

54. ULUSAL DIYABET KONGRESİ

18 - 22 Nisan 2018 Rixos Sungate Hotel Beldibi / Antalya



Böbrek Yetersizliği Geliştiğinde Diyabet Tedavisi ve Takibi

Dr. Soner Cander

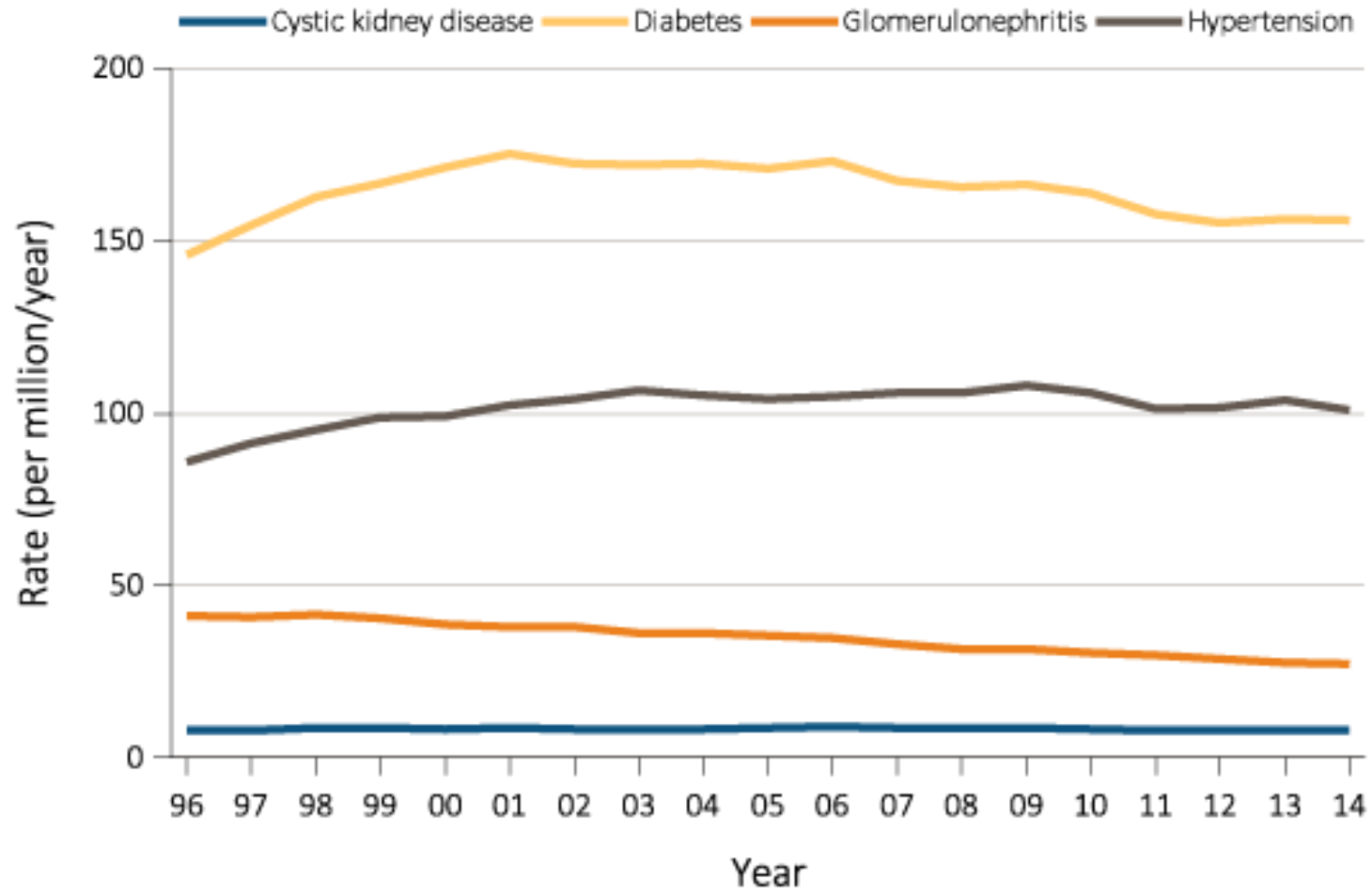
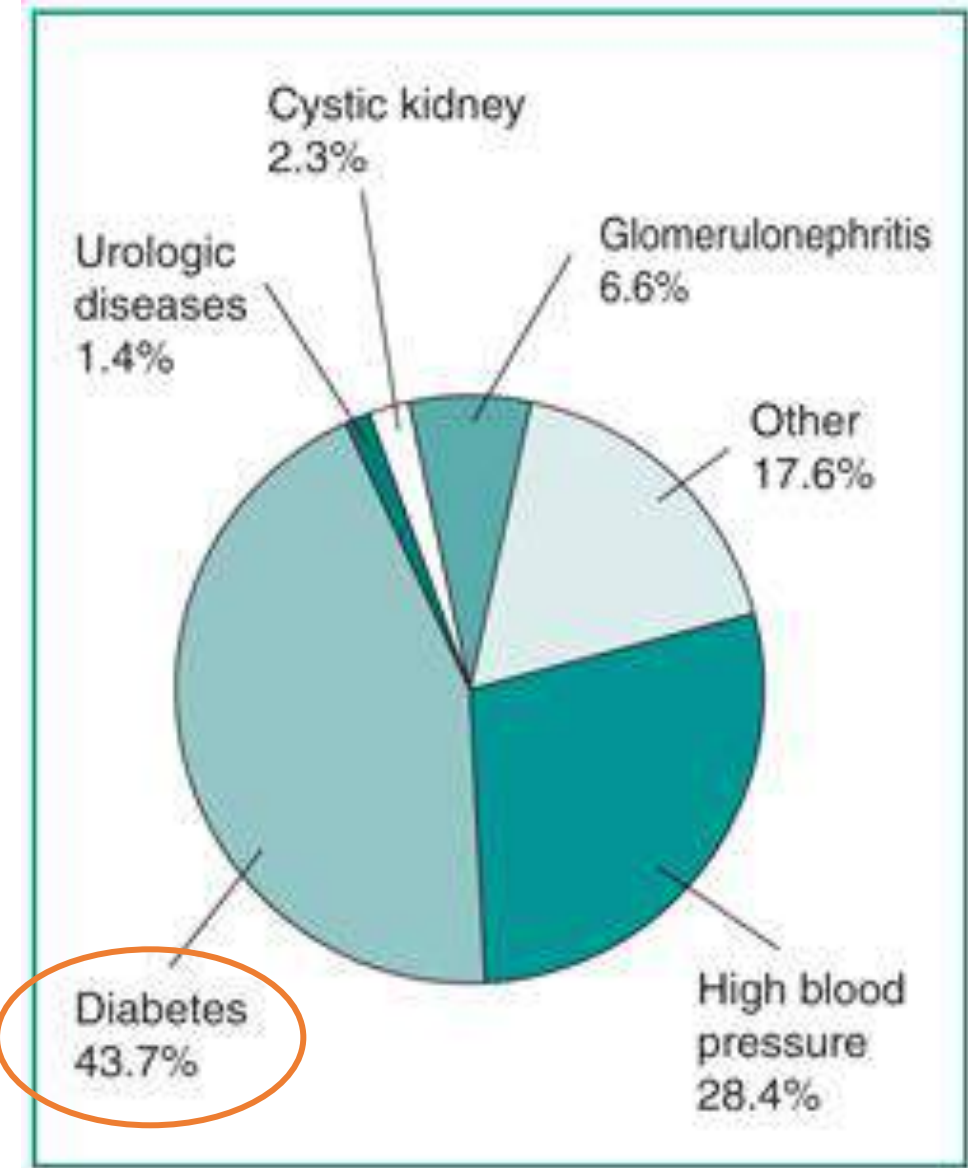
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

54.Ulusal Diyabet Kongresi, Antalya, 19.04.2018

Diyabetik böbrek hastalığı

- Diyabetik hastalarda % 20-40
- Erken tanı ve iyi glisemik kontrol önemli
- Antidiyabetiklerin güvenli kullanımı
- Glisemik kontrolde zorluklar
- Kardiyovasküler risk artışı



Health, United States, 2011: table 51. End-stage renal disease patients, by selected characteristics: United States, selected years 1980–2010. Centers for Disease Control and Prevention www.cdc.gov/nchs/data/hus/2011/051.pdf

Türkiye’de nedenler benzer mi? Türk Nefroloji Derneği verileri

Hemodiyaliz hastaları	n	%
Diabetes mellitus / <i>Diabetes mellitus</i>	2.519	35.36
Tip 1 diabetes mellitus / <i>Type 1 diabetes mellitus</i>	352	4.94
Tip 2 diabetes mellitus / <i>Type 2 diabetes mellitus</i>	2.167	30.42
Hipertansiyon / <i>Hypertension</i> *	1.817	25.51
Glomerülonefrit / <i>Glomerulonephritis</i>	487	6.84
Polikistik böbrek hastalıkları / <i>Polycystic kidney diseases</i>	350	4.91
Amiloidoz / <i>Amyloidosis</i>	156	2.19
Tübülointerstisyel nefrit / <i>Tubulointerstitial nephritis</i>	99	1.39
Obstrüktif nefropati / <i>Obstructive nephropathy</i>	95	1.33
Renal vasküler hastalık / <i>Renal vascular disease</i>	74	1.04
Diğer / <i>Other</i>	571	8.01
Etyolojisi bilinmeyen / <i>Unknown etiology</i>	956	13.42
Toplam / <i>Total</i>	7.124	100.00

