

Analisi retrospettiva del pattern glicemico in pazienti diabetici in emodialisi con sistema di monitoraggio continuo del glucosio interstiziale (CGM)



G. Grassi¹, M. Gai², I. Merlo², N. Bonelli¹, S. Dellepiane², V. Cantaluppi², F. Fop², L. Biancone², E. Ghigo¹
giorgio.grassi@gmail.com

¹SCDU Endocrinologia Diabetologia e Metabolismo - Città della Salute e della Scienza di Torino, sede Molinette; ²SCU Nefrologia, Dialisi e Trapianto

Parole chiave: Profilo glicemico, Emodialisi, Monitoraggio glicemico interstiziale continuo (CGM)

Key words: Glycemic pattern, Hemodialysis, Continuous interstitial glucose monitoring (CGM)

Il Giornale di AMD, 2013; 16:280-286

Riassunto

Nel 45% dei pazienti sottoposti a dialisi, il diabete è la causa primaria dell'insufficienza renale. In tali pazienti le complicanze legate alla dialisi, in particolare la malattia cardiovascolare, e la mortalità sono nettamente superiori rispetto ai pazienti non diabetici e recenti studi hanno dimostrato come un adeguato controllo glicemico impatti positivamente sulla sopravvivenza di tali pazienti.

Scopo. Abbiamo utilizzato un dispositivo CGM di tipo retrospettivo, per un periodo di 6 giorni, al fine di analizzare la variabilità dei profili glicemici:

- all'interno delle sedute dialitiche;
- nel periodo immediatamente successivo alle sedute;
- nei giorni di dialisi rispetto ai giorni di non-dialisi con particolare riferimento al periodo notturno.

Materiali e metodi. 12 pazienti, 9 maschi e 3 femmine. Età media $61,8 \pm 13,9$ anni; HbA1c media $55,07 \pm 9,93$ mmol/mol. Schema dialitico trisettimanale. Schema terapeutico per il controllo della glicemia: trattamento insulinico sostitutivo di tipo quadriniettivo. Il dispositivo CGM è stato posizionato il primo giorno di studio e rimosso il sesto giorno, in entrambi i casi prima dell'inizio della sessione dialitica.

Risultati. In fase intradialitica, è stato possibile individuare un nadir glicemico. In fase post-dialitica, preprandiale, è stato possibile evidenziare un picco iperglicemico.

Conclusioni. Nei pazienti diabetici sottoposti a trattamento dialitico sostitutivo il monitoraggio glicemico continuo (CGM), si è dimostrato uno strumento appropriato per valutare la variabilità glicemica intradialitica ed interdialitica, ed ha evidenziato l'opportunità di sviluppare sistemi di monitoraggio glicemico continuo in corso di emodialisi (HD), collegati eventualmente ai monitor di dialisi.

Summary

Diabetes is the leading cause of end stage kidney disease in 45% of patients attending dialysis.

In such patients, dialysis associated complications, most of all cardiovascular disease, and mortality are significantly

higher than non-diabetic patients. Recent evidences suggest that an adequate glycemic control positively impacts on the survival of these people.

Aim. We used a retrospective type CGM device, for 6 days, in order to analyze variability in glycemic patterns:

- within the dialysis sessions;
- immediately after the sessions;
- in the night time, comparing haemodialysis day and haemodialysis free day.

Methods. 12 patients, 9 males and 3 females, under three times per week maintenance HD with a well controlled insulin-treated diabetes. Mean age 61.8 ± 13.9 years, mean HbA1c 55.07 ± 9.93 mmol/mol. The CGM device has been placed on the first day of study, and removed on the sixth day, always before the beginning of the dialysis session.

Results. During the hemodialysis sessions we identified a glycemic nadir. In the post-dialysis period, before the next food intake, it was possible to highlight a hyperglycemic peak.

Conclusions. In diabetic patients undergoing hemodialysis treatment, CGM has proved to be an appropriate tool to evaluate inter-dialysis and intra-dialysis glycemic variability, and has shown the necessity of systems for continuous glucose monitoring during hemodialysis HD, possibly connected to dialysis monitors.

Introduzione

I pazienti affetti da diabete di tipo 2 con insufficienza renale terminale rappresentano la maggior parte dei pazienti sottoposti a trattamento emodialitico cronico⁽¹⁾. Nel 15-23% dei pazienti diabetici si riscontra una condizione di insufficienza renale cronica da moderata a severa e nel 45% dei pazienti sottoposti a trattamento dialitico, la causa primaria dell'insufficienza renale è proprio il diabete⁽²⁾.

Questi pazienti mostrano una più alta morbilità e mortalità rispetto ai pazienti non diabetici sottoposti a trattamento emodialitico cronico; ciò è dovuto princi-

Basato su una relazione tenuta in occasione del XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

palmente ad una maggiore incidenza di complicanze cardiovascolari⁽³⁾.

Uno scarso controllo glicemico si è dimostrato essere un fattore predittivo di mortalità in pazienti diabetici sottoposti a trattamento emodialitico cronico⁽⁴⁾.

