



Iperkaliemia e alterazioni Acido-Base in DKD



MERCOLEDÌ 2 OTTOBRE I° CONVEGNO NAZIONALE CONGIUNTO SIN - SID

La Malattia Renale Diabetica (DKD):
Presente e Futuro dell'Approccio
Integrato Nefro-Diabetologico

TEAM WORK FOR WORK SUCCESS

Cataldo Abaterusso
UOC Nefrologia
Castelfranco Veneto (TV)

REGIONE DEL VENETO



ULSS2
MARCA TREVIGIANA



Diapositiva preparata da CATALDO ABATERUSSO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Disordini dell'EAB

Modelli interpretativi

► Physiological Approach

(Boston)

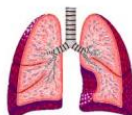
Sistema tampone



L'equazione di Henderson-Hasselbach

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{\text{pCO}_2}$$

Marker disturbi metabolici



Marker disturbi respiratori

L'organismo reagisce alle perturbazioni e tende a ripristinare l'equilibrio

Il compenso $\text{HCO}_3^- / \text{pCO}_2$ risponde a precisi rapporti

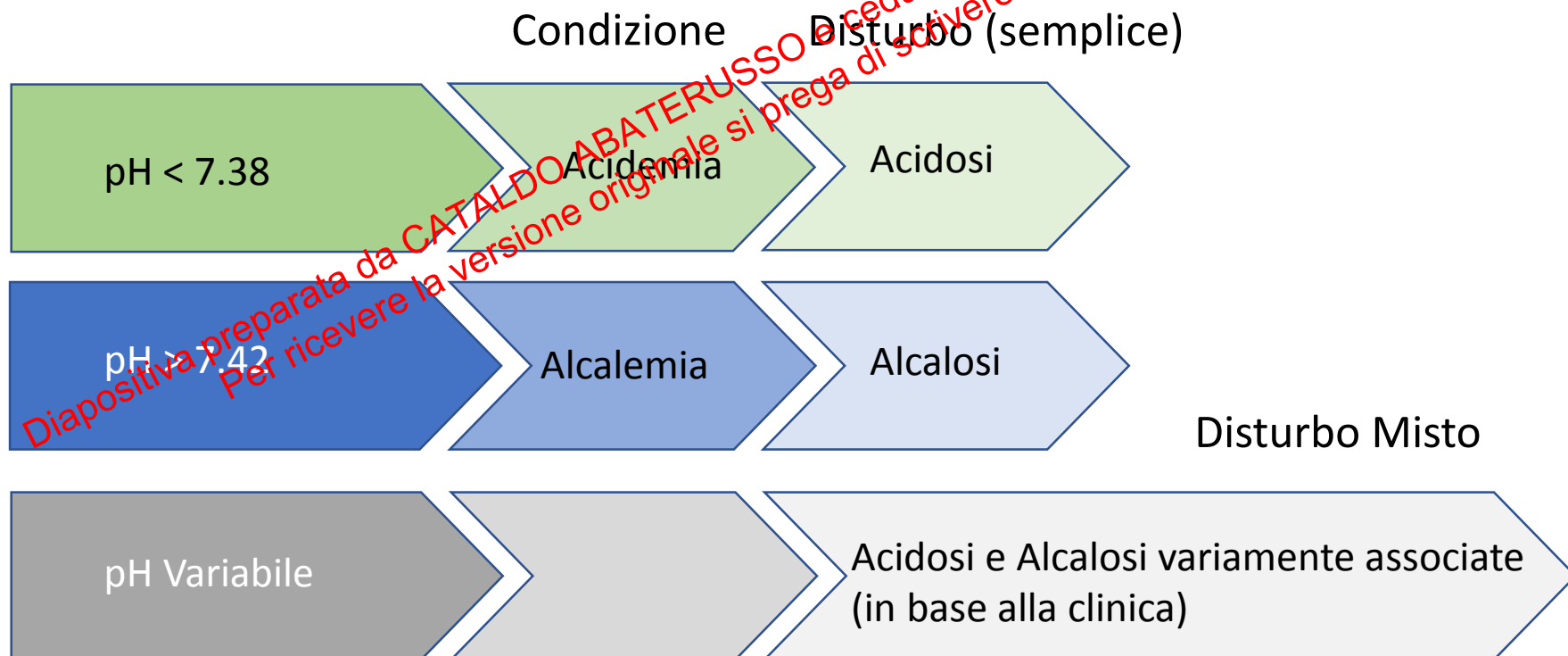
Il rispetto dei valori attesi di compenso = **disturbo semplice**

Mancato rispetto dei valori attesi di compenso = **disturbo misto**

Diapositiva preparata da CATALDO ABATERUSSO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

L'Emogas-Analisi

- ▶ pH = 7.40 (7.38-7.42)
- ▶ PaCO₂ 40 (40 ± 2) mmHg
- ▶ HCO₃⁻ 24 (24 ± 2) mmol/L
- ▶ AG* (10-12) mmol/L
- ▶ Δ - Δ* (<-5 / 0-5 / >5) mmol/L



Acidosi Metabolica e DKD

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

DISORDERS OF FLUIDS AND ELECTROLYTES

Julie R. Ingelfinger, M.D., Editor

Electrolyte and Acid–Base Disturbances in Patients with Diabetes Mellitus

Biff F. Palmer, M.D., and Deborah A. Clegg, Ph.D.



