



De diabetespatiënt aan dialyse

Dr Engelen W
nefroloog – diabetoloog
ZNA Stuivenberg



Inleiding

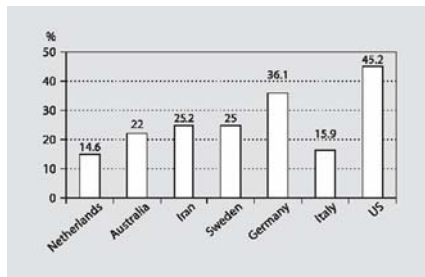
Toename in incidentie van RRT tgv diabetes type 2 nierlijden

- Toename in prevalentie van DM type 2
- Verbeterde levensverwachting

Muntner P, J Am Soc Nephrol, 14, 1568, 2003

Thomas RJ, Arch Int Med, 163, 445, 2003

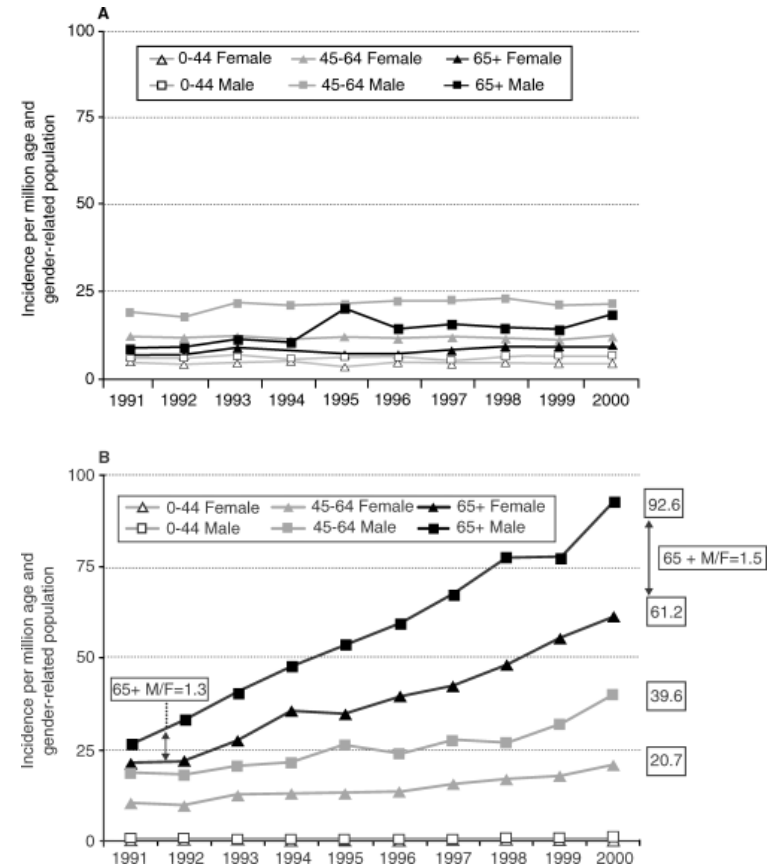
- Grotere toegang tot dialyse



Kleine toename in incidentie van RRT tgv diabetes type 1 nierlijden

- Parallel met toename in incidentie

Onkamo P, Diabetologia, 42, 1395, 1999



Inleiding

Hoge mortaliteit bij ESRD DM patiënten vs niet-DM patiënten

Mortaliteit aan dialyse: 20% jaarlijks
Overleving na 5 jaar: 31%

- **Plotse dood (26 à 27%)**
- **hartfalen**

USRDS, 2008

Drechsler C, Circulation, 120,2421, 2009

- **MI / atherosclerose (slechts 8%)**

Inleiding

- **Hoge mortaliteit bij ESRD DM patiënten vs niet-DM patiënten**
- **Welke dialysemodaliteit voor ESRD DM patiënten?**
 - Hemodialyse voor ESRD DM patiënten
 - Peritoneaal dialyse voor ESRD DM patiënten
- **Diabetes voetwonden aan dialyse**
- **Conclusie**

Hoge mortaliteit bij ESRD DM patiënten vs niet-DM patiënten

Klinische predictors van deze mortaliteit :

Klassieke risicofactoren

- Glycemiecontrole
- Dyslipidemie
- Arteriële hypertensie
- nicotine-abusus

Dialyse-specifieke risicofactoren

- Chronische anemie
- hypervolemie
- Leeftijd bij start van dialyse.....