Periton diyalizi hastaları	n	%
Diabetes mellitus / <i>Diabetes mellitus</i>	75	32.75
Tip 1 diabetes mellitus / <i>Type 1 diabetes mellitus</i>	20	8.73
Tip 2 diabetes mellitus / <i>Type 2 diabetes mellitus</i>	55	24.02
Hipertansiyon / <i>Hypertension</i> *	70	30.57
Glomerülonefrit / <i>Glomerulonephritis</i>	26	11.35
Polikistik böbrek hastalıkları / <i>Polycystic kidney diseases</i>	10	4.37

Renal tx hastaları	n	%
Hipertansiyon / <i>Hypertension</i> *	270	23.73
Diabetes mellitus / <i>Diabetes mellitus</i>	215	18.89
Tip 1 diabetes mellitus / <i>Type 1 diabetes mellitus</i>	43	3.78
Tip 2 diabetes mellitus / <i>Type 2 diabetes mellitus</i>	172	15.11
Glomerülonefrit / <i>Glomerulonephritis</i>	149	13.09
Polikistik böbrek hastalıkları / <i>Polycystic kidney diseases</i>	55	4.83

Diyabetik Böbrek Hastalığında prognoz

Prognosis of CKD by GFR
and albuminuria categories:
KDIGO 2012

				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 >30 mg/mmol
GFR categories (mL/min per 1.73 m ²) description and range	G1	Normal or high	>90			
	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			

DBH

Glisemik kontrol

- Amaç: komplikasyon gelişimi azaltmak ve ilerleyişini yavaşlatmak
- **DBH'da glisemik kontrol yaklaşımı kompleks hale gelir!**
- İlaçların güvenli kullanımı
- Değişen ilaç metabolizma hızları
- Kişiselleştirilmiş tedavi hedefleri

- İnsülin klirensi ↓
- Renal glukoneogenez ↓
- Alımı ve emilimi etkileyen GI faktörler
- Azalmış ilaç klirensi

Hipoglisemi

- İnsülin rezis ↑
- İnsülin sekresyonu ↓
- Diyalizattan glukoz absorpsiyonu
- Metabolik komplikasyonlar

Hiperglisemi

DBH – Glisemik kontrol takibi – A1c/SBGM ?

Hangi parametre ile takip edilmeli ?

• Standart

- HbA1c 3-6 ayda 1
- Evde kan şeker takibi (SBGM)
 - DBH olmayanlardaki gibi

• Alternatifler

- Fruktozamin/Glikolize albümin
- CGMS

Sabah aç	Sabah tok	Öğlen aç	Öğlen tok	Akşam aç	Akşam tok	Gece 23	Gece 02
	Bazen		Bazen		Bazen		Bazen
*Egzersiz veya yoğun aktivite öncesi *Araç sürme gibi dikkat gerektiren				*Hipoglisemi semptomları varsa *Hipoglisemi düzelttikten sonra			

DBH – Glisemik kontrol takibi

A1c güvenilir mi?

- Karbamilasyon
 - Agar-gel eph yöntemi ile karbamile Hb interferensi; yanlış yüksek sonuç
 - Boronat-agaroz kromatografi ve Tiobarbitürik asid yöntemi tercih

HbA1c ↑

- Eritrosit ömründe azalma
- Hemoliz
- Transfüzyonlar
- Asidoz

HbA1c ↓

Kan şekeri takibi için diğer yöntemler

- Glikolize albümin

- Daha kısa süre aralığı (7-14 gün)
- Proteinüri / periton diyalizi; Güvenilir değil
- Kronik komplikasyonlarla ilişkisini gösteren çalışma yok

- Fruktozamin (non-enz glikolize proteinlerin ürünü ketoamin)

- Daha kısa süre aralığı (7-14 gün)
- Disproteinemi/hipoalbüminemi/periton diyalizi; güvenilir değil

- Konya et al 2013; IV demir ve epo alan DBH; glisemik kontrolü en iyi yansıtan marker HbA1c

[Peacock TP et al. Comparison of glycated albumin and hemoglobin A\(1c\) levels in diabetic subjects on hemodialysis. Kidney Int 2008.](#)

[Freedman Blet al. Glycated albumin and risk of death and hospitalizations in diabetic dialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 2011.](#)

[Freedman Blet al. Relationship between assays of glycemia in diabetic subjects with advanced chronic kidney disease. Am J Nephrol 2010.](#)

[Konya J. Use of complementary markers indiabetic kidney disease undergoing iron or erythropoietin treatment. Diabet Med 2013.](#)

DBH – HbA1c

- Mevcut yöntemler içinde halen en iyisi
- *HbA1c 6-7; Non-DBH ile benzer sonuçlar
- *HbA1c > 7.5 olduğunda yanlış yüksek sonuçlar

Önemli !

- Farkındalık; uygulanan yöntem, böbrek hastalığı ve uygulanan tedavinin HbA1c ölçümü üzerine etkisi
- Test yöntemi; National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) tarafından onaylanmış A1C test yöntemleri.

National Glycohemoglobin Standardization Program

Karbamile Hb ile interfere olmayanlar:

- Bio-Rad D-10 (short Program)
- Bio-Rad D-10 (extended program)
- Bio-Rad Variant II A1c (NU)
- Bio-Rad Variant II Turbo (270-2415/2417)
- Bio-Rad Variant II Turbo 2.0
- Diazyme Direct Enzymatic HbA1c
- Menarini HA-8160 (Diabetes Mode)
- Roche Cobas Integra Gen2
- Roche Tina-quant II on Hitachi
- Sebia Capillarys 2 Flex Piercing
- Siemens DCA 2000/DCA Vantage
- Tosoh G7 Variant Mode
- Tosoh G8 Variant Mode (*Denotes software version 5.24)
- Trinity (Primus) Boronate Affinity HPLC

Harmonizing Hemoglobin A_{1c} Testing
A better A1C test means better diabetes care

Home | News | About the NGSP | More About HbA_{1c} | Obtaining Certification | Certified Methods and Laboratories | CAP GH5 Data | Enter Monitoring Data | Links | Contact Us

Clinical Use | IFCC Standardization | HbA_{1c} and eAG | Convert between IFCC, NGSP and eAG | HbA_{1c} Assay Interferences

Factors that Interfere with HbA_{1c} Test Results

Table 1: Effects of frequently encountered Hb variants and derivatives on HbA_{1c} measurement

Some interferences for some methods are highlighted in gray indicating that they have been tested using a new stricter criterion of >7% difference at 6 and 9% HbA_{1c} to define clinical significance (13). The other methods were tested using either criteria of >10% at 6 and 9% HbA_{1c} or some other criteria.

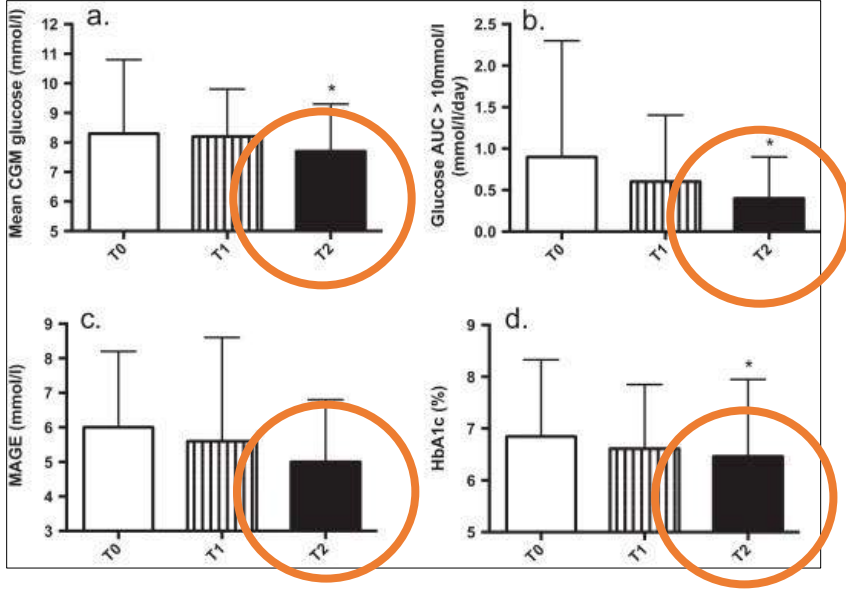
Method (listed in alphabetical order by manufacturer)	Interference (Yes/No)					
	Hb C trait	Hb S trait	Hb E trait	Hb D trait	Elevated HbF	Carb Hb
Abbott Architect c Enzymatic	No 59	No 59	No 59	No 59	-	-
Abbott Architect (Seradyn immunoassay reagents)	Yes 12	Yes 12	@	@	\$	-
Abbott Architect (Abbott immunoassay reagents)	-	-	Yes 56	Yes 56	No <9% 56	-

SBGM

Sabah aç	Sabah tok	Öğlen aç	Öğlen tok	Akşam aç	Akşam tok	Gece 23	Gece 02
	Bazen		Bazen		Bazen		Bazen
*Egzersiz veya yoğun aktivite öncesi *Araç sürme gibi dikkat gerektiren				*Hipoglisemi semptomları varsa *Hipoglisemi düzelttikten sonra			

- İnsülin veya hipoglisemik etkisi olan OAD kullanan hastalar
- Hipoglisemi etkisi olmayan OAD kullananlarda ?
- **Periton diyalizi !!**
- Bazı glukometrelerde glukoz dışı şekerlerle interferans (izodextrin)
 - Yanlış yüksek sonuçlar
 - Glikoz dehidrojenaz piroloquinolin quinone [GDH-PQQ] enzimi içerenler
 - İnterferans 2 hafta sürer

DBH – CGMS?



- 15 hasta, 12 hafta süre
- Diyaliz hastalarında CGM izlemi daha sık tedavi değişimleri ve nihayetinde daha iyi glukoz kontrolü ile ilişkililiydi.

