ad un'overdose di uno dei costituenti.

CAPITOLO 3. PROBLEMATICHE RELATIVE ALLA GESTIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE IN PAZIENTI CON DIABETE E CKD DI STADIO 3B O PIU' AVANZATO

Capitolo 3.1 In pazienti con diabete e CKD stadio 3b o più avanzato (eGFR <45 mL/min/1.73 m²) o in dialisi e con malattia coronarica (CAD), dovrebbe essere preferita la coronarografia interventistica percutanea (PCI), il bypass arterioso coronarico con protesi (CABG) o il trattamento conservativo?

3.1.1 In pazienti con diabete e CKD stadio 3b o più avanzato (eGFR <45 mL/min/1.73 m²) con indicazione alla coronarografia, si raccomanda di non evitare l'esecuzione di questo intervento al solo scopo di evitare il potenziale deterioramento della funzione renale da mezzo di contrasto (1D)

3.1.2 Si raccomanda di considerare un trattamento medico ottimale come approccio di elezione in pazienti con diabete e CKD stadio 3b-5 e una malattia coronarica stabile fin tanto che non siano presenti larghe aree di ischemia o lesioni significative al ramo sinistro principale o a quello destro prossimale (1C).

3.1.3 Nel caso in cui fosse presa la decisione di effettuare una rivascolarizzazione, si raccomanda di preferire il posizionamento di un bypass aorto-coronarico (CABG) piuttosto che interventi in angiografia percutanea (PCI) in quei pazienti con malattia coronarica multivascolare o complessa (SYNTAX score >22) (1C).

3.1.4 Si raccomanda che i pazienti con diabete e CKD stadio 3b o più avanzato (eGFR <45 mL/min/1.73 m²) che si presentano con un evento coronarico acuto siano trattati in maniera non differente da pazienti con CKD stadio 3b o più avanzato (eGFR <45 mL/min/1.73 m²) senza diabete o da pazienti con diabete ma senza CKD stadio 3b o più avanzato (eGFR <45 mL/min/1.73 m²) (1D).

Suggerimenti per la pratica clinica

Per pazienti con malattia coronarica stabile,

- Il trattamento medico ottimale è quello da preferirsi.
- Quando sono presenti ampie aree di ischemia o indicazioni di lesioni significative al ramo sinistro principale o a quello destro prossimale, il CABG in elezione è da preferirsi.

Per pazienti che si presentano con infarto del miocardio con elevazione del tratto ST (STEMI), la PCI è raccomandata sulla fibrinolisi se può essere eseguita entro i tempi limite raccomandati.

Per pazienti che si presentano con un infarto non-STEMI

- La CABG esita in migliori outcomes (mortalità, eventi cardiovascolari) se paragonata alla PCI quando i pazienti hanno lesioni ai vasi principali e/o interessamento multivascolare avanzato.
- Il trattamento farmacologico, inclusa la terapia anti-trombotica, può trovare spazio tenendo conto la necessità di adattare le dosi dei farmaci alla funzione renale.

Capitolo 3.2 In pazienti con diabete e CKD stadio 3b o piu' avanzato (eGFR <45 mL/min/1.73 m2) o in dialisi e con un'indicazione cardiologica (scompenso cardiaco, malattia coronarica ischemica, ipertensione) dovremmo prescrivere inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) come prevenzione cardiovascolare?

3.2.1 Si raccomanda che adulti con CKD stadio 3b o più avanzato (eGFR<45 mL/min/1.73 m2) e diabete che hanno un'indicazione cardiovascolare (scompenso cardiaco, malattia ischemica) siano trattati con un ACE-inibitore alla massima dose tollerata (1B)

3.2.2 Alla luce dell'insufficienze evidenza che possa giustificarlo, si suggerisce di non iniziare terapia con bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB) in adulti con CKD stadio 3b o più avanzato (eGFR<45 mL/min/1.73 m2) e diabete che hanno un'indicazione cardiovascolare (scompenso cardiaco, malattia ischemica) ma intolleranza ad ACE-inibitori (2B).

3.2.3 Si raccomanda di non combinare differenti classi di bloccanti del sistema RAAS (ACE-i, ARB o inibitori diretti della renina) (1A).

Suggerimenti per la pratica clinica

Esiste evidenza insufficiente riguardo all'interrompere o meno il trattamento con inibitori del RAAS in pazienti con CKD che progredisce allo stadio 5. Un tentativo di interrompere questo trattamento con la finalità di ritardare l'ingresso in dialisi può essere discusso con il paziente.