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

2018

IN DEPTH REVIEW

Acidosi metabolica



Giuseppe Regolisti¹, Filippo Fani¹, Riccardo Antoniotti¹, Giuseppe Castellano², Elena Cremaschi¹, Paolo Greco¹, Elisabetta Parenti¹, Santo Morabito³, Alice Sabatino¹, Enrico Fiaccadori¹

2016



Novembre Dicembre 2016
Anno 33 - Volume 6

Anion Gap Acidosis: Significance and Pitfall

$$AG = [Na^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-] = 10 \pm 2 \text{ mmol/L}$$

- AG aumentato: Esprime ACIDOSI METABOLICA da **accumulo** di anioni NON misurati (acidi fissi)

es.: Solfati in Uremia, Lattati in shock, Corpi chetonici in DKA, Ketoacidosi alcolica, tossici esogeni (alcoli, farmaci, etc.)

- AG normale: Esprime ACIDOSI METABOLICA "IPERCLOREMICA" da **perdita** renale o extrarenale di HCO_3^- .

es.: Acidosi Tubulari Renali, Nefropatie interstiziali, enteropatie e diarrea profusa, drenaggi digiuno-pancreatici, diversione sigmo-ureterale, neovescica ileale, colestiramina, Mg

ATTENZIONE poiché $AG = Albumina^-$, correggere AG per Albumina
+ 2.5 per ogni 1g/dl di riduzione Albumina < 4g/dl

Interpretazione EGA: La Differenza $\Delta - \Delta$

Acidosi Metabolica ad **alto** AG

$$\Delta - \Delta = (\text{AG attuale} - \text{AG normale}) - (\text{HCO}_3^- \text{ Normale} - \text{HCO}_3^- \text{ Attuale})$$

- ▶ $\Delta \text{ AG}$ = incremento in mmol/L di anioni NON misurati
- ▶ $\Delta \text{ HCO}_3^-$ = entità di decremento del Bicarbonato
- ▶ $\Delta - \Delta$ stima dell'entità del carico acido e/o la presenza di disordini associati

$$\Delta - \Delta \text{ tra } -5 \text{ e } 5$$

Acidosi Metabolica high AG

$$\Delta - \Delta > 5$$

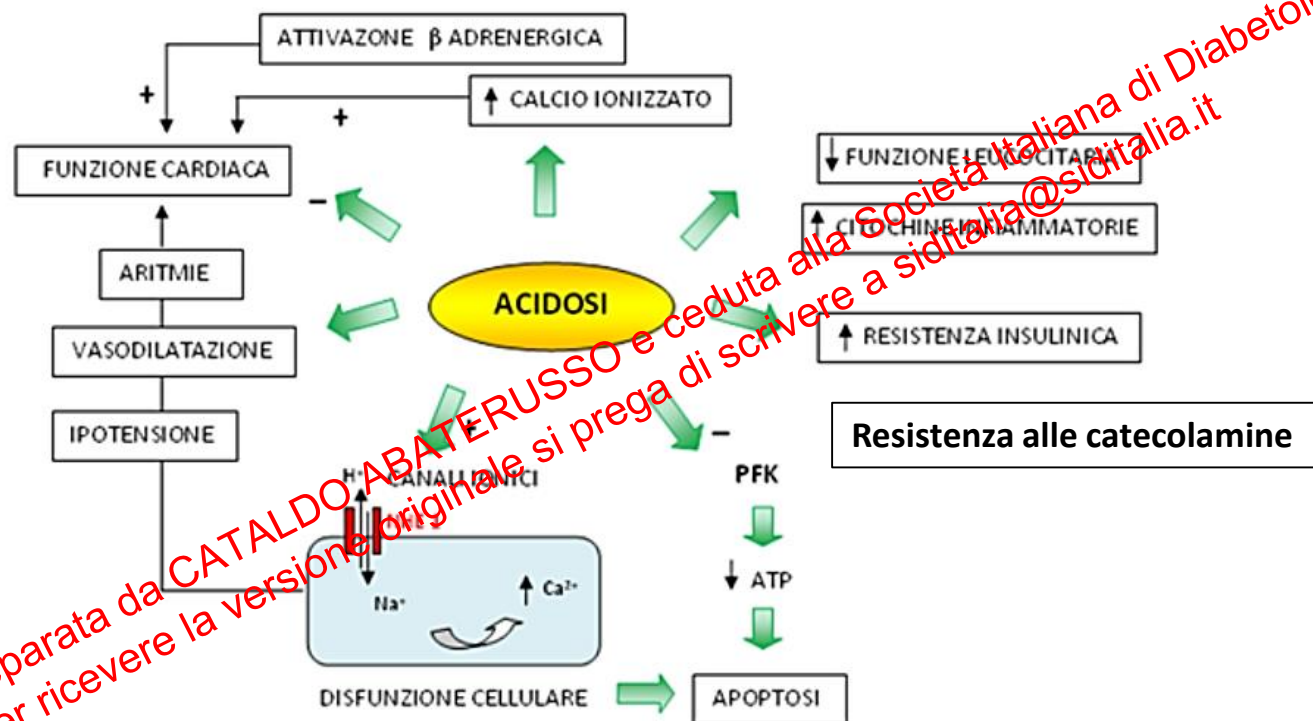
Acidosi Metabolica +
Alcalosi Metabolica