- 28 tip 2 dm – hemodiyaliz
- Bazal-bolus (detemir+aspart)
- başlangıçta toplam 54 saat CGMS ve 3 aylık takip süresi.
- HbA1c % 8.4 → % 7.6
- Hiperglisemik değerler % 41 → % 30
- Hipoglisemide artış yok
- Kilo artışı yok
- İnsülin dozlarında ort % 17 artış

- 30 evre 3 DBH olan tip 2 diyabet hastası, 3 ay, retrospektif
- CGMS(n 14) & SBGM (n 16)
- İnsülin tedavisi % 90
- HbA1c % 9.9 → 9.1 (CGMS & SBGM farklı değil)
- CGMS ile:
- Hiperglisemik süreler % 65 → % 54 (p 0.03)
- Hipoglisemik süreler % 1.2 → % 4.0 (p 0.17)

[Diabetes Res Clin Pract.](#) 2015 Mar;107(3):348-54.
Effectiveness of continuous glucose monitoring in dialysis patients with diabetes: the DIALYDIAB pilot study. [Joubert M](#)

[Clin Nephrol.](#) 2014 Oct;82(4):240-6.
Continuous glucose monitoring in hemodialyzed patients with type 2 diabetes: a multicenter pilot study. [Képénékian L](#)

[Nephrology \(Carlton\).](#) 2018 Mar;23(3):264-268.
Efficacy of self-monitoring of blood glucose versus retrospective continuous glucose monitoring ...[Yeoh E](#)

DBH Glisemik kontrol hedefleri

Tablo 4.3: A1C'yi %1 düşürmenin komplikasyon ve ölüm risklerini azaltma oranları

Tip 1 diyabet (DCCT)	Tip 2 diyabet (UKPDS)
Retinopati riski %35	Diyabete bağlı ölüm %25
Nefropati riski %24-44	Tüm nedenlere bağlı mortalite %7
Nöropati riski %30	Miyokard infarktüsü riski %18
-	Mikrovasküler kompl. riski %35

Kaynaklar: 1. DCCT Research Group. NEJM 1993;329:977.
2. UKPDS Group. Lancet 1998;352:837.

DCCT & EDIC

- İntensif grupta ort A1c 7.2 & konv grupta % 9.1
- İntensif grupta **mikroalbüminüri** oluşumu **% 34 ↓**
- İntensif grupta **progresyon daha yavaş**

UKPDS, Kumamoto

- İntensif grupta **progresyon daha az**
- ## ACCORD (A1c 6.4 & 7.5)
- İntensif grupta **hipoglisemi ve mortalite riski artışı**

ADVANCE (A1c 6.5 & 7.3)

- İntensif grupta **nefropati % 21 daha az** ancak **KVH riskinde azalma yok**

VADT (A1c 6.9 & 8.4)