Non sono al momento disponibili linee guida basate sull'evidenza per gli obiettivi glicemici da perseguire per i pazienti diabetici con insufficienza renale terminale sottoposti a trattamento emodialitico cronico.

È stato dimostrato che i pazienti con insufficienza renale terminale non solo sono insulino-resistenti ma sono anche inclini all'ipoglicemia a causa della ridotta gluconeogenesi renale, della malnutrizione, dell'alterata farmacocinetica dell'insulina e degli ipoglicemizzanti orali⁽⁵⁾.

Diversi ricercatori hanno suggerito che la variabilità glicemica possa giocare un ruolo predominante nello sviluppo e nella progressione della disfunzione cardiovascolare nei pazienti diabetici⁽⁶⁾.

L'accumulo di composti azotati, che alterano la sensibilità dei tessuti all'insulina, è il meccanismo più importante alla base di uno specifico stato di insulino-resistenza nell'uremia. A tutt'oggi questi composti sono in via di identificazione, in particolare per quanto riguarda gli amminoacidi carbammati⁽⁷⁾.

Il trattamento dialitico è di per sé una situazione ad alto rischio cardiovascolare e la popolazione diabetica ha una maggiore probabilità di avere malattie cardiovascolari all'ingresso in dialisi⁽⁸⁾ e di sviluppare nuovi eventi durante il trattamento sostitutivo⁽⁹⁾.

L'emodialisi può indurre ipoglicemia. L'eziologia più comune risulta essere ipoglicemia farmaco-indotta, condizione che riguarda soprattutto i pazienti diabetici, in trattamento con insulina o ipoglicemizzanti orali.

Nei pazienti diabetici di tipo 2 con insufficienza renale terminale le alternative terapeutiche sono ridotte, perché una riduzione della filtrazione glomerulare porta all'accumulo di alcuni farmaci e dei loro metaboliti⁽¹⁰⁾. I farmaci ipoglicemizzanti convenzionali come le sulfoniluree, non sono adatte a causa del rischio di ipoglicemia prolungata. Anche la metformina è controindicata. Pertanto la terapia insulinica iniettiva rimane il trattamento cardine per migliorare il controllo glicemico nei pazienti diabetici sottoposti ad emodialisi.

Tuttavia in questi pazienti i livelli plasmatici di insulina possono essere alterati da diversi fattori:

1) in primo luogo, diversamente dall'insulina endogena, sostanzialmente degradata dal fegato, l'insulina esogena ha una eliminazione prevalentemente renale^(11,12). Nell'insufficienza renale terminale la clearance dell'insulina diminuisce, pertanto l'emivita aumenta e l'intera richiesta di insulina si riduce. Inoltre con la riduzione della clearance e del catabolismo dell'insulina gli effetti metabolici dei preparati di insulina esogena sia a breve che a lunga durata, hanno una durata maggiore.

2) l'insulina plasmatica viene rimossa dal trattamento dialitico; durante il passaggio all'interno del fil-

tro si ha una riduzione dell'insulina plasmatica e del glucosio. La rimozione del glucosio dipende anche dalla concentrazione dello stesso presente all'interno del bagno di dialisi^(13,14).

3) nei pazienti diabetici la concentrazione di glucosio nel bagno di dialisi svolge un ruolo importante nella prevenzione dell'ipoglicemia acuta e dell'iperglicemia nei giorni di dialisi.

L'utilizzo di un dializzato di tipo *glucose-free* nei pazienti diabetici può portare una riduzione dei livelli plasmatici di glucosio circa del 27% a partire da due ore dopo l'inizio del trattamento, che si accompagna ad una analoga riduzione significativa dei livelli plasmatici di insulina, nello stesso periodo di tempo^(13,15). Questi pazienti dovrebbero utilizzare dializzato con un liquido per dialisi contenente almeno 5,5 mmol / l (100 mg / dl) di glucosio⁽¹⁶⁾.

Uno degli elementi che sono alla base di un cattivo controllo metabolico nel paziente diabetico in dialisi, è la difficoltà di monitoraggio della variabilità glicemica con gli attuali strumenti di controllo.

Attualmente nella maggior parte dei soggetti diabetici, il controllo glicemico viene effettuato tramite il dosaggio della emoglobina glicosilata e l'automonitoraggio glicemico capillare. Tali strumenti si sono però dimostrati inadeguati a dimostrare il grado di variabilità glicemica nei pazienti diabetici sottoposti a trattamento emodialitico.

L'emoglobina glicata (HbA1c)⁽¹⁷⁾, riflette il metabolismo del glucosio a lungo termine, vi è infatti una forte correlazione tra i valori di HbA1c e l'andamento medio della glicemia negli ultimi 2-3 mesi. Inoltre è strettamente associata all'insorgenza di complicazioni micro e macrovascolari^(18,19).

Tuttavia è risaputo che l'HbA1c, così come la fruttosamina, non possano essere considerate markers affidabili per il controllo glicemico in pazienti sottoposti a trattamento dialitico⁽²⁰⁾. In questi pazienti diversi fattori possono influenzarne la concentrazione come la malnutrizione; l'anemia, condizione comune ai pazienti con insufficienza renale terminale; le alterazioni della vita dei globuli rossi (RBC) e fattori metabolici e meccanici⁽²¹⁾.