Hoge mortaliteit bij ESRD DM patiënten vs niet-DM patiënten

Klinische predictors van deze mortaliteit :

Klassieke risicofactoren

- *Glycemiecontrole*
- *Dyslipidemie*
- Arteriële hypertensie
- nicotine-abusus

Dialyse-specifieke risicofactoren

- *Chronische anemie*
- hypervolemie
- Leeftijd bij start van dialyse.....

Glycemiecontrole bij ESRD DM patiënten

Monitoring glycemiecontrole bij ESRD DM patiënten

Algemene populatie

HbA_{1c}

≈ glucosecontrole

Glycemiecontrole bij ESRD DM patiënten

Monitoring glycemiecontrole bij ESRD DM patiënten

Algemene populatie

HbA_{1c}

≈ glucosecontrole



ESRD DM patiënten

HbA_{1c}

≠ glucosecontrole

↓ HbA_{1c}

- Anemie
- EPO gebruik
- Kortere levensduur RBC
- Bloedtransfusies

↑ HbA_{1c}

- uremie
- metabole acidose

Williams ME, Kid Int, 70, 150, 2005
Joy MS, Am J Kid dis, 39, 297, 2002

Glycemiecontrole bij ESRD DM patiënten

Monitoring glycemiecontrole bij ESRD DM patiënten

Algemene populatie

HbA_{1c}

≈ glucosecontrole



ESRD DM patiënten

HbA_{1c}

≠ glucosecontrole

↓ HbA_{1c}

↑ HbA_{1c}

⇒

GA ?

Toch HbA1c? *Joy Ms, Am J Kid Dis, 39, 297,2002*

Glycemiecontrole bij ESRD DM patiënten

Targets voor glycemiecontrole

Targets algemene populatie (ADA / EASD):

HbA1c \leq 7%

HbA1c "close to normal" in geselecteerde gevallen

Glycemiecontrole bij ESRD DM patiënten

Targets voor glycemiecontrole

Targets algemene populatie (ADA / EASD):

HbA1c \leq 7%

HbA1c "close to normal" in geselecteerde gevallen

CAVE !!!

ACCORD / VADT

Igv cardiale VG: target minder scherp

Igv VG ernstige hypo's:

Igv vergevorderde micro-en macrovasculaire complicaties:

Igv belangrijke co-morbiditeit:

Igv beperkte levensverwachting:

Targets voor glycemiecontrole

Targets ESRD DM patiënten

Guidelines?

1. HbA1c: parameter te interpreteren
2. Risico op hypoglycemie: ZEER hoog
3. Geen duidelijke associatie tussen conventionele HbA_{1c} aan dialyse en klinische outcome in ESRD DM patiënten

Glycemiecontrole bij ESRD DM patiënten

Goede glycemiecontrole **aan dialyse**: geen associatie met mortaliteit ESRD DM patiënten



Goede glycemiecontrole **voor start dialyse**:
Sterke onafhankelijke **predictor** voor mortaliteit ESRD DM patiënten

Oomichi T, Diabetes Care, 29, 1496, 2006

Hayashino Y, Diabetologia, 50, 1170, 2007

- zowel in hemodialyse

Wu MS, Nephrol Dial Transplant, 12, 2105, 1997

- als in peritoneaal dialyse

Yu CC, Peritoneal Dialysis Int, 17, 262, 1996

Onafhankelijk van therapie die patiënten ontvangen

- Groep goede en slechte metabole controle: perfecte matching naar prevalentie hypertensie en ischemisch hartlijden