- İntensif grupta **KVH gelişimi açısından fayda yok**

DBH Glisemik kontrol hedefleri

Metaanaliz 2012

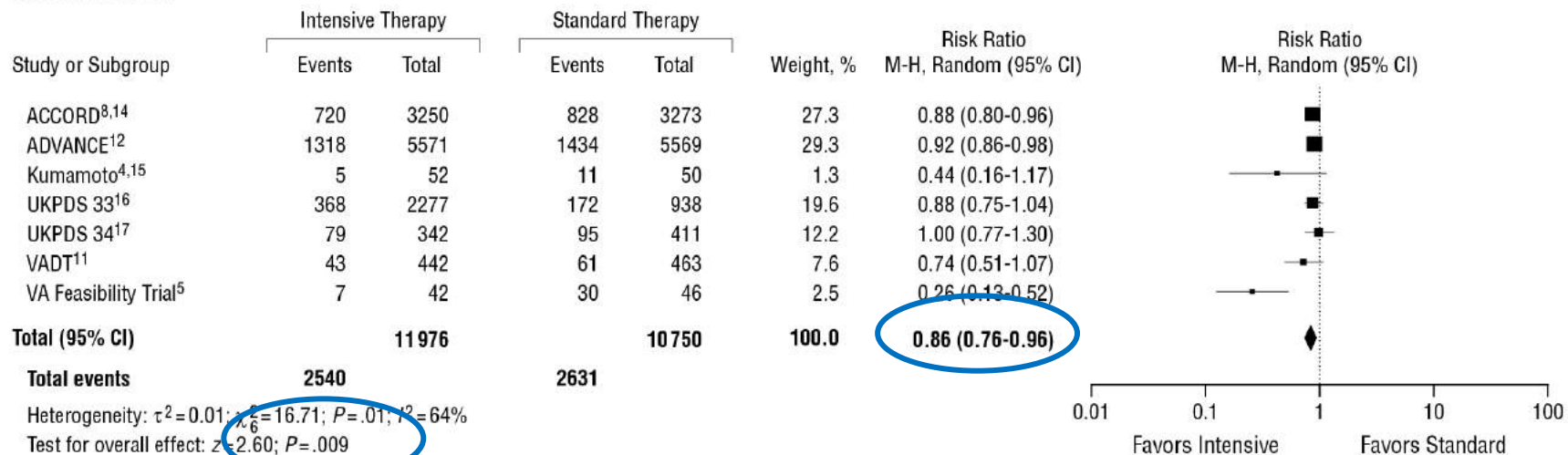
Tip 2 DM

İntensif grupta

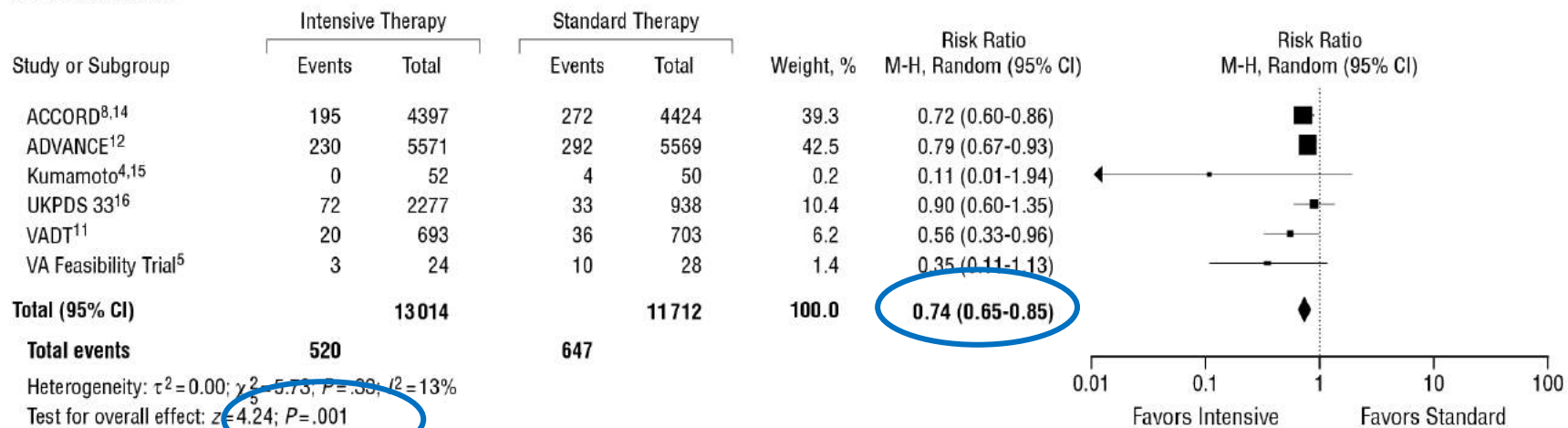
mikroalbüminüri
makroalbüminüri

oluşumu ve
progresyonu
daha düşük

A Microalbuminuria

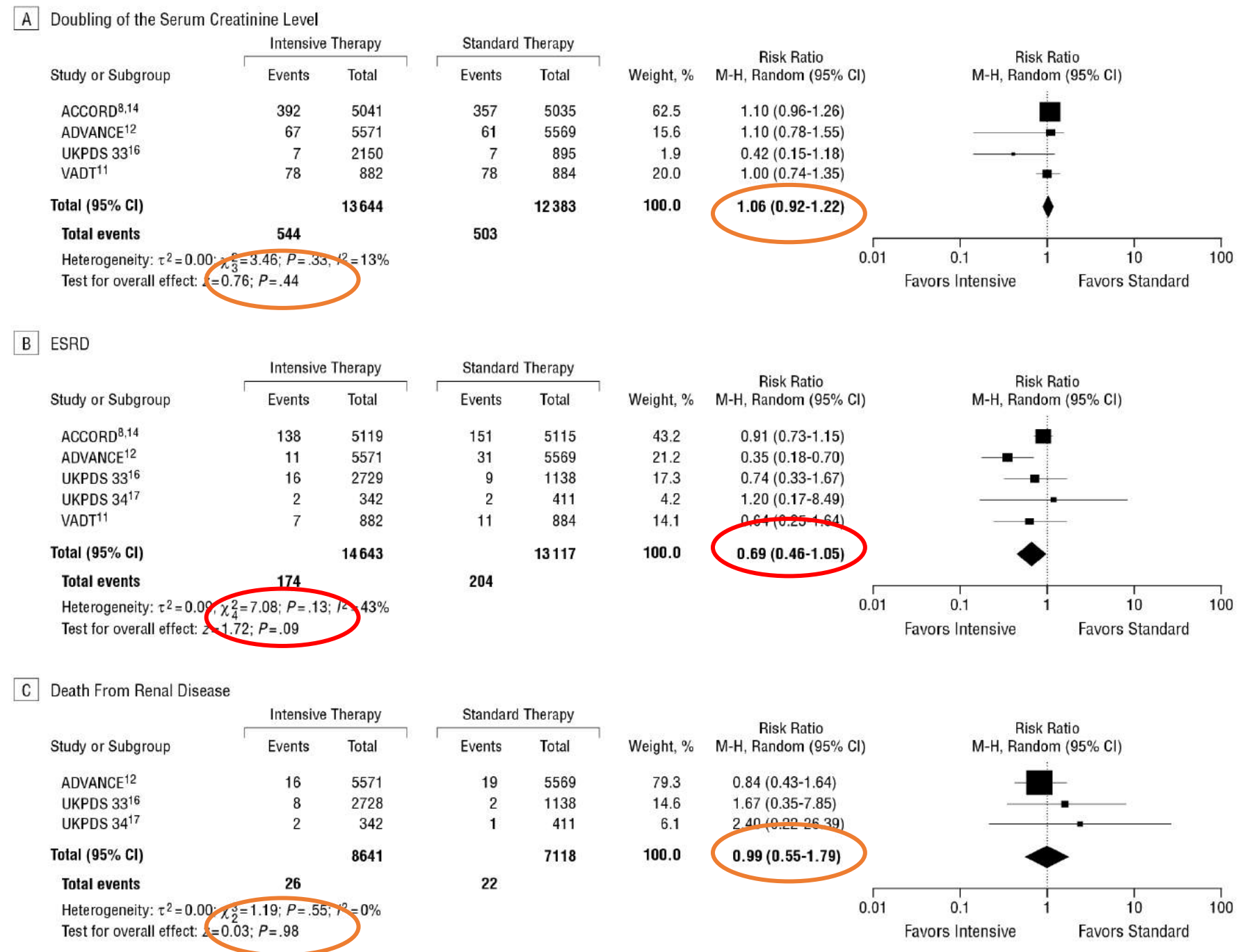


B Macroalbuminuria



DBH Glisemik kontrol hedefleri

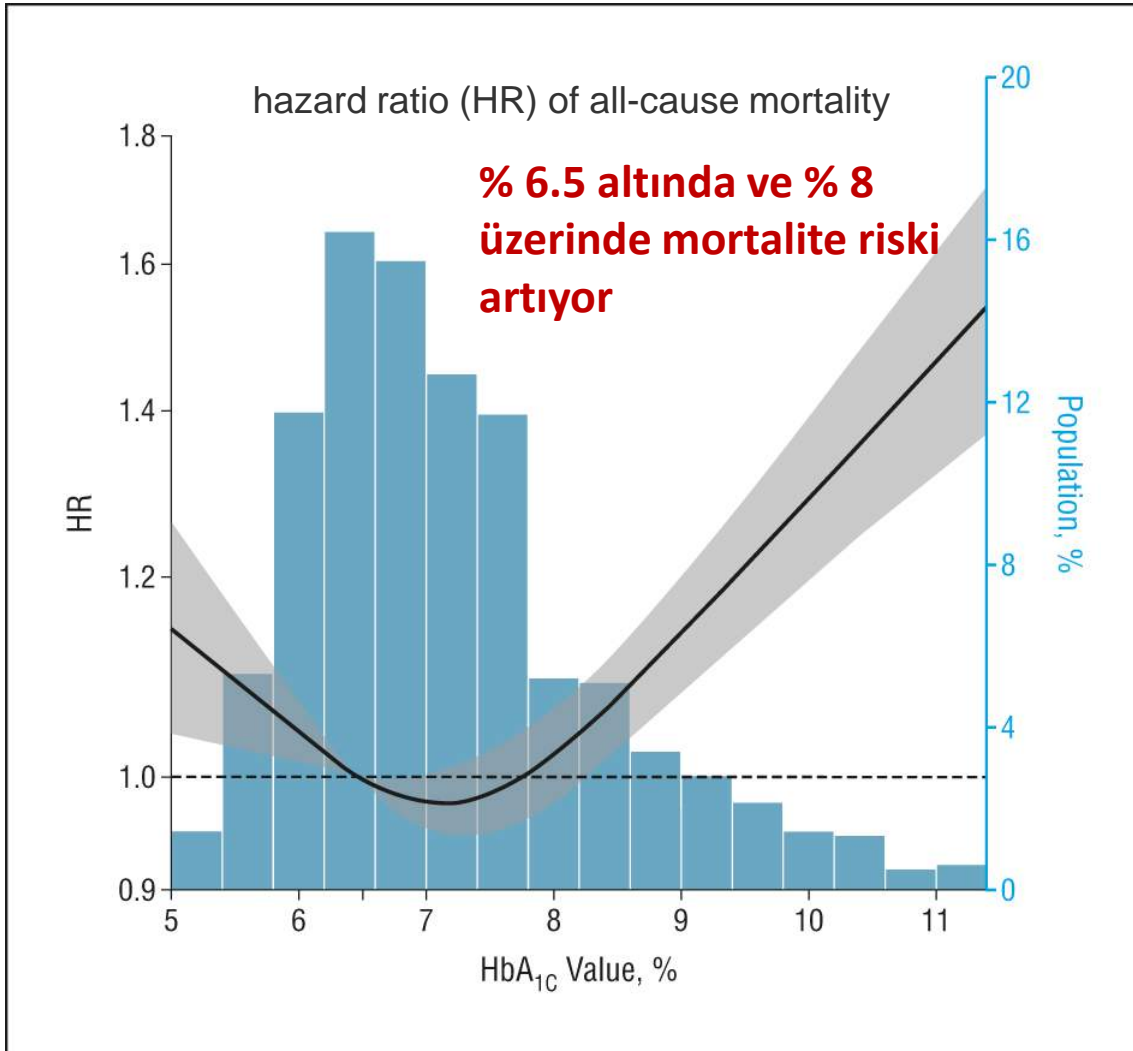
Metaanaliz
2012 Tip 2 DM
Serum kreatinin
düzeyinde **Tx2**,
ESRD gelişimi
veya renal
nedenli
mortalitede
anlamli **fark yok**



Evre 3 ve üzerinde uygun hedef değer ?

23,296 DM, 46 ay, 3665 ölüm, 401 ESRD

ESRD oluşum A1c 7-9 x1.22, A1c >9 x2.52

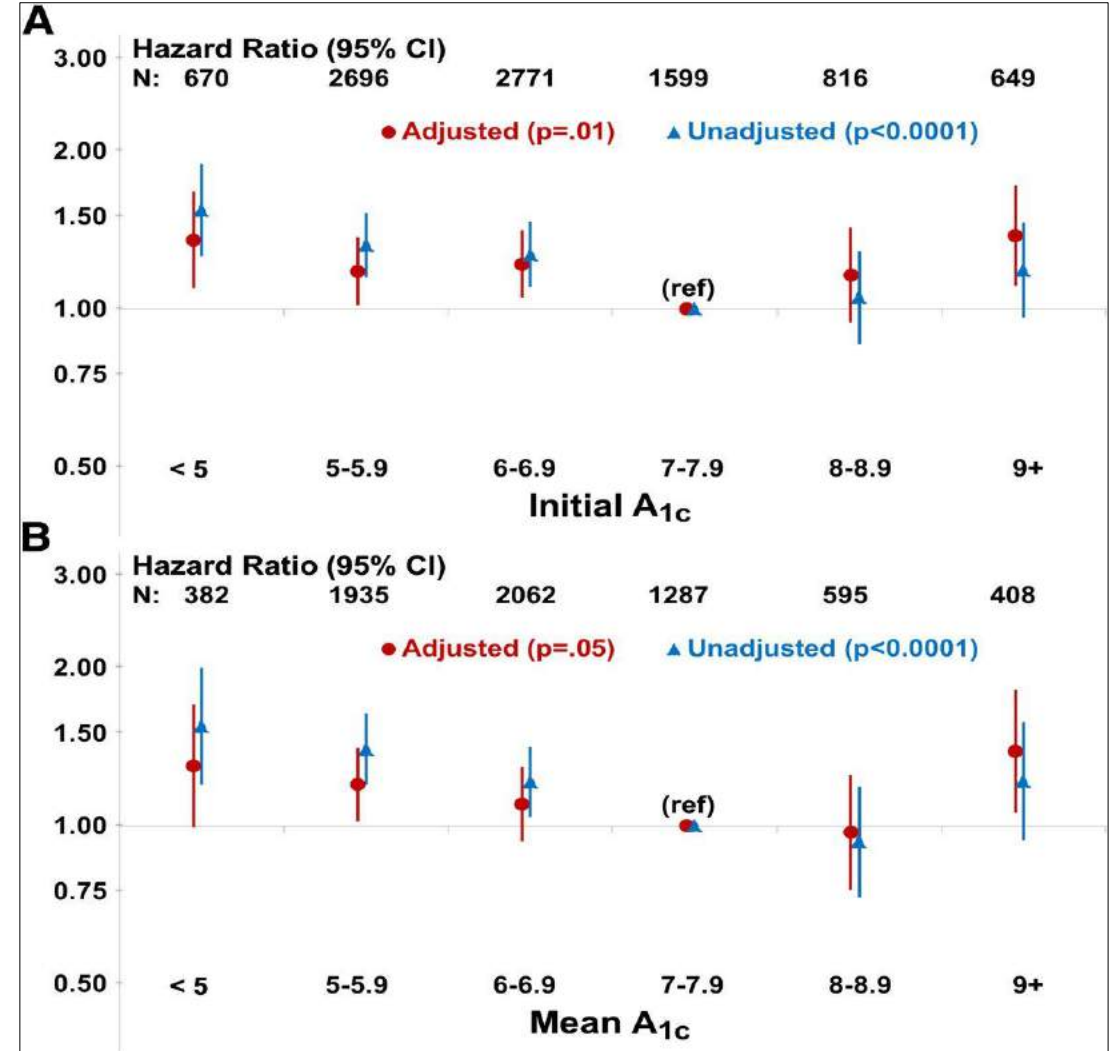


Shurraw. Arch Intern Med. 2011 Nov 28;171(21):1920-7.

9201 hemodiyalize girentip 1 ve tip 2 diyabet hastası 2006-2010

• Mortalite %7-8 dışında A1c

- A1c <5 x1.35
- A1c 5-6 x1.18
- A1c 6-7 x1.21
- A1c 8-9 x1.16
- A1c >9 x1.38



Ramirez. Diabetes Care. 2012 Dec;35(12):2527-32

Evre 3 ve üzerinde uygun hedef değer ?