Nell'insufficienza renale terminale si possono avere riduzione della durata della vita dei globuli rossi o aumento di produzione di RBC; entrambe queste condizioni possono produrre valori erroneamente bassi di HbA1c, perché riducono il tempo di esposizione dei RBC glicemici.

Nell'insufficienza renale terminale il dosaggio dell'HbA1c può essere influenzato dall'interferenza dovuta alla formazione di emoglobina carbammatiata dall'isocianato, derivato dall'urea, che si accumula nell'uremia⁽²²⁾.

Un'altra grande limitazione del valore HbA1c è che non esprime il grado di variabilità glicemica, elemento importante nella genesi delle complicanze del diabete. Inoltre l'HbA1c non fornisce elementi per dif-

ferenziare, per quanto riguarda il controllo glicemico, le fasi inter- e intra- dialitica.

L'automonitoraggio glicemico capillare, produce dei valori puntiformi della glicemia in momenti specifici della giornata, e fornisce sicuramente informazioni sulla variabilità glicemica, sebbene sia limitato dal numero di determinazioni effettuate al giorno e non riesce a restituire un quadro dettagliato completo durante tutte le 24 ore. Un altro limite è dovuto alla difficoltà di utilizzo durante la notte, fatto che può portare al mancato riconoscimento di quadri come l'ipoglicemia asintomatica o l'iperglicemia acuta⁽²³⁾.

Recentemente alcuni studi hanno mostrato che i sistemi monitoraggio glicemico continuo (CGM), dispositivi capaci di monitorare in modo continuativo i livelli di glucosio, rappresentano un valido strumento per stimare il controllo glicemico in pazienti sottoposti ad emodialisi⁽²⁴⁾, sebbene queste esperienze siano ancora limitate.

I dispositivi per il CGM hanno la caratteristica di fornire informazioni assai dettagliate sulla variabilità glicemica, componente chiave del disordine glicemico nel diabete^(25,11).

Da un punto di vista statistico, la deviazione standard attorno alla glicemia media misurata per un periodo di 24 ore attraverso il CGM è probabilmente lo strumento più appropriato per valutare la variabilità glicemica intragiornaliera⁽²⁶⁾. Tale metodo integra sia le fluttuazioni maggiori che quelle minori, pur non consentendone la differenziazione.

Questi dispositivi, misurando la glicemia ogni 5 minuti, sono ideali per esaminare gli effetti della dialisi sul profilo glicemico per un periodo maggiore di 48 ore, potendo così valutare le variazioni della glicemia per tutta la giornata e per più giorni successivi, nei giorni in cui i pazienti si sottopongono a seduta dialitica, e nei giorni di non dialisi.

Pertanto permettono di definire meglio le dinamiche del controllo glicemico e di identificare quegli eventi, come ad esempio le ipo o iperglicemie, che un controllo puntiforme non può rilevare.

Si possono inoltre identificare più facilmente e chiaramente quelle dinamiche di rapporto pasti-esercizio fisico-terapia-glicemia che aiutano a meglio gestire la terapia ipoglicemizzante.

Inoltre i dispositivi di monitoraggio continuo sottocutaneo del glucosio offrono la possibilità di misurare variazioni glicemiche a breve termine attorno al tempo di dialisi e non sono alterati dall'urea, dalla durata della vita del RBC e dalla produzione di RBC.

Obiettivo dello studio

Gli obiettivi di questo studio pilota sono stati quelli di analizzare la variabilità dei profili glicemici:

All'interno delle sedute dialitiche: al fine di studiare il "pattern" della glicemia durante la dialisi ed

evidenziare eventuali picchi ipoglicemici e relativo intervallo temporale di presentazione, a partire dall'inizio del trattamento.

Nel periodo immediatamente successivo alle sedute: al fine di descrivere il pattern della glicemia nel periodo post-dialitico.

Nei giorni di dialisi rispetto ai giorni di non-dialisi, con particolare riferimento al periodo notturno, per evidenziare l'incidenza di ipoglicemia notturna.

Utilizzando un dispositivo CGM di tipo retrospettivo, per un periodo della durata di 6 giorni, in pazienti diabetici, correlando i dati all'assunzione di cibo dichiarata.

Il fine ultimo è quello di ottimizzare il controllo metabolico e controllare lo sviluppo di complicanze acute (ipoglicemia e iperglicemia) e croniche, con riduzione dei costi diretti ed indiretti che possono derivarne (es. gestione medico-infermieristica dell'ipoglicemia, farmaci utilizzati, ricovero), nei soggetti diabetici sottoposti a trattamento dialitico sostitutivo.

Materiali e metodi

Abbiamo arruolato allo studio 12 pazienti, 9 maschi e 3 femmine tra quelli che si sottopongono al trattamento emodialitico 3 volte la settimana con durata media della seduta di 4 ore, presso il Centro Dialisi dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Giovanni Battista - Le Molinette - di Torino, nel periodo compreso tra l'1/1/2012 e il 31/12/2012.

L'età media dei partecipanti allo studio era di $61,8 \pm 13,9$ anni, la durata del trattamento emodialitico in mesi $42,7 \pm 37,6$.