$$\Delta - \Delta < -5$$

Acidosi Metabolica +
Acidosi Metabolica norm AG

Diapositiva preparata da CATALDO BATERUSSO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Manifestazioni dell'Acidosi



Diapositiva preparata da CATALDO ABATERUSSO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Malessere, Nausea, Vomito

- ▶ Modificazioni della ventilazione (tachipnea → Kussmaul)
- ▶ Ipotensione, Tachicardia, Aritmie, Shock
- ▶ Alterazioni dello stato di coscienza, Convulsioni, Coma

Disturbi Acido-Base in DKD



	Anion Gap	Anioni
KetoAcidosi Diabetica (DKA)	↑ (N)	Bidrosibutirrato Acetoacetato
Acidosi Lattica (associate a Metformina)	↑	Lattato
Acidosi Tubulare Iperkaliemica	Normale	Cloro

Diapositiva preparata da CATALDO BATERUSSO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Kamel KS and Halperin ML. NEJM 2015; 372: 546-54

Palmer BF and Clegg DJ. NEJM 2015; 373: 548-59

Diabetic KetoAcidosis (DKA)

DKA with Hyperosmolar Hyperglycemic Sdr (HHS) are lifethreatening complications of T1DM and T2DM

Diagnostic Criterion

- ▶ Hyperglycemia
- ▶ Metabolic Acidosis with high AG
- ▶ Ketonemia
- ▶ Polyuria, polydipsia and weight loss.
- ▶ Nausea, vomiting and abdominal pain are detected in 40–75%.
- ▶ Signs of dehydration, changes in mental status, hypothermia
- ▶ Scent of acetone on the patient's breath.
- ▶ Kussmaul respirations in patients with severe metabolic acidosis.
- ▶ Hospitalizations (incident): 160.000 on 2017 in US

Umpierrez G and Korytkowski M. Nature Rev. Endocrinol. 2016; 12: 222-32

Kamel KS and Halperin ML. NEJM 2015; 372: 546-54

Diabetic KetoAcidosis (DKA)

Table 1 | Diagnostic criteria for diabetic ketoacidosis in adults

Criteria	ADA ¹	UK ²	AACE/ACE ⁵
Year of publication	2009	2013	2016
Plasma glucose concentration, mmol/L	>13.9 (250 mg/dL)*	>11 (>200 mg/dL) or known diabetes	>11 (200 mg/dL)
pH	Mild: 7.25-7.30; moderate: 7.00-7.24; severe: <7.00	<7.3 (severe: <7.0)	<7.3
Bicarbonate concentration, mmol/L or mEq/L	Mild: 15-18; moderate: 10-14.9; severe: <10	<15 (severe: <5)	NA
Anion gap: $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$	Mild: >10; moderate: 12; severe: >12	NA (severe: >16)	>10
Urine acetoacetate (nitroprusside reaction)	Positive	Positive	Positive
Blood β -hydroxybutyrate, mmol/L	>3*	≥ 3 (31 mg/dL) (severe: >6)	≥ 3.8 (40 mg/dL)
Mental status	Mild: alert; moderate: alert or drowsy; severe: stupor or coma	NA	Drowsy, stupor, or coma

AACE/ACE=American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology; ADA=American Diabetes Association; NA=not included in guideline document.

*2019 ADA guideline provides update to this 2009 guideline and now states "There is considerable variability... ranging from euglycemia or mild hyperglycemia and acidosis to severe hyperglycemia, dehydration, and coma."⁶

† β -hydroxybutyrate updated to >3 mmol/L in 2016 updated review cited in 2019 ADA guideline.^{6,7}

American Diabetes Association 2009. Diabetes Care 2009; (32) :1335-43

Joint British Diabetes Societies Inpatients Care Group (JBDS). II edition 2013

* American Diabetes Association 2019. Diabetes Care 2019; 42(Suppl 1):S173-81

15. Diabetes Care in the Hospital: *Standards of Medical Care in Diabetes—2019*

American Diabetes Association

Diabetes Care 2019;42(Suppl. 1):S173–S181 | <https://doi.org/10.2337/dc19-S015>



- “There is considerable variability in the presentation of DKA and hyperosmolar hyperglycemic state, ranging from **euglycemia** or **mild hyperglycemia** and acidosis to **severe hyperglycemia**, dehydration, and coma....”