Glycemiecontrole bij ESRD DM patiënten

Risico op hypoglycemie ZEER hoog: CAVE scherpe targets

- **Anorexie / verminderde calorische inname**
 - **↓ Hepatische glycogenolyse**
 - **Verstoring renale gluconeogenese**
 - **↓ Renale insuline klaring**
 - **↓ counterregulatoire respons**
 - **Verlengde hypoglycemische werkingsprofiel medicatie**
- ⇒ **Lager dan normale drempel voor klinische hypoglycemie**

Glycemiecontrole bij ESRD DM patiënten

Risico op hypoglycemie ZEER hoog: CAVE scherpe targets

- Anorexie / verminderde calorische inname
- ↓ Hepatische glycogenolyse
- Verstoring renale gluconeogenese
- ↓ Renale insuline klaring
- ↓ counterregulatoire respons
- Verlengde hypoglycemische werkingsprofiel medicatie

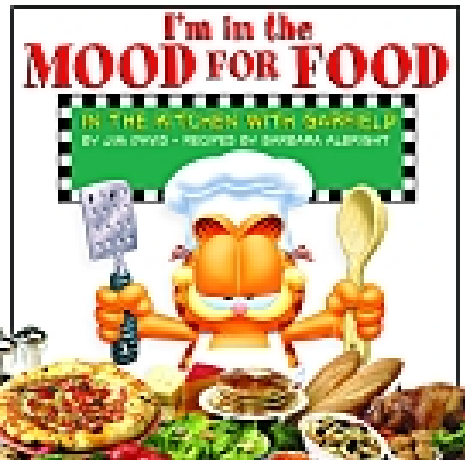
⇒ Lager dan normale drempel voor klinische hypoglycemie

Insuline-therapie: insuline-analogen voorkeur in basal-bolus therapie

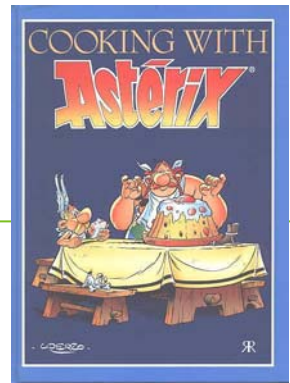
Glycemiecontrole bij ESRD DM patiënten

Nutritie ⇒ protein-energy malnutrition

- **Dieet: verhaal vol contradicties! Tenzij ...**
- **Oefening in evenwicht tussen:**
 - KH-inname
 - Therapie en farmocinetiek van therapie
 - Co-morbiditeit met impact
- **Timing van dialyse**
 - Invloed op eetpatroon
 - Invloed omvang maaltijd (oa postdialyse malaise)
- **Zout en vochtinname**



Dyslipidemie bij ESRD DM patiënten



Patiënten met / zonder DM en met normale NF

⇒ LDL daling oiv statines: significante ↓ risico op CVD

Patiënten met DM en CNI (CKD 1, 2, 3)

⇒ LDL daling oiv statines: significante ↓ risico op CVD

Obv subgroep analyses van grotere studies:

- HPS: borderline significante daling van relatieve risico

Heart protection Study Collaborative group, Lancet, 360, 7, 2002

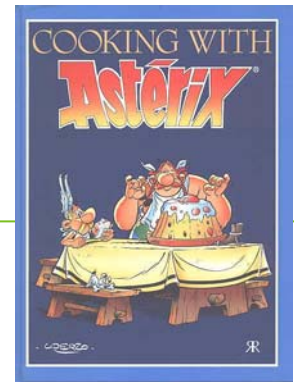
- CARE

Tonelli M, Ann Intern Med, 138, 98, 2003

- Pravastatine Pooling Project: significante reductie v an absolute risico op CVD