I pazienti partecipanti allo studio utilizzano come schema terapeutico per il controllo della glicemia un trattamento insulinico sostitutivo di tipo quadri-iniettivo, assumendo analoghi dell'insulina ai pasti e analogo basale prima di coricarsi.

I loro livelli di glucosio sono monitorati regolarmente all'inizio ed alla fine della seduta dialitica, mediante determinazione con glucometro da prelievo di sangue dal circuito (ramo arterioso); con cadenza mensile per quanto riguarda la glicemia media e trimestrale per l'emoglobina A1c.

Nessuno di essi era mai stato sottoposto prima ad un controllo mediante sistema di monitoraggio continuo della glicemia (CGM).

Nel periodo di osservazione i pazienti non hanno assunto cibo durante la seduta dialitica.

Tutti i pazienti sono stati informati in merito alla procedura sia verbalmente che per iscritto ed hanno dato il loro consenso scritto.

Criteri di inclusione: pazienti diabetici di tipo 1 e 2 da almeno 6 mesi sottoposti a trattamento insulinico sostitutivo; anemia ben compensata con valori stabili di Hb, definita come una variazione minore del 10%

dell'emoglobina; buon livello di autonomia, tale da permettere un'adeguata adesione al trattamento.

La procedura richiede che i pazienti presentino una adeguata funzione visiva, uditiva e tattile, oltre ad una *compliance* adeguata per l'attinenza alle istruzioni date loro riguardante la registrazione delle glicemie, dei pasti e delle attività sul diario.

Criteri di esclusione: stati influenzali o flogistici in atto; patologie neoplastiche o infettive acute in atto; modifiche significative al regime terapeutico durante il periodo di monitoraggio; pazienti con *compliance* scarsa verso la procedura.

È stato utilizzato un sistema di CGM (iPro™ 2 Professional CGM Medtronic MiniMed - Northridge, CA - U.S.A.) per la durata di 6 giorni. Il sistema rileva un valore glicemico ogni 5 minuti per 6 giorni e registra i dati. Vengono registrati valori di glucosio interstiziale tra 0-400 mg/dl (range di riferimento 60-160 mg/dl).

Questo sistema non permette una lettura in tempo reale del valore del glucosio, per cui i pazienti non sono influenzati nel loro comportamento dai risultati CGM.

In vari studi sull'accuratezza di questo dispositivo comparati con i livelli di glucosio su siero in soggetti diabetici, la correlazione si è dimostrata soddisfacente⁽³¹⁾.

Il sistema deve essere calibrato, in fase di elaborazione dei dati, tramite l'inserimento di almeno 4 valori glicemici per ciascun giorno di registrazione, misurati con metodo HGT, da prelievo di sangue capillare.

I pazienti sono pertanto stati educati a misurarsi la glicemia, da prelievo capillare, ciascuno col proprio glucometro, almeno 4 volte al giorno e a registrare questi dati su un diario.

Il primo giorno dello studio si è proceduto al posizionamento del CGM sulla parete addominale anteriore dei soggetti partecipanti, prima dell'inizio della seduta dialitica. Contestualmente sono stati anche eseguiti i seguenti esami: glicemia centrale; emoglobina

glicata; glicemia capillare; albumina; urea; determinazione della glicemia capillare tramite il glucometro proprio di ciascun paziente, un'ora dopo il posizionamento del dispositivo e successivamente due ore dopo.

A ciascun paziente è stato dato un diario per l'annotazione dei valori glicemici, delle unità di insulina assunte nei diversi momenti della giornata, dei cibi consumati e delle attività svolte. Ciascun paziente nel periodo di monitoraggio ha continuato ad assumere l'insulina secondo il suo usuale schema terapeutico.

Il monitoraggio è durato sei giorni, nei quali i pazienti hanno misurato almeno 4 volte al giorno la glicemia capillare (prima di colazione pranzo e cena e prima di coricarsi), ciascuno con il glucometro in proprio possesso. Il sesto giorno di studio il dispositivo CGM è stato rimosso prima dell'inizio della sessione dialitica. I risultati sono stati scaricati su PC attraverso un software dedicato (CareLink® Pro Software). Successivamente si è provveduto all'analisi statistica dei dati.

L'analisi statistica è stata condotta in varie fasi. Si è inizialmente proceduto alla descrizione del pattern glicemico complessivo di ciascun paziente. Successivamente ci si è concentrati separatamente sulla valutazione dell'andamento della glicemia nelle fasi intradialitica, immediatamente postdialitica e notturna, al fine di analizzare la variabilità della glicemia e l'incidenza di picchi ipo ed iperglicemici. Infine si è proceduto alla descrizione della popolazione in generale. L'analisi descrittiva è stata effettuata con SPSS (SPSS Inc. Chicago IL, vers. 20.0.0). La distribuzione delle variabili continue analizzate è stata valutata attraverso asimmetria e curtosi; nel caso di distribuzioni non normali tali variabili sono state descritte con la mediana (min-max). Nel caso, invece, di distribuzioni normali, sono state descritte con media + deviazione standard. L'intervallo di confidenza è stato fissato, per tutti i test, al 95%. L'andamento longitudinale della glicemia è stato valutato, oltre che con grafici a dispersione, con grafici a scatola.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti e tipo di emodialisi.