Euglycemic-DKA

► 1° segnalazione 1973

(Munro JF. Br Med J)

- Normo o Lieve iperglicemia (< 200mg/dl)
- Acidosi metabolica ad alto AG
- Ketonemia /Ketonuria

- Minori polidipsia e poliuria
- Malessere, dolore addominale, tachipnea e tachicardia

- Severità uguale a DKA: rapido trattamento intensivo

Rallentamento
diagnostico

Associata a:

- SGLT2-i
- Gravidanza
- Alcolismo cronico / Epatopatie croniche
- Deprivazione calorica e digiuno prolungato
- Riduzione dose insulina
- Intervento chirurgico

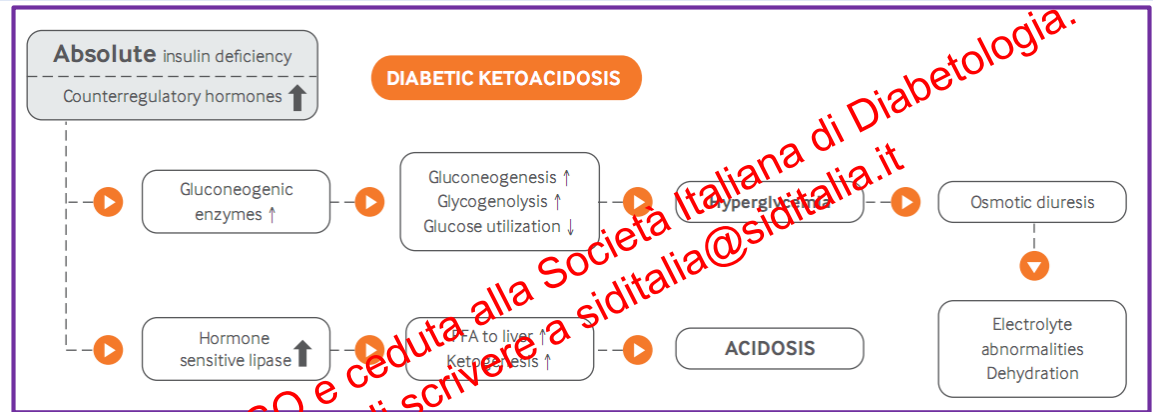
Studio	Farmaco	Incidenza x 1000-pt years
Empareg	Empaglifozin	1
Credence	Canaglifozin	2.2
Declare-Timi	Dapaglifozin	3

Rosenstock J and Ferrannini E. Diabetes Care 2015.