Capitolo 3.3. in pazienti con diabete e CKD stadio 3b o piu' avanzato (eGFR <45 mL/min/1.73 m2) o in dialisi dovremmo prescrivere beta-bloccanti per prevenire la morte cardiaca improvvisa?

3.3.1 Si suggerisce di iniziare con un beta-bloccante selettivo come prevenzione primaria in pazienti con diabete e CKD stadio 3b o più avanzato (eGFR<45 mL/min/1.73 m2) e quindi continuare laddove tollerato (2C).

3.3.2 Si suggerisce di prescrivere beta-bloccanti lipofilici piuttosto che idrofilici in pazienti con diabete e CKD stadio 3b o più avanzato (eGFR<45 mL/min/1.73 m2) (2C).

Capitolo 3.4 In pazienti con diabete e CKD stadio 3b o piu' avanzato (eGFR <45 mL/min/1.73 m²), dovremmo mirare ad ottenere target di pressione arteriosa più bassi rispetto alla popolazione generale?

3.4.1 Si suggerisce di non applicare target di pressione arteriosa più bassi in pazienti con diabete e CKD stadio 3b o più avanzato (eGFR<45 mL/min/1.73 m²) rispetto alla popolazione generale (2C).

3.4.2 Si suggerisce che in pazienti con diabete e CKD stadio 3b o più avanzato (eGFR<45 mL/min/1.73 m²) ma senza proteinuria qualunque tipo di agente antipertensivo può essere utilizzato ugualmente per ridurre la pressione arteriosa (2C).

Suggerimenti per la pratica clinica

- La pressione arteriosa dovrebbe essere attentamente controllata mirando ad un target <140 mmHg di sistolica mentre viene monitorata la tolleranza ed evitando effetti avversi.
- Pazienti con diabete e CKD stadio 3b o più avanzato potrebbero aver sviluppato una disfunzione autonoma che li rende più predisposti a complicazioni associate con ipotensione improvvisa.
- Una pressione diastolica troppo bassa può pregiudicare la perfusione coronarica.

Capitolo 3.5 In pazienti con diabete e CKD stadio 3b o piu' avanzato (eGFR <45 mL/min/1.73 m²) o in dialisi, dovremmo prescrivere terapia ipolipidemizzante come prevenzione primaria?

3.5.1 Si raccomanda di iniziare terapia con una statina in pazienti con diabete e CKD di stadio 3b e 4 (1B).

3.5.2 Si suggerisce di considerare introduzione di statina in terapia in pazienti con diabete e CKD stadio 5 (2C).

3.5.3 Si raccomanda di non iniziare una statina in pazienti con diabete e CKD stadio 5 in dialisi (1A)

3.5.4 Non si è trovato consenso all'interno del gruppo di sviluppo della linea-guida sull'interrompere o meno terapia con statine in pazienti con diabete e CKD stadio 5 in dialisi.

3.5.5 Si suggerisce la possibilità di sostituire la statina con un fibrato in pazienti con diabete e CKD di stadio 3b che non tollerano le statine (2B).

Suggerimenti per la pratica clinica

- Le dosi degli agenti ipolipidemizzanti dovrebbero essere adattate in base alla funzione renale (Tabella 8)
- Poichè le dosi indicate in Tabella 8 dovrebbero essere considerate dosi massimali in pazienti con CKD, misurazioni ripetute dei livelli lipidici non aggiungono alcun valore diagnostico o terapeutico.
- Per pazienti con CKD stadio 5 o stadio 5 in dialisi, la preferenza individuale e la motivazione ad assumere un'ulteriore pillola con i suoi eventuali effetti collaterali ed i limitati benefici attesi dovrebbero guidare la gestione terapeutica.

Capitolo 3.6

A. In pazienti con diabete e CKD stadio 3b o più avanzato (eGFR <45 mL/min/1.73 m²) dovremmo raccomandare interventi per incrementare la spesa energetica e l'attività fisica?

B. In pazienti con diabete e CKD stadio 3b o più avanzato (eGFR <45 mL/min/1.73 m²) dovremmo raccomandare interventi finalizzati a ridurre l'intake energetico?