| | |
|---|--------------|
| Età (anni) | 61,8 ± 13,9 |
| Sesso | |
| Maschi | 9 |
| Femmine | 3 |
| Durata del diabete (anni) | 22,0 ± 11,53 |
| Durata del trattamento dialitico (mesi) | 42,7 ± 37,6 |
| HbA1c (%) | 7,19 ± 0,91 |
| HbA1c (mmol/mol) | 55,07 ± 9,93 |
| Patologia Cardiovascolare Associata (n° pazienti) | 9 (75%) |
| Tipo di Emodialisi (n° pazienti) | |
| AFB | 4 |
| BIC-HD | 6 |
| BIC-HDHF | 2 |
| Tipo di dializzatore utilizzato | |
| AN 69 ST | 4 |
| Polyamix™ | 8 |

Risultati

Nel lavoro sono stati analizzati i dati di 12 pazienti, le cui caratteristiche principali sono riassunte nella tabella 1. Nella figura 1 è rappresentato il pattern glicemico intradialitico di tutti i pazienti. Abbiamo analizzato un periodo di monitoraggio comprendente le fasi di dialisi e le 12 ore consecutive. Nella figura 2 possiamo osservare un esempio di pattern glicemico glicemico, nel periodo di monitoraggio analizzato, rappresentativo dell'andamento glicemico dell'intero campione.

Si nota, a partire da inizio seduta dialitica, una riduzione progressiva nel tempo della glicemia.

In tutti i pazienti abbiamo evidenziato inoltre un piccolo iperglicemico post dialitico (Figura 2).

Il valore della glicemia iniziale, del nadir raggiunto durante la seduta dialitica e della variazione glicemica

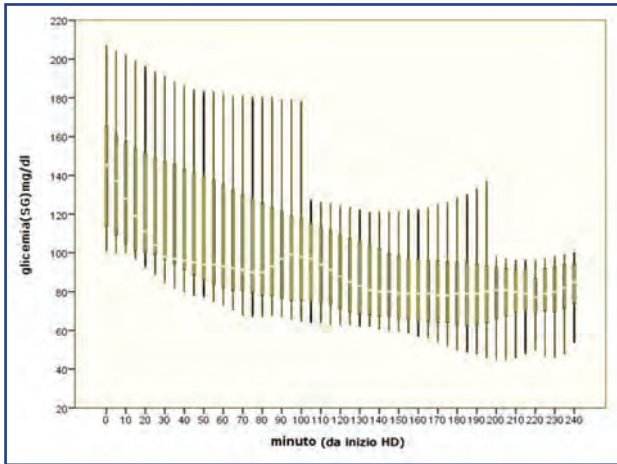


Figura 1. Pattern glicemico intradialitico complessivo.

tra inizio e fine seduta sono stati descritti come mediana e range, e sono risultati essere: glicemia iniziale: 145 (101-207) mg/dl; Nadir glicemico durante la seduta: 79 (45-138) mg/dl.

In 2 pazienti si sono manifestati episodi di ipoglicemia asintomatica. Il nadir glicemico si verificava a 200 (135-230) min dall'inizio della seduta dialitica (mediana, range).

In tutti i pazienti è possibile osservare, nel periodo successivo alla seduta dialitica, prima del pasto successivo, un aumento della glicemia con raggiungimento di un picco iperglicemico.

Il picco iperglicemico massimo post HD è stato descritto attraverso media e deviazione standard (SD) ed è risultato essere di $187,55 \pm 47,44$ mg/dl (Figura 3).

L'intervallo di tempo a partire da fine seduta in cui possiamo riscontrare il picco iperglicemico è risultato essere di $152,73 \pm 35$ min (media \pm DS) (Figura 4).

L'intervallo di tempo considerato per il monitoraggio notturno è quello che va dalle ore 23:00 alle ore 06:00. L'osservazione del periodo notturno non ha prodotto risultati statisticamente significativi. Il valore

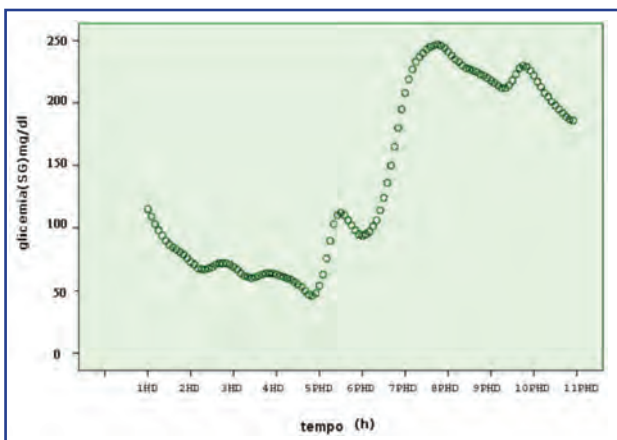


Figura 2. Pattern glicemico durante emodialisi e nel periodo post-dialitico.