Tonelli M, J Am Soc Nephrol, 16, 3748, 2005

Dyslipidemie bij ESRD DM patiënten



Patiënten met diabetes aan dialyse

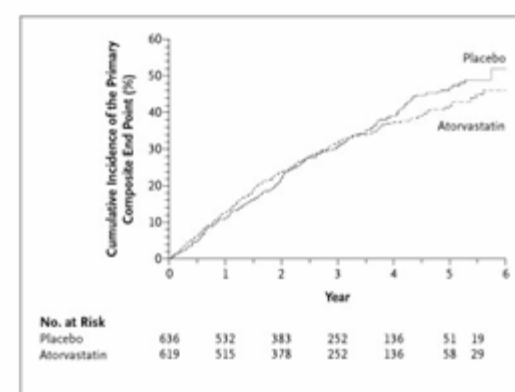
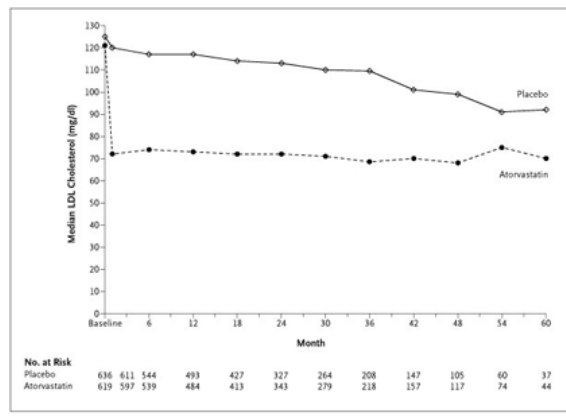
⇒ LDL daling oiv statines: geen daling CVD

4D studie – ATORVASTATINE

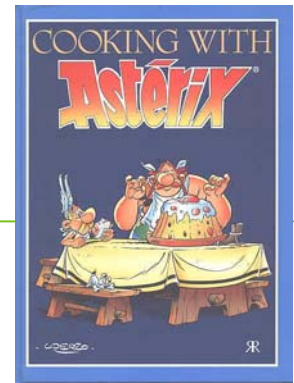
(n = 1255 DM type 2, max 2 j HD, median FU 4 j)

- **Significante daling LDL-chol (42% reductie)**
- **Geen significante daling van samengesteld primair eindpunt (cardiovasculair overlijden, nonfatal AMI, stroke)**
- **Significant meer fatale CVA's in atorvastatine groep**

Wanner C, New Eng J Med, 353, 238, 2005



Dyslipidemie bij ESRD DM patiënten



Patiënten met diabetes aan dialyse

⇒ LDL daling oiv statines: geen daling CVD

4D studie – ATORVASTATINE

(n = 1255 DM type 2, max 2 j HD, median FU 4 j)

- Significante daling LDL-chol (42% reductie)
- Geen significante daling van samengesteld primair eindpunt (cardiovasculair overlijden, nonfatal AMI, stroke)
- Significant meer fatale CVA's in atorvastatine groep

Wanner C, New Eng J Med, 353, 238, 2005

Aurora studie - ROSUVASTATINE

(n = 2776, min 3 ma HD/HF, median FU 3,8 j)

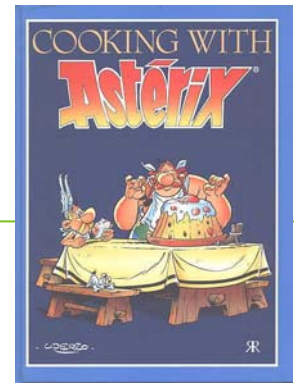
- Significante daling LDL-chol (43% reductie)
- Geen significante daling van samengesteld primair eindpunt (cardiovasculair overlijden, nonfatal AMI, non fatal stroke)

Fellstrom BC, New Eng J Med, 360, 1395, 2009

Dyslipidemie bij ESRD DM patiënten

Patiënten met diabetes aan dialyse

⇒ LDL daling oiv statines: geen daling CVD



Waarom?