HbA _{1c} (%)	Unadjusted			Adjusted ^a		
	Pooled HR (95% CI)	P	I ² ; P for Heterogeneity	Pooled HR (95% CI)	P	I ² ; P for Heterogeneity
Baseline						
≤5.4	1.12 (0.99-1.28)	0.08	75%; <0.001	1.08 (0.79-1.49)	0.6	73%; 0.001
5.5-6.4	1.00 (0.89-1.12)	0.9	72%; <0.001	1.01 (0.79-1.28)	0.9	73%; 0.001
6.5-7.4	1.00 (reference)	—	—	1.00 (reference)	—	—
7.5-8.4	0.84 (0.68-1.03)	0.1	89%; <0.001	1.05 (0.90-1.22)	0.6	30%; 0.2
≥8.5	0.89 (0.76-1.03)	0.1	71%; <0.001	1.14 (1.09-1.19)	<0.001	0%; 0.6
Mean						
≤5.4	1.23 (0.97-1.55)	0.09	73%; 0.002	1.09 (0.89-1.34)	0.2	63%; 0.02
5.5-6.4	1.02 (0.93-1.13)	0.7	33%; 0.2	0.98 (0.91-1.06)	0.3	18%; 0.3
6.5-7.4	1.00 (reference)	—	—	1.00 (reference)	—	—
7.5-8.4	0.93 (0.89-0.97)	<0.001	0%; 0.8	1.04 (1.00-1.08)	0.05	0%; 0.9
≥8.5	1.01 (0.97-1.05)	0.6	0%; 0.9	1.29 (1.23-1.35)	<0.001	0%; 0.5

- 10 (9 gözlemsel, 1 randomize çalışma verileri ile metaanaliz, 83.684 hasta)
- Yüksek seviyeler (**≥% 8,5**) artmış **mortalite riski** ile ilişkilidir.
- Çok düşük düzeyleri de (≤% 5.4) artmış mortalite riski ile ilişkili olabilir

DBH – Glisemik kontrol hedefleri

• Hipoglisemi ile ilişkili riskler

- Yaralanma
- Miyokard enfarktüsü
- Nöbet
- İnme
- Ölüm

! Diyaliz hastalarında non-diyaliz DBH olanlara göre özellikle de diyaliz öncesi yememe gibi diyet alımı düzensizlikleri olanlarda risk yüksek

Riskli hasta grubu

- Düzensiz yaşam
- Yaşlılar
- Düzensiz beslenme alışkanlıkları
- İnsülin ve sülfonilüreler
- KBH
- Şiddetli hipoglisemi öyküsü
- Hipoglisemiye farkedememe
- Çocuklar

TABLO 4.1: Glisemik kontrol hedefleri

	Hedef ^(*)
A1C	≤%7 (≤53 mmol/mol)

^(*)Glisemik hedefler bireyselleştirilmelidir. Hastanın yaşam beklenti süresi, diyabet yaşı, hipoglisemi riski, diyabet komplikasyonları ve eşlik eden diğer hastalıklarına göre belirlenmeli, gerekirse daha esnek glisemik kontrol hedeflenmelidir.

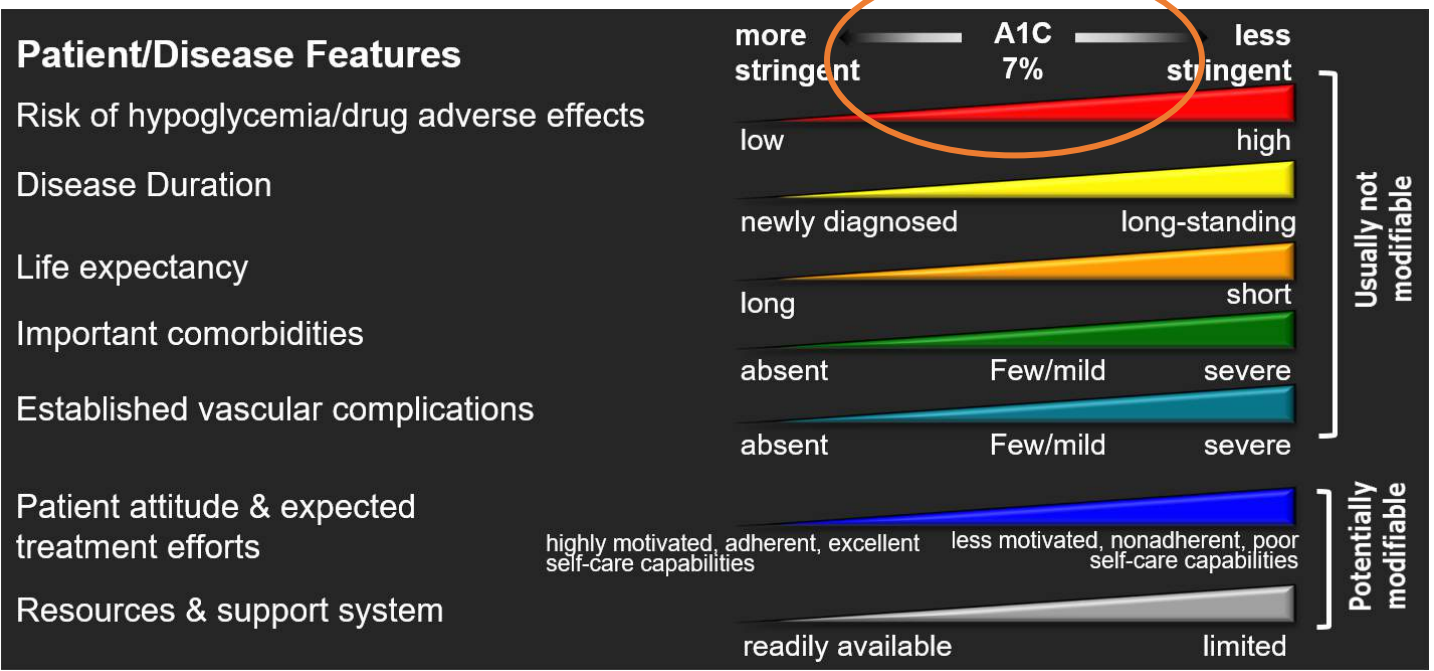
TEMMD 2017

ADA 2014

Diabetic Kidney Disease: A Report From an ADA Consensus Conference

Diabetes Care 2014;37:2864–2883 | DOI: 10.2337/dc14-1296

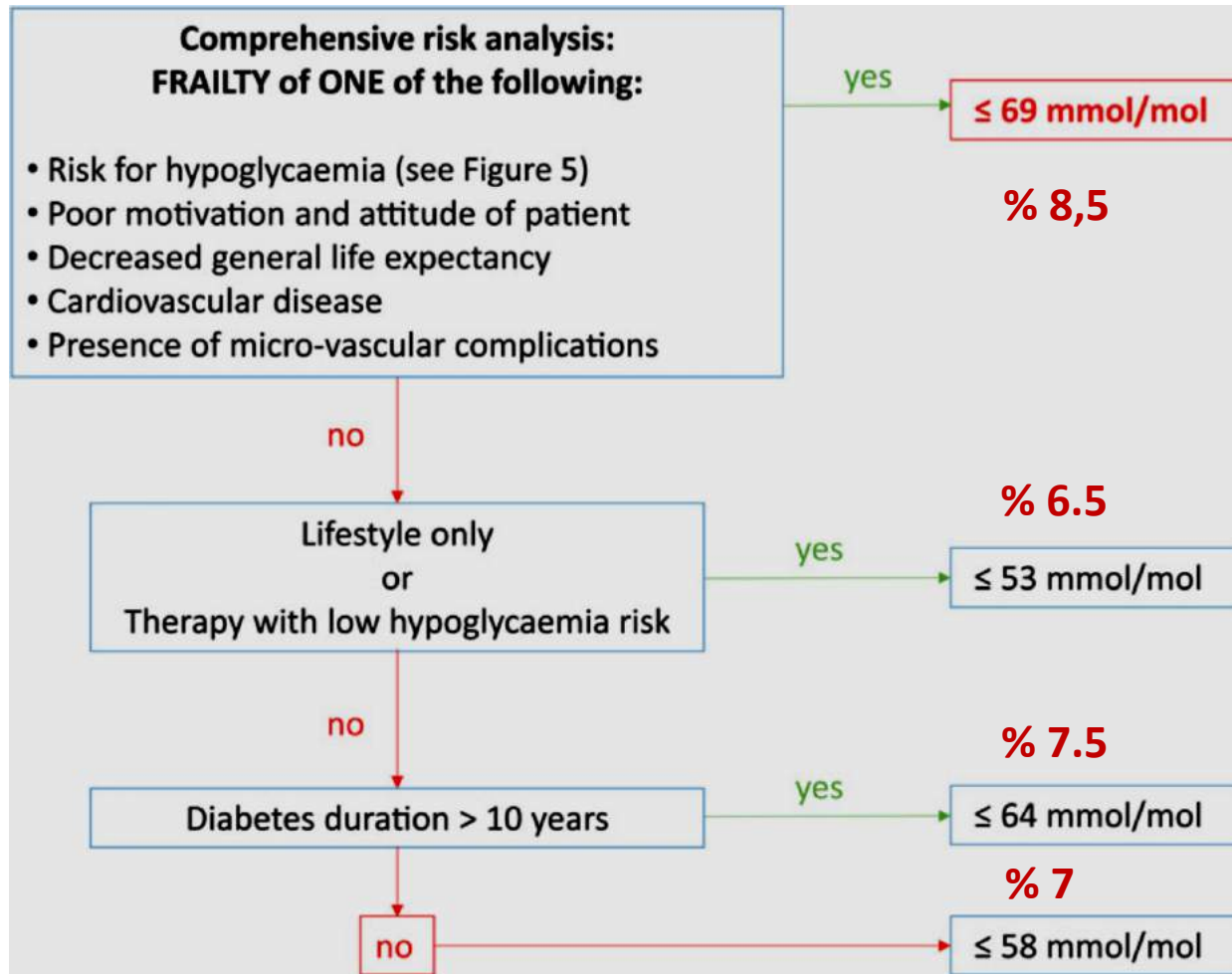
Katherine R. Tuttle,¹ George L. Bakris,² Rudolf W. Bilous,³ Jane L. Chiang,⁴ Ian H. de Boer,⁵ Jordi Goldstein-Fuchs,⁶ Irl B. Hirsch,⁷ Kamyar Kalantar-Zadeh,⁸ Andrew S. Narva,⁹ Sankar D. Navaneethan,¹⁰ Joshua J. Neumiller,¹¹ Uptal D. Patel,¹² Robert E. Ratner,⁴ Adam T. Whaley-Connell,¹³ and Mark E. Molitch¹⁴