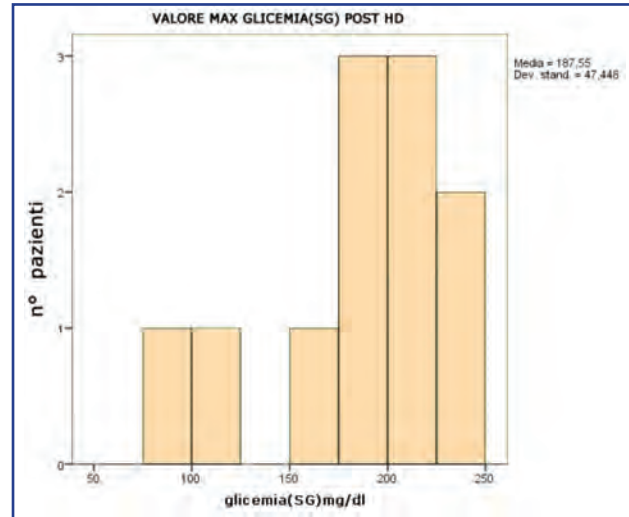


Figura 3. Andamento glicemico medio nel periodo post-dialitico.

della glicemia notturna iniziale e del valore glicemico minimo raggiunto durante la notte sono stati descritti attraverso la mediana e range, e sono risultati essere:

- Valore glicemico notturno iniziale: giorno di emodialisi 142 (107-312) mg/dl; giorno di non dialisi 131 (64-171) mg/dl.

- Valore glicemico notturno minimo: giorno di emodialisi 97 (70-131) mg/dl; giorno di non dialisi 105 (57-119) mg/dl.

Discussione

Il diabete è diventato, nei paesi con stile di vita occidentale, la principale causa di insufficienza renale cronica terminale con necessità di trattamento dialitico o di trapianto. Nel 45% dei pazienti sottoposti a trattamento dialitico, la causa primaria dell'insufficienza renale è proprio il diabete⁽²⁾.

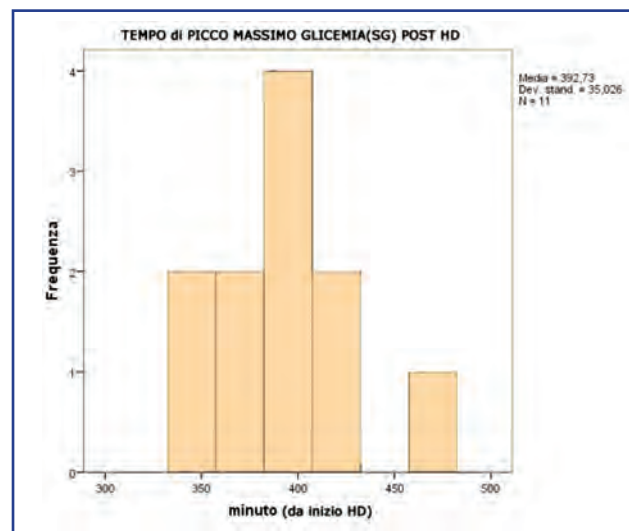


Figura 4. Tempo di picco glicemico post-dialisi.

La variabilità glicemica si associa ad aterosclerosi subclinica in pazienti con diabete di tipo 2.

La dialisi, provocando oscillazioni glicemiche intragiornaliere, aumenta la variabilità glicemica nei pazienti diabetici^(27, 28).

Il diabete mellito si associa sia ad ipoglicemia che ad iperglicemia. L'ipoglicemia sintomatica, clinicamente lieve o grave, è associata ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari, di ospedalizzazione e di mortalità⁽³⁰⁾.

Studi precedenti hanno dimostrato che durante il passaggio del plasma attraverso il filtro si può osservare una riduzione del glucosio, ma anche di insulina immunoreattiva (IRI)⁽²⁷⁾; hanno inoltre evidenziato una importante riduzione del glucosio plasmatico che comincia immediatamente dopo l'inizio della seduta dialitica, seguita da una fase di iperglicemia nelle ore successive la dialisi⁽²⁸⁾. In questi studi, la misurazione della glicemia plasmatica era sempre stata effettuata con rilevazioni periferiche, 3 durante la seduta dialitica e 4 (prima dei pasti e prima di coricarsi) nella restante parte della giornata.

Con il nostro studio, abbiamo voluto analizzare le fasi intradialitica, post-dialitica e notturna, attraverso il monitoraggio glicemico continuo (CGM), una metodica nuova, che non era ancora mai stata utilizzata a tal scopo, al fine di studiare meglio la variabilità glicemica dei pazienti diabetici sottoposti a trattamento dialitico sostitutivo; individuare i valori glicemico minimo intradialitico e massimo post-dialitico oltre ad identificare l'intervallo di tempo in cui questi si manifestano; analizzare il periodo notturno post-dialitico, confrontandolo col periodo notturno di un giorno di non dialisi, al fine di studiare e descrivere l'eventuale riscontro di ipoglicemie notturne.

Il pattern glicemico complessivo intra ed interdialitico osservato per ciascun paziente è risultato in linea con gli studi precedenti^(27, 28).