3.6.1 Si suggerisce che i pazienti con diabete e CKD stadio 3b o più avanzato (eGFR <45 mL/min/1.72 m²) effettuino esercizio fisico almeno per mezz'ora/ un'ora- tre volte a settimana per ridurre la massa grassa e migliorare la qualità di vita (2D).

3.6.2 Si suggerisce la promozione di un regime individualizzato di esercizio fisico incrementato dal momento che non esiste alcuna evidenza di dannosità (2C).

3.6.3 Nel promuovere la perdita di peso in pazienti con diabete e sovrappeso, si raccomanda che tale processo sia supervisionato da un dietista e che ci si assicuri di ottenere solo una riduzione della massa grassa evitando la malnutrizione (1C).

Capitolo 3.7 In pazienti con diabete e CKD stadio 3b o più avanzato (eGFR <45 mL/min/1.73 m²) dovremmo raccomandare terapia anti-piastrinica indipendentemente dal rischio cardiovascolare?

3.7.1 Si raccomanda di non aggiungere inibitori della glicoproteina IIb/IIIa alla terapia standard allo scopo di ridurre la mortalità, l'infarto del miocardio e la necessità di rivascolarizzazione coronarica in pazienti con diabete e CKD stadio 3b o più avanzato (eGFR <45 mL/min/1.72 m²) e sindrome acuta coronarica (ACSs) o ad alto rischio per interventi coronarici. (1B).

3.7.2 Si suggerisce di non aggiungere una tienopiridina o il ticagrelor alla terapia standard allo scopo di ridurre la mortalità, l'infarto del miocardio e la necessità di rivascolarizzazione coronarica in pazienti con diabete e CKD stadio 3b o più avanzato (eGFR <45 mL/min/1.72 m²) e sindrome acuta coronarica (ACSs) o ad alto rischio per interventi coronarici finché non esistano fattori di rischio aggiuntivi per sanguinamento (2B).

3.7.3 Si raccomanda di iniziare terapia con aspirina come prevenzione secondaria, finché non esistano controindicazioni, effetti collaterali o intolleranza (1C).

3.7.4 Si suggerisce di iniziare terapia con aspirina come prevenzione primaria solo in pazienti senza fattori di rischio addizionali per sanguinamento maggiore (2C).

Suggerimenti per la pratica clinica

Considerare il clopidogrel come alternativa all'aspirina in pazienti con chiara intolleranza o controindicazioni all'aspirina.

Tabella

Tabella 6. Valutazione comparativa dei vari markers glicemici in pazienti con diabete e CKD stadio 3b o più avanzato (eGFR<45 mL/min/1.72 m²)