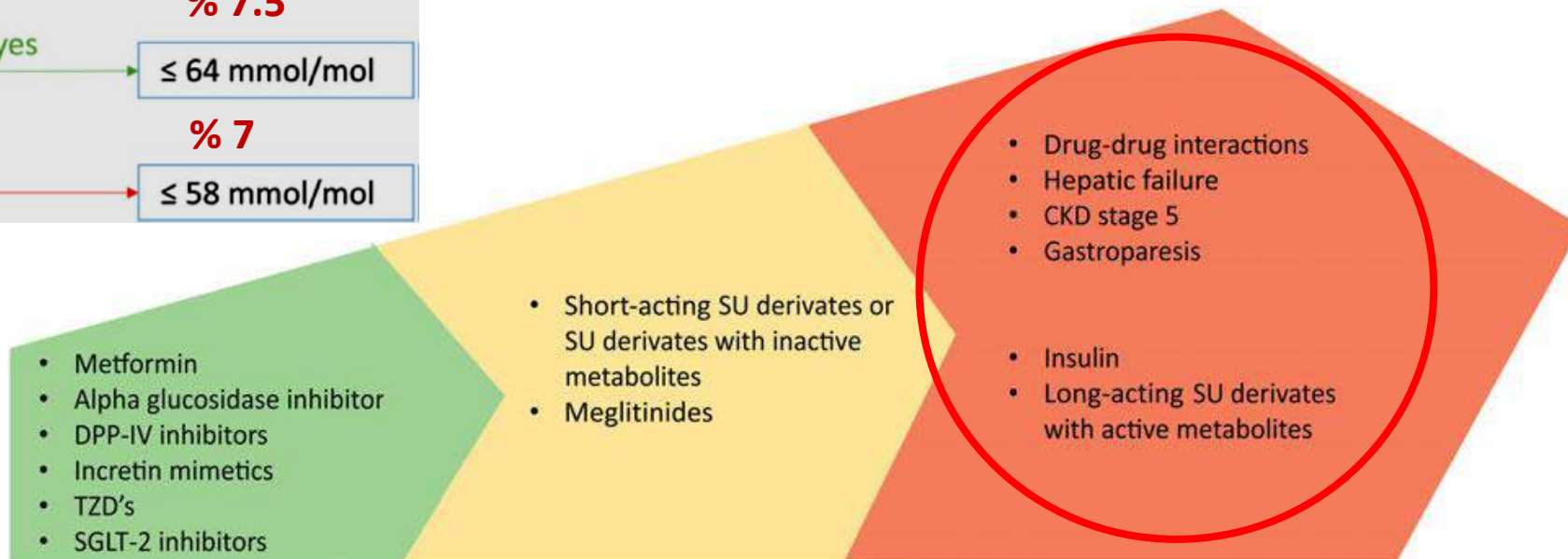
ADA 2018

<p>Hyperglycemia</p> <p>Goal is A1C < 7% A goal of <6.5% may be appropriate in early-onset diabetes in younger patients</p> <p>Treatment consists of lifestyle modification, oral medications, and injectable medications, including insulin</p>	<p>A1C < 8% when GFR < 60 mL/min/1.73 m² due to increased risks of hypoglycemia</p> <p>Imprecision of A1C with CKD strengthens reliance of SMBG in making treatment decisions</p> <p>Doses of insulin and other injectable and oral medications used to lower blood glucose often need to be reduced for eGFR < 60 mL/min/1.73 m²</p>
--	---

ERA-EDTA-ERBP 2015

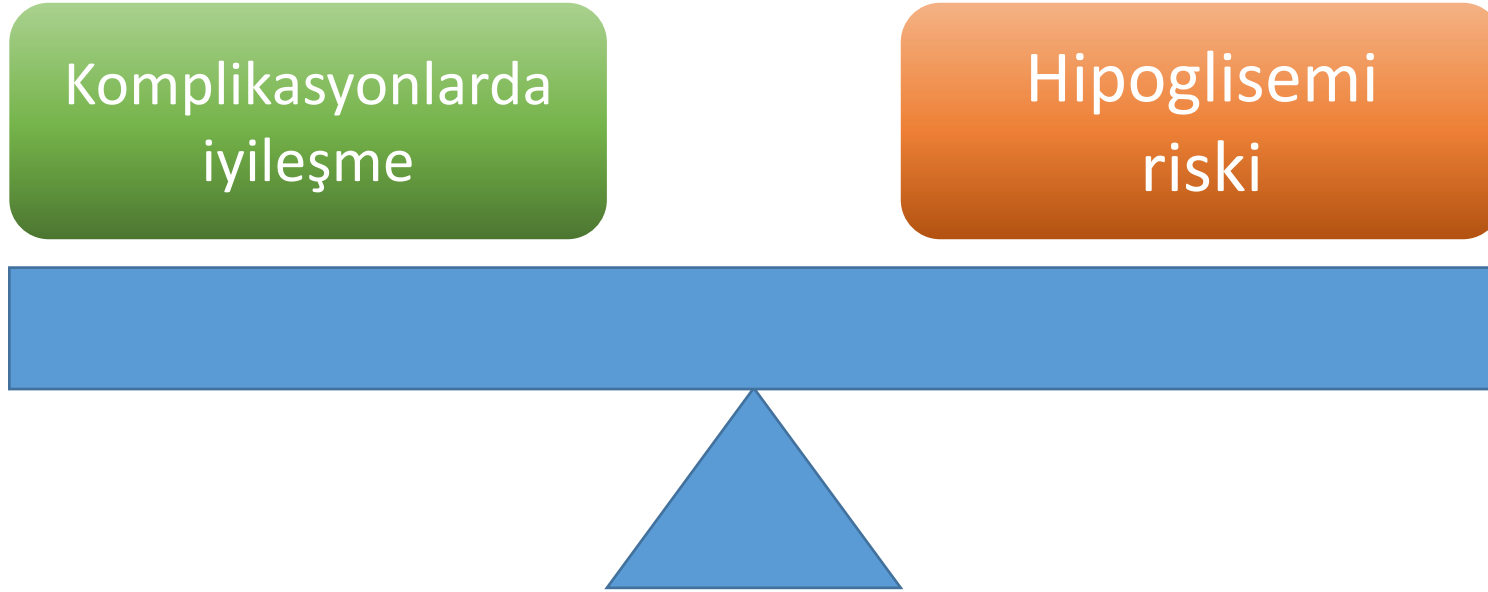


[Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher \(eGFR < 45 mL/min\). Nephrology Dialysis Transplantation. 2015 Apr 30;30\(suppl_2\):ii1-42.](#)



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

DBH – Glisemik kontrol hedefleri



En iyi fayda/zarar

KIDIGO 2012 & KDOQI 2012

≈ % 7

ERA-EDTA-ERBP 2015

% 7-8.5

ADA & TEMD 2017-18

% 6.5-8

European Renal Association & European Dialysis And Transplant Association (ERA-EDTA) European Renal Best Practice (ERBP)
National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) / Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)

- [Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher \(eGFR < 45 mL/min\). Nephrology Dialysis Transplantation. 2015 Apr 30;30\(suppl 2\):ii1-42.](#)
- [National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. Am J Kidney Dis 2012; 60:850.](#)
- [KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Sup 2013; 3\(1\)](#)

DBH – Diyabet tedavisi

- Non-farmakolojik
- Farmakolojik
 - İnsülin dışı
 - İnsülin

DBH – Diyabet Tedavisi – OAD - Metformin

- FDA: serum creat $\geq 1,5(M)-1,4(F)$ mg/dl veya GFR düşüklüğü olan 80 yaş üstü hastalarda kullanılmamalı

• Cochrane Database

- 347 prospektif / gözlemsel çalışma
- 70490 hasta yılda laktik asidoz yok

[Cochrane Database Syst Rev.](#) 2010 Apr 14;(4):CD002967.

Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus.

[Salpeter SR](#)¹, [Greyber E](#), [Pasternak GA](#), [Salpeter EE](#).

• Metformin ilişkili laktik asidoz (14 hasta)

- Tümünde laktik asidoza neden olabilecek başka nedenler var (şok, doku hipoksisi..)
- 10 hastada kreatinin yüksek, 4 hastada kreat N

[Diabetes Care.](#) 1995 Jun;18(6):779-84.





Role of metformin accumulation in metformin-associated lactic acidosis.

[Lalau JD](#)¹, [Lacroix C](#), [Compagnon P](#), [de Cagny B](#), [Rigaud JP](#), [Bleichner G](#), [Chauveau P](#), [Dulbecco P](#), [Guérin C](#), [Haegy JM](#), et al.