Il grande numero di rilevazioni fornite dal CGM (12/h), oltre a caratterizzare più precisamente l'andamento della glicemia per tutto il periodo del monitoraggio, ci ha permesso di individuare: un nadir glicemico intradialitico, descritto attraverso la mediana dei valori dei singoli pazienti, di 79 (45-138) mg/dl. L'intervallo di tempo a partire da inizio seduta in cui possiamo riscontrare l'incidenza del nadir glicemico è stato descritto attraverso la mediana ed è risultato essere di 200 (135-230) min.

Dall'analisi di questi dati risulta pertanto che intorno ai 200 minuti (3,3h) dall'inizio della seduta emodialitica nel 50% dei casi troveremo una riduzione del 50% della glicemia. Nel corso dello studio 2 pazienti su 12 (16%) hanno manifestato un'ipoglicemia asintomatica (glicemia < 50 mg/dl) intradialitica. Tale condizione si è resa nota solo dopo l'elaborazione dei dati estratti dalla registrazione del dispositivo CGM, mentre non era stata identificata dalla routinaria misurazione della glicemia durante la dialisi, che nel nostro

centro viene effettuata ad inizio e fine seduta, con metodo HGT su prelievo da ramo arterioso.

Un picco iperglicemico post HD, preprandiale, osservabile in tutti i pazienti partecipanti allo studio, descritto attraverso media e deviazione standard (SD) che è risultato essere di 187, 55 ± 47,44 mg/dl. L'intervallo di tempo a partire da fine seduta in cui possiamo riscontrare l'incidenza del picco iperglicemico è stato descritto attraverso media e DS, ed è risultato essere di 152,73 ± 35 min.

Possiamo quindi affermare che nel 50% dei casi intorno ai 150 minuti (2.5h) dalla fine della seduta emodialitica (6.5h dall'inizio della seduta) troveremo in media un aumento del 29% rispetto alla glicemia iniziale.

L'iperglicemia acuta causa disfunzione endoteliale⁽²⁹⁾, attraverso la riduzione della disponibilità di ossido nitrico, oltre ad associarsi ad un danno dovuto all'azione degli AGE sulla parete vascolare, nei pazienti in cui invece la condizione di iperglicemia è cronica.

Da studi precedenti sappiamo che il picco ipoglicemico è dovuto alla rimozione del glucosio nel corso del trattamento dialitico⁽²⁸⁾. In conseguenza a questo stato ipoglicemico, si instaurerebbe una risposta ormonale contro-regolatoria (glucagone, ACTH, cortisolo), mirata all'innalzamento e mantenimento della glicemia plasmatica. Questa condizione, in associazione alla rimozione di insulina attraverso il filtro utilizzato per la dialisi, concorrerebbe all'instaurarsi del successivo picco iperglicemico⁽²⁹⁾.

Per quanto riguarda invece l'osservazione del periodo notturno, non abbiamo individuato differenze statisticamente significative tra il giorno di dialisi e il giorno di non dialisi.

Conclusioni

Il presente studio ha confermato che la dialisi è un momento di forte instabilità glicemica per il paziente diabetico, ed ha permesso una migliore descrizione della variabilità glicemica intra ed interdialitica. Sulla base di questi risultati potremmo suggerire una misurazione aggiuntiva della glicemia durante la seduta dialitica, alla 3 ora di trattamento, al fine di prevenire i casi di ipoglicemia e di ridurre la variabilità glicemica intradialitica. Per controllare il picco iperglicemico post-dialitico proponiamo inoltre di considerare variazioni della terapia insulinica post-dialitica che tendano a stabilizzare la glicemia dei pazienti in questa fase.

Riteniamo sarebbe utile analizzare l'effetto intra e post-dialitico dell'introduzione di uno spuntino contenente carboidrati durante la seduta. È inoltre evidente la necessità di ricercare metodiche e filtri per dialisi che mantengano una buona stabilità glicemica e metabolica durante il trattamento emodialitico.

Nei pazienti diabetici sottoposti a trattamento emodialitico sostitutivo il monitoraggio glicemico continuo (CGM), si è dimostrato uno strumento appro-

priato per valutare la variabilità glicemica intradialitica ed interdialitica, ed ha evidenziato l'opportunità di elaborare sistemi di monitoraggio glicemico continuo in HD, eventualmente correlabili ai monitor di dialisi.

Questo studio pilota potrebbe aprire la strada a studi successivi, con campioni di numerosità maggiore, che mettessero in correlazione la mortalità dei pazienti diabetici sottoposti a trattamento dialitico sostitutivo, con il controllo della variabilità glicemica in emodialisi.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