Marker	Advantages	Disadvantages
HbA1c	<ul style="list-style-type: none"> • Marker of longer-term glycaemic concentrations • Excellent standardization of HbA1c assays • Universally available primary reference measurement system • Scientific evidence on association with outcomes from several trials • In comparison with blood glucose, less sensitivity to preanalytical variables, lower within subject biological variability, little/no diurnal variations, little/no influence from acute stress and little/no influence from common drugs which are known to influence glucose metabolism • Excellent separation of the HbA1c fraction from other haemoglobin adducts and with no interference from carbamylated haemoglobin due to technological advances in HbA1c measurement • Measure of shorter-term glycaemic control (2-3 weeks) • Not influenced by gender, erythropoietic lifespan, erythropoietin therapy or serum albumin concentration • Significant association with markers of vascular injury 	<ul style="list-style-type: none"> • Falsely increased values with iron deficiency, vitamin B12 deficiency, decreased erythropoiesis, alcoholism, chronic renal failure, decreased erythrocyte pH, increased erythrocyte lifespan, splenectomy, hyperbilirubinaemia, carbamylated haemoglobin, alcoholism, intake of large doses of aspirin, chronic opiate use • Falsely decreased values have been reported after administration of erythropoietin, iron or vitamin B12; with reticulocytosis, chronic liver disease, ingestion of aspirin, vitamin C, vitamin E, certain haemoglobinopathies, increased erythrocyte pH, a decreased erythrocyte lifespan, haemoglobinopathies, splenomegaly, rheumatoid arthritis, drugs such as antiretrovirals, ribavirin and dapsone, hypertriglyceridaemia • Variable changes have been seen in patients with HbF, haemoglobinopathies, methaemoglobin, genetic determinants
Glycated albumin	<ul style="list-style-type: none"> • Measure of shorter-term glycaemic control (2-3 weeks) • Not influenced by gender, erythropoietic lifespan, erythropoietin therapy or serum albumin concentration • Significant association with markers of vascular injury 	<ul style="list-style-type: none"> • Values can be influenced by lipaemia, hyperbilirubinaemia, haemolysis, increased uric acid, uraemia, intake of high doses of aspirin, low serum protein concentrations/nutritional status, age, albuminuria, cirrhosis, thyroid dysfunction and smoking • Concentration is inversely influenced by body mass index, body fat mass and visceral adipose tissue • Different reference ranges depending on the applied method • Limited data, especially on the impact of using it as a target
Fructosamine	<ul style="list-style-type: none"> • Correlates with average glucose levels in the previous 10-14 days • Simple, automated analysis 	<ul style="list-style-type: none"> • Expensive, time consuming, not widely available • Contradictory results concerning the correlation between fructosamine and mean glucose concentrations in patients with CKD stage 3b or higher • Values can be influenced by nephrotic syndrome, thyroid dysfunction, glucocorticoid administration, liver cirrhosis, icterus • Concentration in uraemic patients may be influenced by a number of variables other than glycaemia, including hypoalbuminaemia, hyperuricaemia • Within-subject variation is higher than that for HbA1c • Poorer performance in identifying cases of undiagnosed diabetes in comparison with other glycaemic markers • Influenced by traditional Chinese herbal drugs • Limitations for use in subjects with renal tubular acidosis, or advanced renal disease • Not widely available, limited data on its clinical everyday value • Exhaustion of the sensor, limited data
1,5-anhydroglucitol	<ul style="list-style-type: none"> • Reflects day-to-day changes in glucose levels. • Retained metabolic inertness, steady-state levels in all tissues and negligible influence of sampling conditions such as collection time, body weight, age, sex and food intake of the subjects 	<ul style="list-style-type: none"> • Influenced by traditional Chinese herbal drugs • Limitations for use in subjects with renal tubular acidosis, or advanced renal disease • Not widely available, limited data on its clinical everyday value • Exhaustion of the sensor, limited data
Continuous glucose measurement	<ul style="list-style-type: none"> • Theoretically the most ideal marker for glycaemic control • Allows examination of short-term glycaemic changes around the time of dialysis 	

Tabella 7: Meccanismi di azione degli agenti ipoglicemizzanti orali

Drug class	Mechanisms of action	Examples (alphabetical order)
Biguanides	<ul style="list-style-type: none"> - Decrease hepatic glucose production - Increase insulin sensitivity - Increase insulin-mediated utilization of glucose in peripheral tissues 	Metformin
Sulfonylureas	<ul style="list-style-type: none"> - Decrease glucose intestinal absorption - Stimulate insulin secretion from the pancreas 	Acetohexamide, chlorpropamide, glibenclamide, gliclazide, glyburide, glimeperide, glipizide, gliquidone
Meglitinides	<ul style="list-style-type: none"> - Closes K-ATP channels on β-cell plasma membranes - Stimulate pancreatic insulin secretion by closing K-ATP channels on β-cell plasma membranes 	Nateglinide, repaglinide
Alfa glucosidase inhibitors	<ul style="list-style-type: none"> - Block the action of the α-glucosidase with reduced hydrolysis of complex saccharides 	Acarbose, miglitol
Glitazones	<ul style="list-style-type: none"> - Reversible inhibition of the pancreatic enzyme α-amylase - Reduce insulin resistance - Increase glucose uptake in muscles and adipose tissue - Decrease hepatic glucose production 	Pioglitazone
DPP-IV inhibitors	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibit DPP-4, which inactivates endogenous incretins 	Alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin,
Incretin mimetics	<ul style="list-style-type: none"> - Promote glucose dependent insulin secretion by pancreatic β cells - Suppress glucagon secretion 	Eexenatide, liraglutide, lixisenatide
Amylin analogues	<ul style="list-style-type: none"> - Slow gastric emptying - Regulate glucose levels in response to food intake - Control gastric emptying and postprandial glucagon secretion - Reduce food intake by increasing satiety 	Pramlintide
SLT-2 inhibitors	<ul style="list-style-type: none"> - Block the sodium/glucose transport protein subtype 2, thus increasing renal loss of glucose 	Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin

**Table 8: Dosi raccomandate delle principali statine in pazienti con diabete e CKD stadio 3b o più avanzato (eGFR<45 mL/min/1.72 m²).
Adattato da Tonelli e Wanner, *Ann Intern Med* 2014; 160-182**