DBH – Diyabet Tedavisi – OAD

Metformin

ADA/TEMED	Doz modifikas. eGFR	Başlama / kullanma eGFR
Metformin	45-60: % 50	<45

- GFR > 60 ml/dak/1.73m²  Doz düşürme gerekli değil
- GFR 45-59 ml/dak/1.73m²  Doz redüksiyonu + yakın takip
- GFR 30-44 ml/dak/1.73m²  Doz redüksiyonu (% 50)/maks 1 gr gün – yeni metformin başlama + yakın takip
- GFR < 30 ml/dak/1.73m²  Metformin kesilmeli

**Diyaliz hastalarında kullanılmamalı

*** sepsis / şok, hipotansiyon, akut miyokard enfarktüsü, radyografik kontrast veya diğer nefrotoksik ajanların kullanımı varsa kesilmeli

DBH – Diyabet Tedavisi – OAD

Sülfonilüreler: Glipizid, Glimeprid, Gliburid, Gliklazid

- SFU ve metabolitleri renal yolla atılır
- Hipoglisemi riski
- Glipizid: Büyük oranda karaciğerden metabolize edilir
- Glimeprid/Gliburid; **renal yolla atılan aktif metabolitler** nedeniyle GFR < 60 hastalarda belirgin risk artışı
- Proteinlere güçlü bağlanma
- Beta blokerler, salisilat ve warfarin serbest SU düzeylerini arttıırırlar

ADA/TEMD	Doz modifikas. eGFR	Başlama / kullanma eGFR
Gliklazid	15-30: % 50	<15
Glipizid	15-30: % 50	<15
Glimeprid	30-60: 1 mg/gün	<30
Glibenklamid (Gliburid)	30-60: % 50	<60 <30

DBH – Diyabet Tedavisi – OAD

Glinidler: Nateglinid, Repaglinid

- Kısa etkili insülin salgılatımı
- Hipoglisemi riski +
- Diyaliz hastasında kullanım ?
- Nateglinid;
 - Aktif metaboliti renal atılıma sahip
 - Diyalizle uzaklaştırılabilir (diyaliz hastalarında kullanılabilir)
- Repaglinid;
 - Hapatik metabolizasyon, aktif metabolit yok.
 - DBH’de daha güvenli ancak en düşük dozla başlanmalı ve GFR<30 ise dikkatli olunmalı

ADA/TEMD	Doz modifikas. eGFR	Başlama / kullanma eGFR
Repaglinid	En düşük dozla başla	<15
Nateglinid	En düşük dozla başla	<15

DBH – Diyabet Tedavisi – OAD

Tiazolidinedionlar; Pioglitazon

- Karaciğerde metabolize olur
- Hipoglisemi riski yok
- Sıvı retansiyonu riski +
- Kırık riski +
- Mesane tm riski ?
- Doz değişikliği gerekli değil
- Proteinlere yüksek bağlanma (hemodiyalizden etkilenmez)

ADA/TEMD	Doz modifikas. eGFR	Başlama / kullanma eGFR
Pioglitazon	-	<30

DBH – Diyabet Tedavisi – OAD

Alfa glukozidaz inh; Akarboz, Miglitol

- Akarboz sistemik dolaşıma geçiş < % 2, aktif metabolit +
 - Renal fonk bozukluğunda akarboz ve metabolit seviyesi yükselir
- Miglitol > % 95 renal atılım (GFR < 25 ise kullanılmamalı)
- Veri olmadığından kreatinin > 2 mg/dl olduğunda kullanılmamalı
- Diyaliz hastalarında önerilmiyor

ADA/TEMD	Doz modifikas. eGFR	Başlama / kullanma eGFR
Akarboz	-	<25

DBH – Diyabet Tedavisi – OAD

DPP4i; sitagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin

- Sitagliptin; % 80 renal atılım
- Linagliptin; renal atılımı düşük (% 6)
- Kalb yetmezliğinde dikkat
- Veriler yetersiz
- Linagliptin dışında doz modifikasyonu gerekli
- Diyalizde doz modifikasyonu ile kullanılabilirler

ADA/TEMD	Doz modifikas. eGFR	Başlama / kullanma eGFR
Sitagliptin	30-60: % 50	<30
Vildagliptin	15-60: % 50	<15
Saksagliptin	15-60: % 50	<15
Linagliptin	-	<15

DBH – Diyabet Tedavisi

GLP1a; exenatid, liraglutid

- Exenatid
 - Exenatidle GFR azalması bildirimleri +
 - Diyaliz hastalarında kullanılmamalı
- Liraglutid
 - Renal yolla metabolize edilmiyor
 - Doz redüksiyonu gerekli değil
 - Ancak yeterli veri yok
 - Diyaliz hastalarında kullanımı ?
 - Çalışma sürüyor

ADA/TEMD	Doz modifikas. eGFR	Başlama / kullanma eGFR
Exenatid	30-50: % 50	<30
Liraglutid		<50

DBH – Diyabet Tedavisi – OAD

SGLT2i; Dapagliflozin, Canagliflozin, Empagliflozin

- Hipoglisemi riski monoterapide düşük
- Veri az
- İnvasküler volüm kontraksiyonu
- GFR düşmesi ile beraber etkinlikte azalma
- Loop diüretiklerle etkileşim
- Diyaliz hastalarında kullanılmamalı

ADA/TEMD	Doz modifikas. eGFR	Başlama / kullanma eGFR
Dapagliflozin		<60
Canagliflozin	45-60: % 50	<45
Empagliflozin	-	<45

ERA EDTA ERBP 2015

		CKD-1	CKD-2	CKD-3	CKD-4	CKD-5ND	CKD-5D	
Sulfonylureas	Metformin	No adjustments		1,5g-850 mg/day*	500 mg/day**	Consider carefully/Awaiting further data		
	Chlorpropamide	No adjustments		100-125 mg/day	To be avoided			
	Acetohexamide	To be avoided						
	Tolazamide	To be avoided						
	Tolbutamide	250mg. 1-3 times/dav					To be avoided	
	Glipizide	No adjustments						
	Glicazide	Start at low doses and dose titration every 1-4 weeks						
	Glyburide	To be avoided						
	Glimepiride	Recude dosage to 1 mg/day					To be avoided	
	Gliquidone	No adjustments						
α-gluc inhibitors	Repaglinide	No adjustments					Limited experience available	
	Nateglinide	No adjustments					Start at 60 mg/day	To be avoided
	Acarbose	No adjustments				use lowest dose and <50mg		
	Miglitol	Limited experience available						
	Pioglitazone	No adjustments						
DPP-IV inhibitors	Sitagliptin	No adjustments		Reduce to 50 mg/day	Reduce to 25 mg/day			
	Vildagliptin	No adjustments		Reduce to 50 mg/once daily				
	Saxagliptin	No adjustments		Reduce to 2.5 mg/once daily				
	Linagliptin	No adjustments						
	Alogliptin	No adjustments		Reduce to 12,5 mg/daily				
Incretin Mimetics	Exenatide	No adjustments	Reduce dose to 5 mcg/once to twice daily		To be avoided			
	Liraglutide	Limited experience available						
	Lixisenatide	No adjustments	Careful use if GFR 80-50 mL/min					No experience available
	Pramlintide	Limited experience available						
SGLT-2 inhibitors	Dapagliflozin	Limited experience available						
	Canagliflozin	Reduced efficacy		Careful monitoring		To be avoided		
	Empagliflozin	Limited experience available						

DBH – Diyabet Tedavisi - İnsülin

- **İnsülin T1/2 uzar, İnsülin ihtiyacı azalır**
 - Doz modifikasyonu yapılmalı
- **Gastrointestinal faktörler**
 - Gastrik boşalma süresi 7 beslenme problemleri
 - **Postprandiyal uygulama daha faydalı olabilir**
- **Diyalizat içerikleri**

- İnsülin klirensi ↓
- Renal glukoneogenez ↓
- Alımı ve emilimi etkileyen Gİ faktörler
- Azalmış ilaç klirensi

Hipoglisemi

- İnsülin rezis ↑
- İnsülin sekresyonu ↓
- Diyalizattan glukoz absorpsiyonu
- Metabolik komplikasyonlar