Priya G. US Endocrinology 2017; 13:75-8

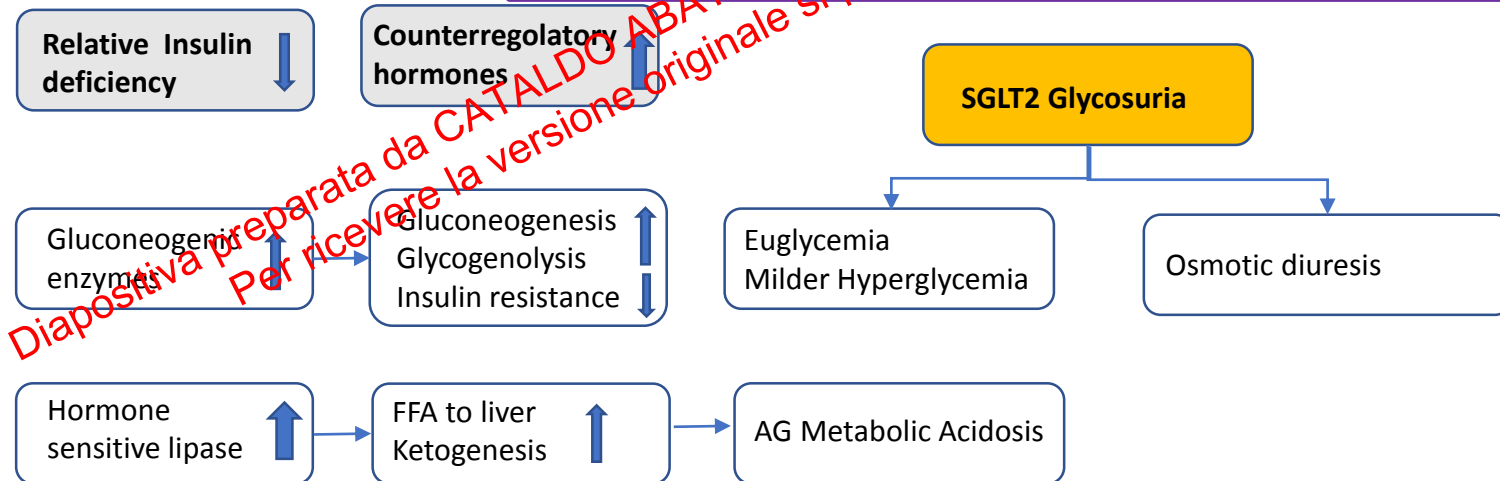
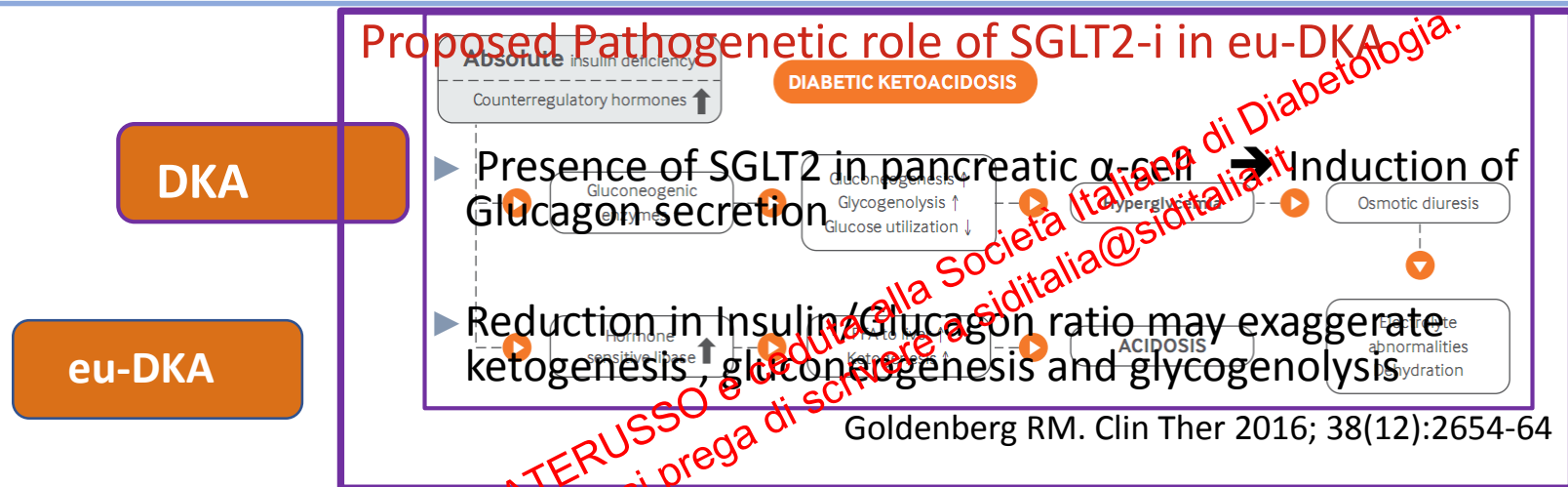
Euglycemic DKA

DKA



Diapositiva preparata da CATALDO ABATERUSSO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Euglycemic DKA



Reduced insulin dose

Illness
Chronic Liver disease

Fasting /Starvation

Surgery (bariatric)

TRIGGERS

Euglycemic diabetic ketoacidosis

Leonid Barski^{a,*}, Tamar Eshkoli^b, et Al.

DKA and SGLT2i from FAERS

Cumulative PRR 7.9

DMType1 PRR 57.3

Fatal events 37 cases

Fadini GP. Diabetologia 2017.

DOI 10.1007/s00125-017-4301-8

Attenzione in soggetti a rischio:

- DMT1 con episodi di DKA
- LADA
- Diguno prolungato
- Dieta a basso apporto di carboidrati
- Alcolismo cronico/Cirrosi
- Sepsis
- Ospedalizzazioni /Interventi