Statin	Maximum dose when eGFR <45 mL/min
Lovastatin	No data
Fluvostatin	80 mg
Atorvastatin	20 mg
Rosuvastatin	10 mg
Simvastatin/ezetimibe	20/10 mg
Pravastatin	40 mg
Simvastatin	40 mg
Pitavastatin	2 mg

Figure

Figura 2: Algoritmo decisionale per l'accesso vascolare in pazienti con diabete

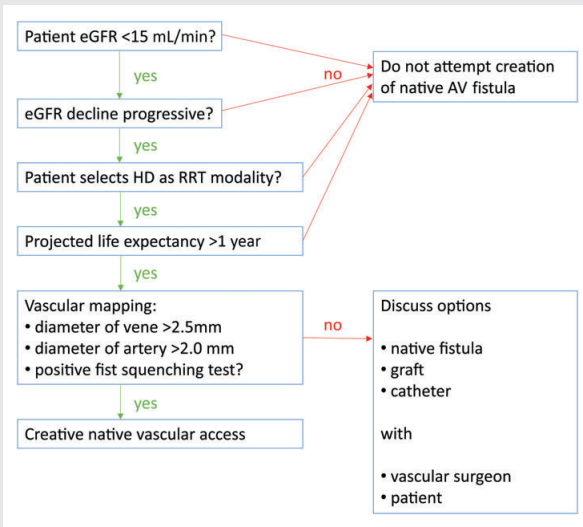


Figura 3: Algoritmo decisionale sul trapianto in pazienti con diabete di tipo 1

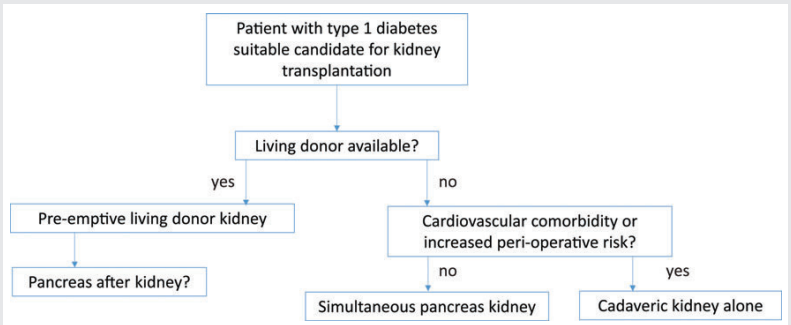


Figura 4: Algoritmo di gestione dei targeti di HbA1C in pazienti con diabete e CKD stadio 3b o più avanzato (eGFR<45 mL/min/1.72 m2)