Anemie bij ESRD DM patiënten

Anemie: onafhankelijke risicofactor voor cardiovasculair lijden

Vlagopoulos PT, J Am Soc Nephrol, 16, 3403, 2005

Tong PCY, Diabetes Care, 29, 2439, 2006

EPO-gebruik:

- Minder bloedtransfusies
- Betere quality of life
- Uitgebreid gebruik: evaluatie tov placebo: onethisch

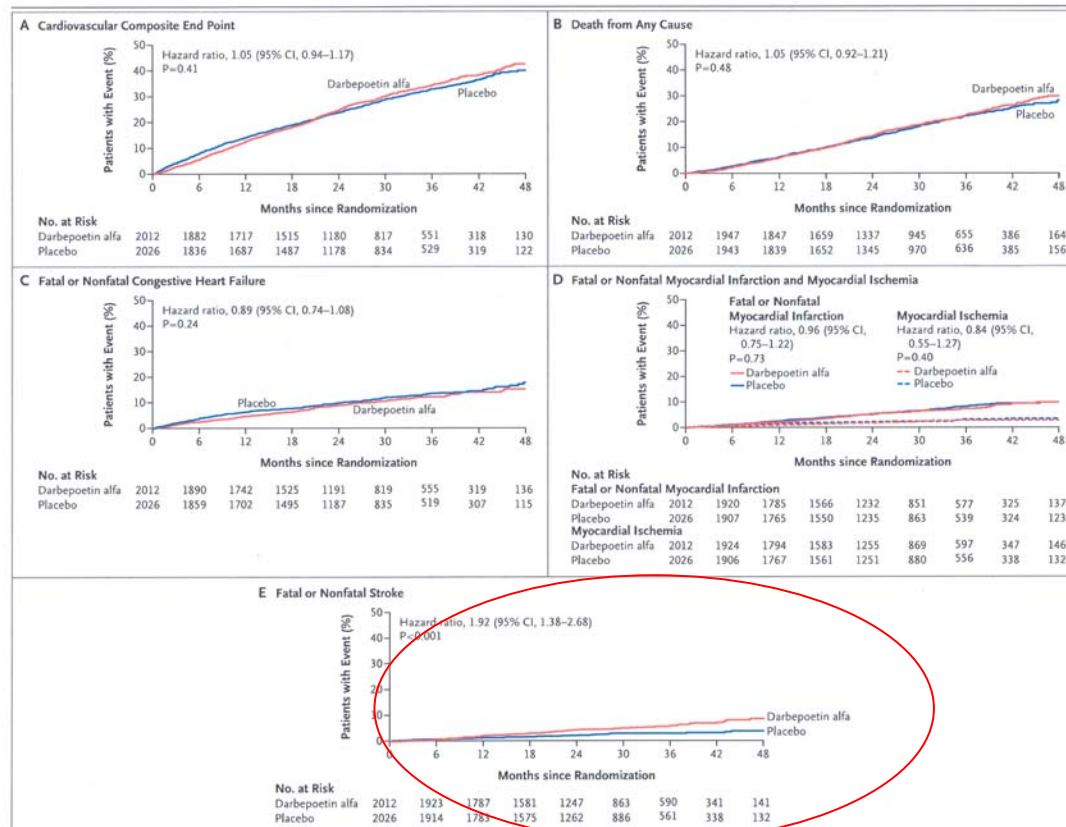
Epo-gebruik: impact op dood, cardiovasculair lijden en ESRD?

⇒ **TREAT studie (trial to reduce cardiovascular events with aranesp therapy)**

Anemie bij ESRD DM patiënten

Pfeffer MA, N Eng J Med, 361, 1, 2009

- n = 4047, DM type 2, GFR 20 tot 60 ml/min/1.73m²
- Actieve groep: Darbepoetin alfa, target Hgb 13g/dl
- Placebo groep: Darbepoetin alfa als Hgb < 9 g/dl
- Oa opvolging van ferritine en transferrine saturatie/3ma



Downloaded from www.nejm.org on November 1, 2009. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

10

10.1056/NEJM0807185 NEJM08

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Anemie bij ESRD DM patiënten