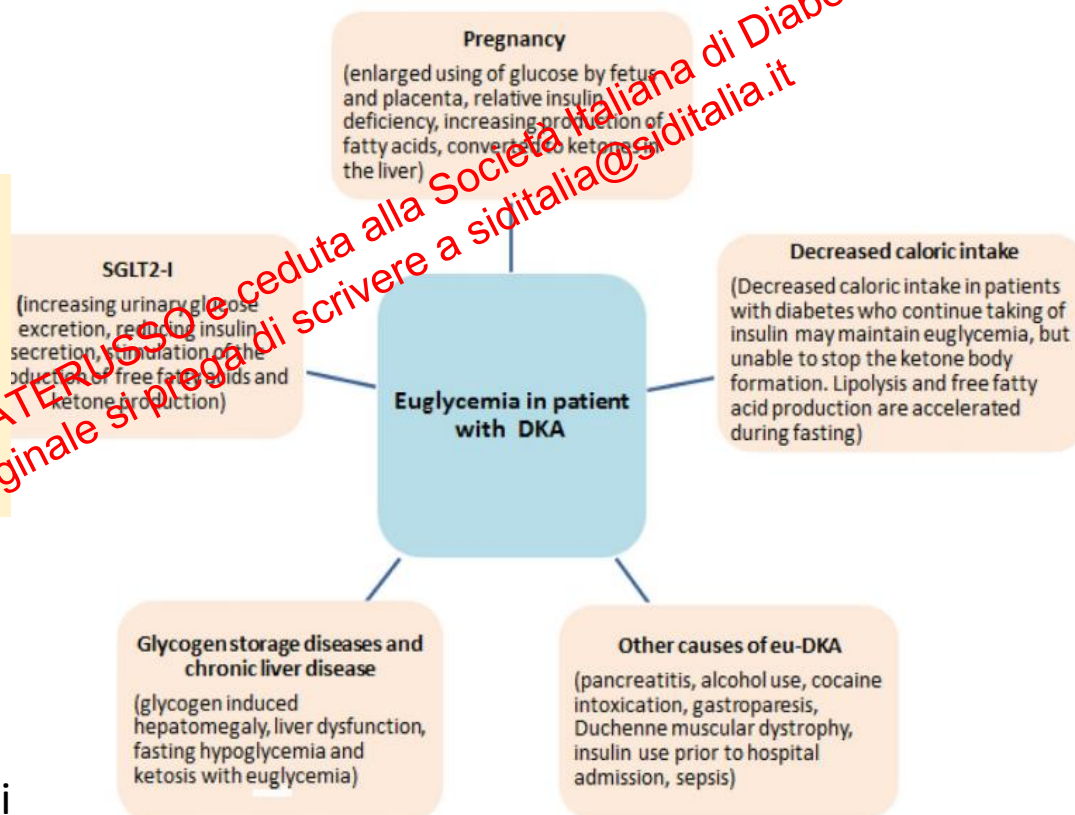
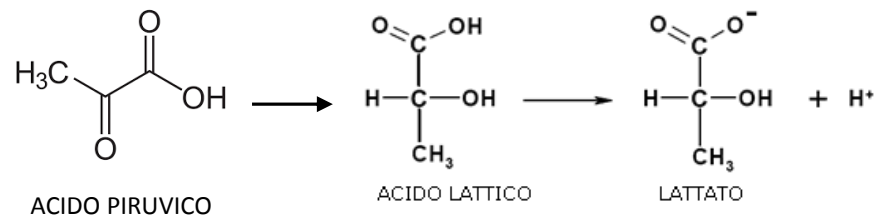


Fig. 2. Possible etio-pathogenetic mechanisms of euglycemic DKA.

Acidosi Lattica in DKD



- ▶ Acidosi Metabolica ad alto AG
- ▶ La forma più comune di acidosi metabolica
- ▶ Aumento di Produzione o Difetto di Clearance o Entrambi
- ▶ Mortalità (in ICU) 60-90% (effetti cardiovascolari ed emodinamici)

Diagnosi:

- ▶ pH < 7.34 AG $\uparrow$
- ▶ Lattati > 5 mmol/L (perlattemia per valori Lattato tra 2-5)

Classificazione

- ▶ Tipo A: Iperproduzione in Ipossia (shock , sepsi, etc)
- ▶ Tipo B: Iperproduzione in assenza di Ipossia

- ▶ B1: associato a Diabete, Insuff. Renale, Insuff. Epatica, Neoplasie
- ▶ B2: da farmaci (Biguanidi) e tossici
- ▶ B3: difetti enzimatici congeniti; MELAS
- ▶ Acidosi D-Lattica (da sdr da intestino corto per azione flora fermentativa) rara

Lactic Acidosis and MALA

- ▶ Il Diabete Mellito (T2DM) è un fattore di rischio per Acidosi Lattica
- ▶ Anche indipendente dall'uso di Metformina
- ▶ Può associarsi a DKA (ma non modifica mortalità)

Scale T. Clin Endocrinol 2011; 74:191-6

Chamber N. Med J Austral 2008; 188:446-9

- ▶ MALA (Metformin-associated Lactic Acidosis)
- ▶ MILA (Metformin-induced Lactic Acidosis)
- ▶ Incidenza 3-9 casi/100.000/pt-anni (mortalità 30-50%)

Liv. Tox. > 2mg/L

Corchia A. Clin Tox 2019; Aug 6:1-8

Fattori di rischio

- ▶ (**CKD >III stadio**) eGFR<30 ml/min/1.73mq o **AKI**
- ▶ **Deplezione di volume** (disturbi gastroenterici), HF
- ▶ Attenzione nei soggetti a instabili con ACE-I /ARB, Diuretici, FANS

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

Cochrane Systematic Review - Intervention | Version published: 20 January 2010 [see what's new](#)