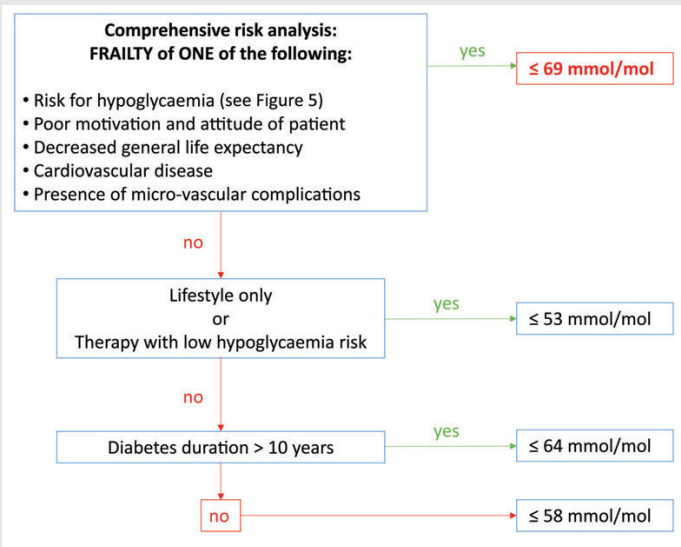


Figura 5: Valutazione del rischio di ipoglicemia

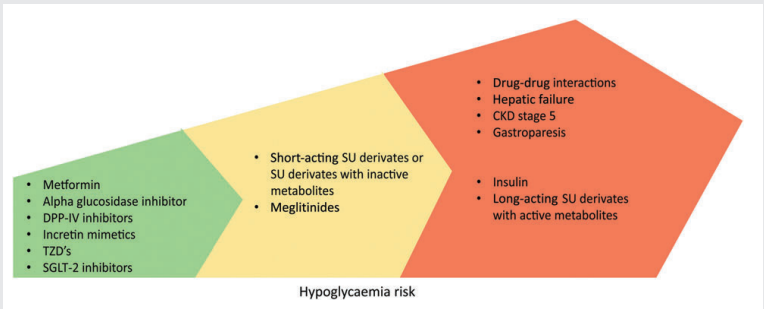


Figura 6: Dosi raccomandate in CKD

	CKD-1	CKD-2	CKD-3	CKD-4	CKD-5ND	CKD-5D
Metformin	Chlorpropamide	No adjustments	1,5g-850 mg/day*	500 mg/day**	Consider carefully/awaiting further data	
	Acetohexamide	No adjustments	100-125 mg/day	To be avoided		
	Tolazamide	To be avoided				
	Tolbutamide	To be avoided				
	Glipizide	250mg, 1-3 times/day			To be avoided	
	Glicazide	No adjustments				
	Glyburide	Start at low doses and dose titration every 1-4 weeks				
	Glimepiride	To be avoided				
	Gliquidone	Reduce dose to 1 mg/day			To be avoided	
	Repaglinide	No adjustments			Limited experience available	
α-glucosidase inhibitors	Nateglinide	No adjustments		Start at 60 mg/day	To be avoided	
	Acarbose	No adjustments		use lowest dose and <50mg		
	Miglitol	Limited experience available				
DPP-IV inhibitors	Pioglitazone	No adjustments				
	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			
	Linaagliptin	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 30-50 ml/min		No experience available	
SGLT-2 inhibitors	Pramlintide	Limited experience available				
	Depagliflozin	Limited experience available				
	Canagliflozin	Reduced efficacy		Careful monitoring	To be avoided	
	Empagliflozin	Limited experience available				

Figura 7: Impatto delle differenti classi di ipoglicemizzanti su vari

outcomes. In verde scuro gli effetti benefici; in rosso evidenza di effetti negativi; in giallo dati insufficienti o non disponibili; in rosa evidenza di deboli effetti negativi; in azzurro evidenza di effetti neutri o debolmente positivi; in blu scuro evidenza di assenza di effetti o effetti neutrali.

	All-cause mortality	Cardiovascular events	Risk of hypoglycaemia	Weight gain	HbA1C change	dose adaptation in advanced CKD
Biguanides	Metformin	Green	Green	Green	Green	Yes
	Cloorpropamide	Red	Red	Red	Green	Avoid
	Acetohexamide	Red	Red	Red	Green	Avoid
	Tolazamide	Red	Red	Red	Green	Avoid
	Tolbutamide	Red	Red	Red	Green	Avoid
	Glipizide	Yellow	Yellow	Green	Yellow	no
	Glicazide	Dark Blue	Dark Blue	Orange	Green	Yes
	Glyburide	Red	Red	Red	Green	Avoid
	Glimepiride	Red	Red	Red	Green	Avoid
	Gliquidone	Yellow	Yellow	Red	Green	no
Meglitinides	Repaglinide	Yellow	Yellow	Orange	Green	Yes
	Nateglinide	Yellow	Yellow	Orange	Green	Yes
	Acarbose	Green	Green	Green	Green	No
	Miglitol	Green	Green	Green	Green	no data
α-glucosidase inhibitors	Sitagliptin	Yellow	Yellow	Orange	Green	Yes
	Vildagliptin	Yellow	Yellow	Orange	Green	Yes
	Saxagliptin	Dark Blue	Dark Blue	Orange	Green	Yes
	Linagliptin	Yellow	Yellow	Orange	Green	No
DPP-IV inhibitors	Alogliptin	Yellow	Yellow	Orange	Green	Yes
	Exenatide	Yellow	Yellow	Green	Green	Avoid
	Liraglutide	Yellow	Yellow	Green	Green	most likely not
	Lixisenatide	Yellow	Yellow	Green	Green	Yes
Incretin mimetics	Pramlintide	Yellow	Yellow	Green	Green	no data
	Dapagliflozin	Yellow	Yellow	Green	Green	avoid;not effective
	Canagliflozin	Yellow	Yellow	Green	Green	avoid;not effective
SGLT-2 inhibitors	Empagliflozin	Yellow	Yellow	Green	Red	avoid;not effective



Italian 2016