- Hakim RM, Levin N. Malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 21: 125-137, 1993.
- Kerri L. Cavanaugh. Diabetes Management Issues for Patients With Chronic Kidney Disease *Clinical Diabetes* 25(3): 90-97, 2007.
- KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 49: S12-S154, 2007.
- Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Regidor DL, Jing J, Shinarberger CS, Aronovitz J, McAllister CJ, Whellan D, Sharma K. A1C and survival in maintenance hemodialysis patients. *Diabetes Care* 30(5): 1049-55, 2007.
- Jung HS, Kim HI, Kim MJ, Yoon JW, Ahn HY, Cho YM, Oh KH, Joo KW, Lee JG, Kim SY, Park KS. Analysis of hemodialysis-associated hypoglycemia in patients with type 2 diabetes using a continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 12(10): 801-7, 2010.
- Colette C, Monnier L. Acute glucose fluctuations and chronic sustained hyperglycemia as risk factors for cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 39(9): 683-6, 2007.
- Rigalleau V, Gin H. Carbohydrate metabolism in uraemia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 8(4): 463-9, 2005.
- Ritz E, Rychlik I, Locatelli F, Halimi S. End-stage renal failure in type 2 diabetes: A medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis* 34(5): 795-808, 1999.
- Schömig M, Ritz E. Cardiovascular problems in diabetic patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 15 (Suppl 5): 111-6, 2000.
- Yale JF. Oral antihyperglycemic agents and renal disease: new agents, new concepts. *J Am Soc Nephrol* 16 Suppl 1: S7-10, 2005.
- Mirani M, Berra C, Finazzi S, Calvetta A, Radaelli MG, Favareto F, Graziani G, Badalamenti S. Inter-day glycaemic variability assessed by continuous glucose monitoring in insulin-treated type 2 diabetes patients on hemodialysis. *Diabetes Technol Ther* 12(10): 749-53, 2010.
- Iglesias P, Díez JJ. Insulin therapy in renal disease. *Diabetes Obes Metab* 10(10): 811-23, 2008.
- Abe M, Kaizu K, Matsumoto K. Plasma insulin is removed by hemodialysis: evaluation of the relation between plasma insulin and glucose by using a dialysate with or without glucose. *Ther Apher Dial* 11(4): 280-7, 2007.
- Abe M, Kikuchi F, Kaizu K, Matsumoto K. The influence of hemodialysis membranes on the plasma insulin level of diabetic patients on maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol* 69(5): 354-60, 2008.
- Catalano C, Bordin V, Fabbian F, Lambertini D, Di Landro D. Con l'assistenza tecnica di A. Berto, G. Buson, O. Corrain, B. Fortin. L'emodialisi convenzionale causa ipoglicemia asintomatica nei soggetti non diabetici. *Giornale Italiano di Nefrologia* 16: 43-47, 1999.
- Jackson MA, Holland MR, Nicholas J, Lodwick R, Forster D, Macdonald IA. Hemodialysis-induced hypoglycemia in diabetic patients. *Clin Nephrol* 54(1): 30-4, 2000.
- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358(24): 2560-72, 2008.
- Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 25(2): 275-8, 2002.
- The Diabetes control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 342: 381-389, 2000.
- Morgan L, Marenah CB, Jeffcoate WJ, Morgan AG. Glycated proteins as indices of glycaemic control in diabetic patients with chronic renal failure. *Diabet Med* 13(6): 514-9, 1996.
- Nissenson AR, Fine RN: *Dialysis Therapy*. 3rd ed. Philadelphia, Hanley & Belfus, 2002.
- Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. *Clin Chem* 47: 153-163, 2001.
- Morgan L, Marenah CB, Jeffcoate WJ, Morgan AG. Glycated proteins as indices of glycaemic control in diabetic patients with chronic renal failure. *Diabet Med* 13(6): 514-9, 1996.
- Kazempour-Ardebili S, Lecamwasam VL, Dassanyake T, Frankel AH, Tam FW, Dornhorst A, Frost G, Turner JJ. Assessing glycaemic control in maintenance hemodialysis patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32(7): 1137-42, 2009.
- Monnier L, Colette C, Owens DR. Glycaemic variability: the third component of the dysglycemia in diabetes. Is it important? How to measure it? *J Diabetes Sci Technol* 2(6): 1094-100, 2008.
- Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 29(7): 1486-90, 2006.
- Blevins TC, Bode BW, Garg SK, Grunberger G, Hirsch IB, Jovanovic L, Nardacci E, Orzech EA, Roberts VL, Tamborlane WV; AACE Continuous Glucose Monitoring Task Force, Rothermel C. Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists Consensus Panel on continuous glucose monitoring. *Endocr Pract* 16(5): 730-45, 2010.
- Abe M, Kaizu K, Matsumoto K. Plasma insulin is removed by hemodialysis: evaluation of the relation between plasma insulin and glucose by using a dialysate with or without glucose. *Ther Apher Dial* 11(4): 280-7, 2007.
- Abe M, Kaizu K, Matsumoto K. Evaluation of the hemodialysis-induced changes in plasma glucose and insulin concentrations in diabetic patients: comparison between the hemodialysis and non-hemodialysis days. *Ther Apher Dial* 11(4): 288-95, 2007.
- Hsu PF, Sung SH, Cheng HM, Yeh JS, Liu WL, Chan WL, Chen CH, Chou P, Chuang SY. Association of Clinical Symptomatic Hypoglycemia With Cardiovascular Events and Total Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus: A nationwide population-based study. *Diabetes Care* 2012.
- Welsh JB, Kaufman FR, Lee SW. Accuracy of the Sof-sensor glucose sensor with the iPro calibration algorithm. *J Diabetes Sci Technol* 6(2): 475-6, 2012.