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD002967.pub3>

- ▶ Prospective or Observational Studies in Type 2 Diabetic Pts
- ▶ Metformin Group vs Non-Metformin Group
- ▶ End points: Cumulative Incidence of Fatal OR Non fatal Lactic Acidosis
- ▶ 347 comparative trials

Results:

- ▶ No events of Fatal or Nonfatal LA in 70.490 patient-years Metformin Group
- ▶ No events of Fatal or Nonfatal LA in 55.451 patient-years non –Metformin

Using Poisson statistics: true incidence

- ▶ Metformin Group 4.3 cases for 100.000 pt-years
- ▶ Non-Metformin Group 5.6 cases for 100.000 pt-years

Acidosi Metabolica in DKD



TERAPIA

Diapositiva preparata da CATALDO ABATERUSSO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Terapia Acidosi Metabolica in DKD



► DKA

► Insulina (0.1U/Kg)	E.V		
► Insulina bolus			No
► Insulina	HR	=	Rapid-act. Anal.
► Idratazione con salina	Emitonica	↔	NaCl 0.9%
► Idratazione velocità infusione	Lenta	NA	Rapida
► Potassio	Si	↔	No
► Bicarbonato	Si	pH<6.9	No
► Dialisi			No

Diapositiva preparata da CATALDO BATERUSSO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Jung B. Ann. Intensive Care 2019; 9:92

ADA Guideline. Diabetes Care 2019; Vol. 42, Suppl 1

Terapia MALA in DKD



► MALA

► Supporto in TI

► Bicarbonato

Iperosmolalità, Ipernatriemia, Sovraccarico volemico
Ridotta contrattilità del cardiocita
Acidosi intracellulare

No

Kraut JA. Nat Rev Nephrol 2012; 8: 589-601.
Cooper DJ. Ann Intern Med 1990; 112: 492-8.

► Dialisi (RRT)

Si

SLED / CRRT (emodialisi o emodiafiltrazione)

Controllo del disturbo A/B e Elettroliti

Controllo dei volumi

Rimozione di Metformina / sostanze tossiche dello shock

Grego P. J Nephrol 2019; 32(2):297-306
Mariano F. Blood Purif. 2017; 44(3):198-205

Diapositiva preparata da CATALDO ABATERUSSO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Iperpotassiemia in DKD

Diapositiva preparata da CATALDO ABATERUSSO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

NEPHROLOGY FORUM

Hyperkalemia and hyporeninemic hypoaldosteronism

Principal Discussant: RALPH A. DEFRONZO

Department of Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut

Cause di iperkaliemia

1. Errori di Lab (Pseudoliperkaliemia)
2. Acidemia (acuta)
3. Eccesso di apporto
 - a) Esogeno (dieta, supplementazione, etc)
 - b) Endogeno (citoli, etc)
4. Ridotta volemia
5. IRC (eGFR < 20-15 ml/min/1.73mq)
6. Deficit asse RAAS
7. Deficit secrezione di K tubulo-renale
8. Inibizione della secrezione tubulare
9. Switch intra → extracell.

The *Nephrology Forum* is designed to relate the principles of basic sciences to clinical problems in nephrology.

Editors

JORDAN J. COHEN

JOHN T. HARRINGTON

JEROME P. KASSIRER

*New England Medical Center Hospital
Boston, Massachusetts*

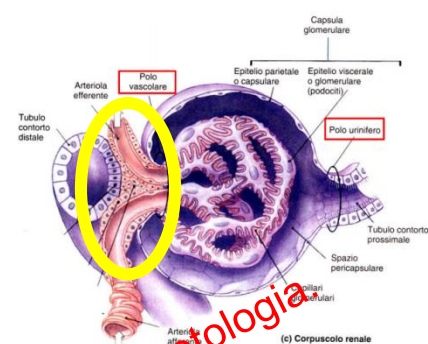
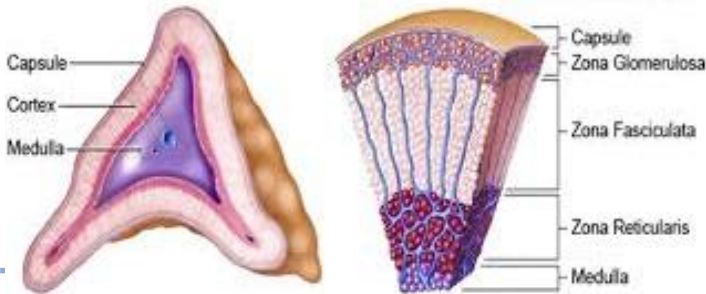


Ipoaldosteronismo Iporeninemico (HHR)

- ▶ **Diabete Mellito** (> 75% dei casi)
- ▶ Gotta
- ▶ Nefriti Interstiziali
- ▶ Nefrolitiasi
- ▶ Uropatia ostruttiva
- ▶ LES
- ▶ Mieloma / Amiloidosi
- ▶ AIDS
- ▶ **FAI/VS**