Hiperglisemi

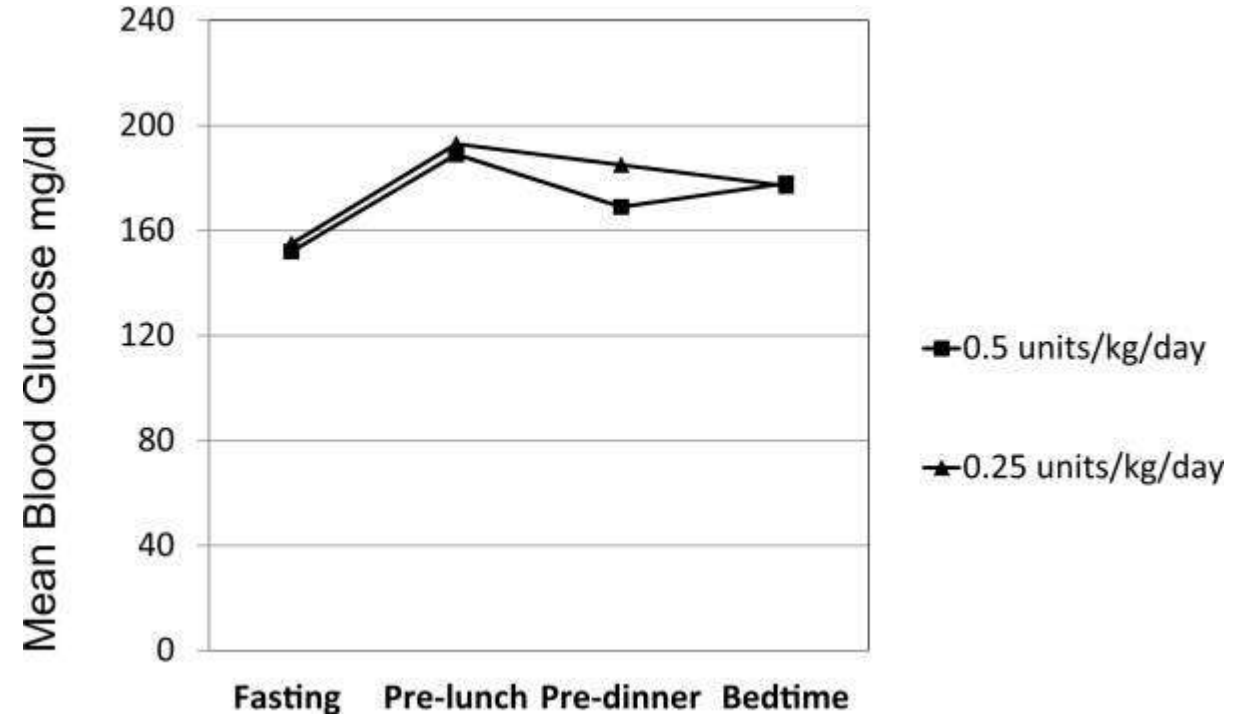
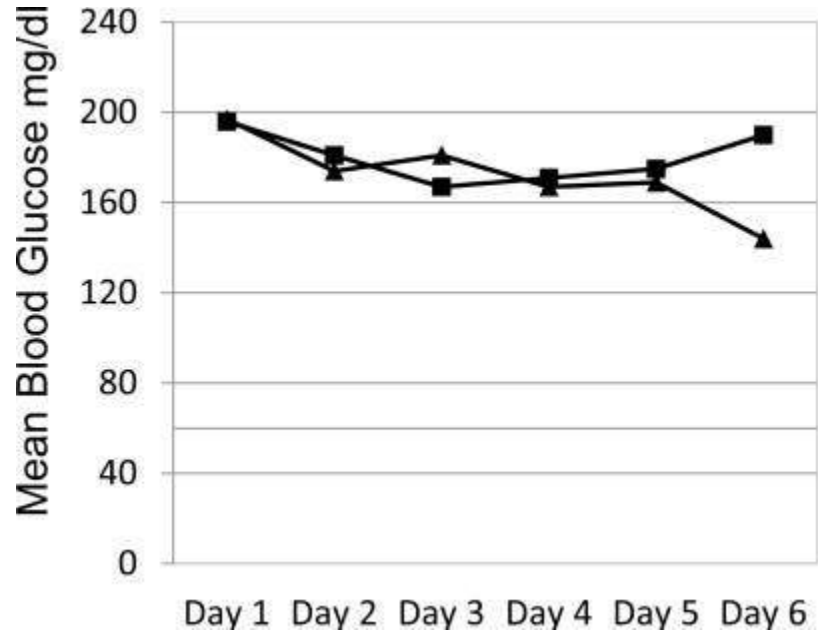
DBH – Diyabet Tedavisi - İnsülin

Günlük toplam insülin dozu:
GFR 10-50 mL/dak → % 25 azalt
GFR < 10 mL/dak → % 50 azalt

[Diabetes Care.](#) 2012 Oct;35(10):1970-4.

A randomized trial of two weight- based doses of insulin glargine and glulisine in hospitalized subjects with type 2 diabetes and renal insufficiency. [Baldwin D](#)

- Hastanede yatan 107 tip 2 diyabet hastası GFR < 45
- Hedef glukoz düzeyi (100-180 sağlanma oranı açısından fark yok
- Hipoglisemi % 30 (0.5 U/kg) & % 15.8 (0.25 U/kg)



Non-diyaliz

Hemodiyaliz

Periton Diyalizi

Non-farmakolojik tedaviler

Diyet, egzersiz, kilo kontrolü. Tuz, protein ve sıvı kısıtlaması açısından dikkat !

Farmakolojik tedavi

Non-insülin

- Kısa etkili SU (glipizid) veya Repaglinid düşük doz
- Metformin GFR > 45 ise (GFR 30-45 ?)
- Diğer ajanlarda veri yetersiz ilk seçenek olmamalı

İnsülin

- Prensipler ve protokoller Non-DBH'deki gibi
- GFR'ye göre doz modifikasyonu önerilir
- İnsülin ayarlaması genellikle ampiriktir

- Non-insülin ajanlarda veri yetersizliği ve eliminasyondaki değişiklikler nedeniyle insülin tedavisi genelde tercih edilir
- Çoğu OAD kontrendike
- OAD tercihinde glipizid ve repaglinid
- İnsülin tedavi prensipleri genel diyabet tedavisi ile aynı
- Doz % 50 azaltılmalı
- İnsülin tedavi rejimi ve preparat seçimi açısından görüş birliği yok

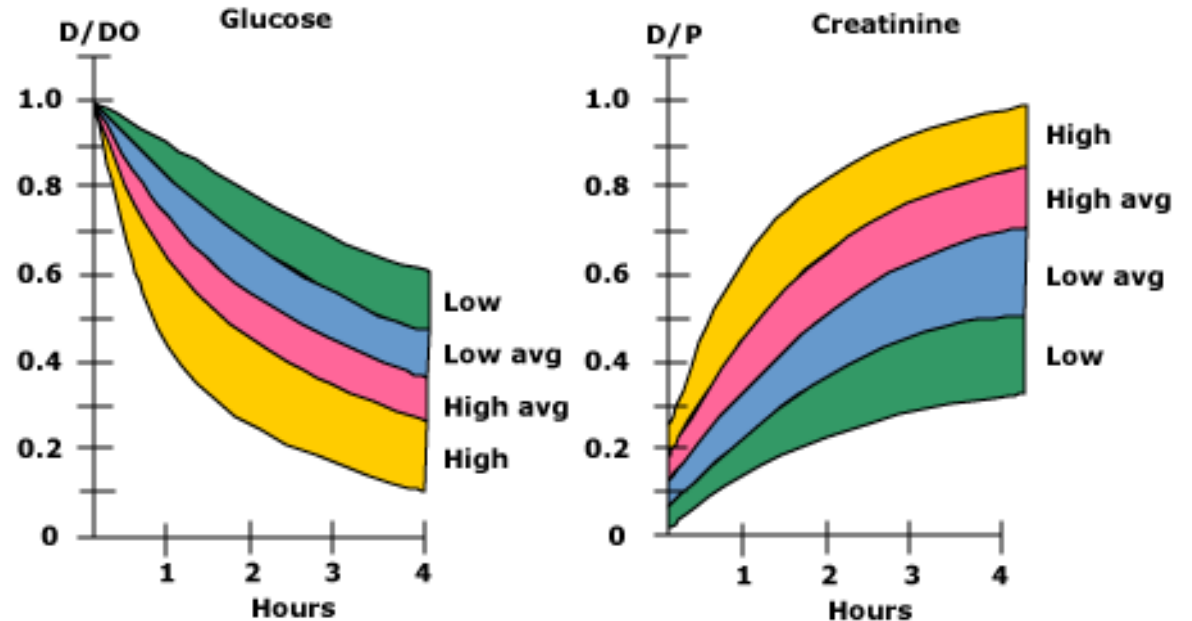
- Çoğu hastada insülin tedavisi gerekli
- İntraperitoneal insülin tercih edilmiyor
 - CAPDsüreleri ve öğün zamanları değişken,
 - bakteriyel kontaminasyon
 - insülin kaybı (x2 insülin gereksinimi)
 - peritoneal fibroblastik proliferasyon
 - olumsuz lipid profili (HDL düşüklüğü, trig yüksekliği)

DBH – Glisemi yönetimi Periton diyalizi hastaları

- High transporters
 - Hızlı glukoz yüklenmesi →
 - hiperglisemi
 - yetersiz diyaliz-ultrafiltrasyon
 - ödem
- Gece diyalizine geçmeleri faydalı
- Karbonhidrat koruyucu diyalizatlar
 - Glukoz polimerleri
 - Icodextrin % 2.5 dekstroz kadar karbonhidrat yükü, % 4.25 dekstroz kadar ultrafiltrasyon
 - Aminoasid içeren diyalizatlar

Peritoneal kinetiklerdeki değişimler
Peritoneal denge testi

Peritoneal equilibration test



DBH – sorunlu durumlar

• Hiperglisemi

- Çoğunlukla neden yanlış insülin dozları veya uyumsuzluk
- İnsülin absorpsiyonundaki yetersizlikler

• Şiddetli hiperglisemi ve DKA

- Hipovolemi beklenmez bu nedenle çok yüksek glisemi değerlerine karşın minimal semptomlar
- Hiperpotasemi !!!, hiponatremi, intravasküler sıvı ekspansiyonu

• Hipoglisemi (Sık ve dirençli)

- Düşük kalori alımı, infeksiyon ve malign durumlar
- Uzun etkili antidiyabetikler ve kontregülatuar yanıtı bozan ajanlar (beta bloker gibi) kullanılmamalı

• Brittle diyabet

- Gastroparezi (Ted.metoklopramid, betanekol)
- Uyumsuzluk (tedavi/diyet)
- Düzensiz beslenme
- Düzensiz CAPD zamanlaması
- Görme problemleri
- Depresyon

Sonuç

- DBH insülin direnci ve metabolizmasındaki değişiklikler nedeniyle glisemik kontrol komplike olur
- Glisemik kontrolde bazı olumsuzluklara karşın HbA1c tercih edilecek yöntem, hedef \approx % 7
- Farmakolojik tedavide güvenli ve uygun ajan seçimi dikkatli ve uzman değerlendirmesi gerektirir
- Kısa etkili SU/glinidler tercih edilmekle birlikte ESRD hastalarında çoğunlukla doz modifikasyonu ile birlikte insülin tedavisi gereklidir
- Diyaliz hastalarında glisemik kontrolü bozan diğer faktörlere dikkat edilmelidir

...hürriyetin de,
eşitliğin de,
adaletin de
dayanak noktası,
**ULUSAL
EGEMENLİKTİR.**

K. Atatürk



Dikkatiniz için
teşekkürler