TREAT-patiënten ≠ dialyse-patiënten

- ⇒ **Quid nieuwe richtlijnen?**
- ⇒ **Quid nieuwe targets?**





**Welke dialysemodaliteit voor ESRD DM
patiënten?**



HEMODIALYSE als dialysemodaliteit voor ESRD DM patiënten

Hemodialyse voor ESRD DM patiënten

Problematiek eigen aan hemodialyse voor ESRD DM patiënten

- **Dialyse geïnduceerde hypotensie**

- Dysfunctie autonoom zenuwstelsel
- Diastolische dysfunctie
- Frequente overhydratatie

Davenport A, Hemodialysis, 10, 162, 2006

→ **Moeilijk droog gewicht → art HT → ↑ CVD**

- **Groot risico op hypoglycemies**

Jackson MA, Clinical nephrology, 54, 1, 30, 2000

- **Moeilijk vaataccess**

Hemodialyse voor ESRD DM patiënten

Problematiek eigen aan hemodialyse voor ESRD DM patiënten

- Moeilijk vaataccess

Predictor	Fistula use (versus other access)					
	DOPPS I (n = 7575)		DOPPS II (n = 7995)		DOPPS III (n = 6266)	
	AOR	P-value	AOR	P-value	AOR	P-value
Age (per 10 years)	0.92	<0.0001	0.93	0.0001	0.93	0.005
Male (versus female)	1.72	<0.0001	1.95	<0.0001	2.15	<0.0001
BMI (per 1 kg/m ²)	0.52	<0.0001	0.53	0.0002	0.53	0.001
Time with ESRD (per year)	1.00	0.34	1.00	0.44	0.98	0.005
CAD	0.87	0.008	0.96	0.45	1.00	0.95
Cancer	0.99	0.95	0.79	0.0003	0.84	0.03
Other cardiovascular	1.05	0.39	1.06	0.24	1.01	0.84
Cerebrovascular disease	1.00	0.97	0.83	0.003	0.93	0.35
CHF	0.90	0.07	0.83	0.002	0.93	0.32
Diabetes	0.85	0.004	0.87	0.007	0.75	<0.0001
GI bleeding	0.79	0.01	1.02	0.80	0.94	0.63
HIV	0.90	0.74	0.96	0.88	0.71	0.51
Hypertension	0.98	0.71	1.13	0.03	1.27	0.0008
Lung disease	0.92	0.37	0.86	0.04	0.92	0.34
Neurologic disease	0.79	0.003	0.82	0.002	0.88	0.15
Psych disorder	1.00	0.96	0.89	0.08	0.79	0.01
PVD	0.81	0.002	0.83	0.003	0.85	0.02
Recurrent cellulitis	0.81	0.02	0.85	0.05	0.75	0.003

Hemodialyse voor ESRD DM patiënten

Problematiek Vaataccess

Constructie / onderhouden van goed functionerende AV fistel: moeilijk:

- **Atherosclerose / arteriosclerose van voedende arterie**
- **Frequent stenoses postanastomose**
- **Frequent steal-syndroom en/of symptomen perifere ischemie**

Graft: te mijden

- **Toename risico of steal-syndroom en/of perifere ischemie**
- **Toename risico op graft-infectie**
- **Hoge graad van complicaties: niet wenselijk gezien hoge co-morbiditeit**

Hemodialyse voor ESRD DM patiënten

Oplossingen ter bevordering vaataccess

- **Patiënten tijdig verwijzen naar nefroloog**
- **Keuze voor anastomose ts brede arterie en vene thv prox voorarm / elleboog / opperarm**
- **Speciale chirurgische technieken**
 - Atraumatische dissectie
 - Vermijden te lange mobilisatie / transpositie vene
 - Grootte anastomose
 - Hechting van huid