Fenotipo Clinico

- ▶ Anziano con DM
- ▶ Iperkaliemia $> 5.2-5.5$ mEq/L)
- ▶ Acidemia iperclorémica (AG normale)
- ▶ eGFR < 45 ml/min
- ▶ 75% asintomatici
- ▶ 25% debolezza muscolare/ aritmie
- ▶ Aldosterone ridotto
- ▶ Renina ridotta
- ▶ Non Δ con deplezione volemica/Na
- ▶ Cortisolo normale
 - ▶ basale o dopo stimolo ACTH



Iperkaliemia in DKD

► Disfunzione App Juxtaglomerulare

Iporeninemia

↓ Aldo

► Espansione volemica cronica

Ipoaldosteronemia

↑ K⁺

► Disfunzione surrenalica

Ipoaldosteronemia

↑ K⁺

► Disfunzione tubulare (dotto collettore)

Difetto ammoniogenesi

↓ pH

Ipoaldosteronismo Iporeninamico ↔ Acidosi Tubulare tipo IV

Iperkaliemia → Difetto di Ammoniogenesi nel rene

Iperkaliemia in DKD

Handling Renale del Potassio

- ▶ Tubulo-distale (dotto collaterale)

Secrezione di K⁺ dipende:

- ▶ Flusso primario
- ▶ Disponibilità di Na⁺
- ▶ Azione dell'Aldosterone
- ▶ Disponibilità di NH₄⁺

$$TTGK = \frac{u-K^+}{s-K^+} \times \frac{s-Osm}{u-Osm}$$

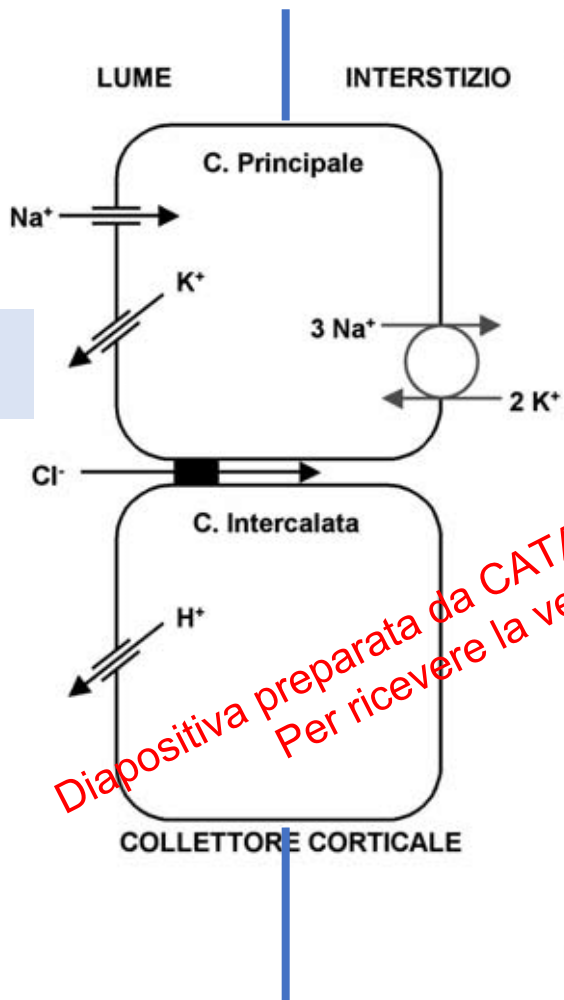
<6

Deficit Aldosterone

>7

Normale

GRADIENTE TRANS-TUBULARE DEL K





Management of hyperkalemia in patients with kidney disease: a position paper endorsed by the Italian Society of Nephrology

Stefano Bianchi¹ · Filippo Aucella² · Luca De Nicola³ · Simonetta Genovesi⁴ · Ernesto Paolletti⁵ · Giuseppe Regolisti⁶

Hyperkalemia in patients with Diabetes

- Statement 1: Perform >1 sampling/year for K (even more in RAAS therapy)
- Statement 2: RAAS therapy should be offered to DKD pts also with CKD
- Statement 3: Adequate treatment (new orally acting agents) and/or nutritional approach to reduce High K

Iperpotassiemia in DKD



- Adeguata idratazione
- Sospendere farmaci che interferiscono con RAAS ($K > 6 \text{ mEq/L}$)
- Sospendere risparmiatori di Potassio, FANS, β -Bloc.
- Ridurre apporto dietetico di Potassio
- Diuretici (Tiazidici o Furosemide → Potassio-disperdenti)
- Bicarbonato (ATTENZIONE espansione volemica)
- Fludrocortisone (ATTENZIONE: ritenzione idrosalina /ipertensione)
- Resine a scambio ionico (es. Kayexalate® → scambiano K con Na)
- Coming soon : **Patiromer** (scambia Ca^{++} con K^{+}); **NaZr Ciclosilicato**

Diapositiva preparata da CATALDO ABATEROSSO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it