PERITONEAAL DIALYSE als dialysemodaliteit voor ESRD DM patiënten

Peritoneaal dialyse voor ESRD DM patiënten

Problematiek eigen aan peritoneaal dialyse voor ESRD DM patiënten

- **Transport eigenschappen peritoneale membraan**
- **Opname glucose uit glucose-houdende PD-vloeistoffen: metabole neveneffecten**
 - **Hyperglycemie en hyperinsulinisme**
 - **Obesitas**
 - **dyslipidemie**
- **Problematiek glucosemeters bij gebruik icodextrine**

Peritoneaal dialyse voor ESRD DM patiënten

Problematiek eigen aan peritoneaal dialyse voor ESRD DM patiënten

- Opname glucose uit glucose-houdende PD-vloeistoffen

Biedt Icodextrin een oplossing?

Paniagua R, Peritoneal Dialysis Internat, 29, 422, 2009

- Gerandomiseerde, prospectieve studie studie (12 maanden)
- CAPD bij diabetespatiënten, high average of high transporter
- Vgl tussen icodextrin en glucose voor lange dwell

In ICO-groep:

- Betere metabole controle
- Betere controle ECV

Peritoneaal dialyse voor ESRD DM patiënten

Problematiek eigen aan peritoneaal dialyse voor ESRD DM patiënten

- Transport eigenschappen peritoneale membraan
- Opname glucose uit glucose-houdende PD-vloeistoffen: metabole neveneffecten
 - Hyperglycemie en hyperinsulinisme
 - Obesitas
 - dyslipidemie
- **Problematiek glucosemeters bij gebruik icodextrine**

Peritoneaal dialyse voor ESRD DM patiënten

Problematiek glucometers bij gebruik icodextrine

!! glucosespecifieke teststrips noodzakelijk !!

- Strips die niet beïnvloed worden door aanwezigheid maltose of andere suikers in bloed
- gebruik van methoden obv GOD, hexokinase, GDH-NAD, GDH-FAD

(vb Accu-check-gamma, Ascensia Contour, Freestyle) :

Vals verhoogde glycemiewaarden → maskeren van hypoglycemie

Cave: gebruik van glucometers in het ziekenhuis op diensten!!

www.glucosesafety.com

Peritoneaal dialyse voor ESRD DM patiënten

Voordelen eigen aan peritoneaal dialyse voor ESRD DM patiënten

- **Stabielere hemodynamiek / minder hypotensie**

- **Beter behoud residuele nierfunctie**

Jansen MA, Kidney Int, 62, 1046, 2002

Lang SM, Perit Dial Int, 21, 52, 2001

- **Minder progressie diabetische retinopathie**

Sato K, Clin Diabetol, 16, 2137, 2000

- **Geen nood aan vasculair access**

Dialyse voor ESRD DM patiënten

Hemodialyse of peritoneaal dialyse?

Literatuur blijft onduidelijk, verstoord door tal van confounders en methodologische variabiliteit

geïndividualiseerde benadering, obv

- Karakteristieken en wensen van patiënt
 - Ervaringen van nefrologisch team
- beste resultaten

“integrated care”: start met PD igv residuele nierfunctie?

Vonesh E, J Am Soc Nephrol, 10, 354, 1999

Van Laecke S, Peritoneal Dial Int, 27, 611, 2007

Stein G, Minerva Urol Nefrol, 56, 3, 289, 2004



Diabetes Voetwonde aan dialyse

Diabetes voetwonden

Inleiding

DM nefropathie ~ toename in incidentie van voetcomplicaties

**Amputatie: 6.5 à 10x frequenter in ESRD DM patiënten cfr
algemene DM populatie**

Diabetes voetwonden

Algemeen

perifeer vaatlijden

perifere neuropathie

infectie

ESRD

+

↓ weefsel oxygenatie

risico op trauma

+

vaker perifeer vaatlijden

+

uremische neuropathie

+

slechte nutritie

intradialytische en postdialytische hypotensie

posturale hypotensie

uremische toxines

anemie

autonome neuropathie

oedeem

Diabetes voetwonden

Aanpak bij een nieuwe wonde

1. **Evaluatie ischemie**
2. **Off loading**
3. **Frequent debridement**
4. **Infectie-bestrijding**



Aanpak bij een nieuwe wonde

1. Evaluatie ischemie

⇒ revascularisatie

- Verhoogt kans behoud lidmaat
- Verkort helingstijd
- Verhoogt kans overleven patiënt

Randev P, J Vasc Surg, 36, 969, 2002

Georgopoulos S, Nephron Clin Pract, 99, c37, 2005

Principes revascularisatie

- Zo minimaal mogelijk
- Moet gevolgd worden door debridement of (minimale) amputatie

Diabetes voetwonden



Aanpak bij een nieuwe wonde

1. Evaluatie ischemie

2. Off loading

Bedrust

Casts aircast walker
total contact cast

Alternatieve off loading

halve schoen
looprek



Diabetes voetwonden



Aanpak bij een nieuwe wonde

1. Evaluatie ischemie
2. Off loading
3. **Frequent debridement**
 - Callusverwijdering vermindert druk
 - Stimulatie drainage exsudaat en stimulatie aanmaak granulatieweefsel
 - Toont echte grootte wonde

Heelkundig / enzymatisch / autolytisch /mechanisch

Edmonds M, Diabetes Metab res rev, 20 S1, S9-S12, 2004

Diabetes voetwonden

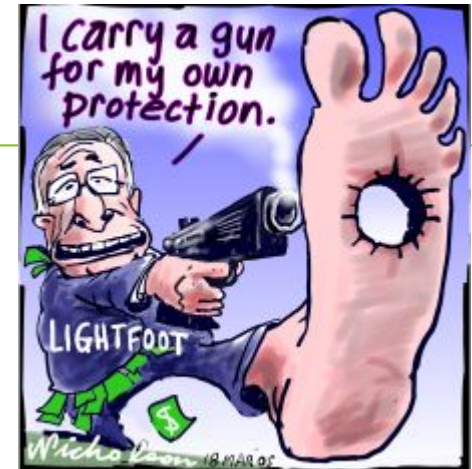
Aanpak bij een nieuwe wonde

1. Evaluatie ischemie
2. Off loading
3. Frequent debridement
4. **Infectie-bestrijding**
 - Start AB bij enig klinisch vermoeden van infectie
 - Breed spectrum AB
 - Diepe wissers

Diabetes voetwonden

Pro-active care

1. **Educatie van patient**
2. **Opvolgingsprogramma aan dialyse**
 - Regelmatige evaluatie voeten
 - Opsporen nieuwe wonden
 - Wondverzorging aan dialyse (expertise!)
3. **Ondersteuning door multidisciplinair team**
 - Wondverpleegkundige
 - Podoloog
 - Schoenmaker (aangepast schoeisel)
 - Geïnteresseerde chirurgen



Valk GD, cochrane database Syst rev, 1, CD001488, 2005

Diabetes care management

Diabetes care programma in dialysis unit:

- **Diabetes educatie door full time educator (self-management)**
- **Glycemiecontrole (maandelijks geëvalueerd)**
- **Nutritionele educatie door renale diëtiste**
- **Regelmatige voetcontrole (frequentie ifv initiële status)**
- **Motivational coaching**

Verbetering in outcome van patiënt:

- **Significant betere metabole controle**
- **Significant minder amputaties**
- **Significant minder opnames mbt diabetes of vaatgerelateerde pathologie**
- **Significant betere quality of life**

Mcmurray, Am J Kid dis, 40, 3,566, 2002

Take Home message

- **Optimale multifactoriële aanpak *vanaf diagnose***
 - Metabole controle
 - Bij diagnose: scherpe HbA1c
 - Ifv complicatieprofiel: target aanpassen
 - Dialyse: cave hypoglycemies
 - Lipidenprofiel
 - Hypertensie
 - Levensstijl / stop nicotine-abusus
 - ...
- **Early referral naar nefroloog**
- **Dialyse: “diabetes programma”**

