



XIX
CONGRESSO
NAZIONALE AMD
Roma, 29 maggio - 1 giugno 2013
Rome Marriott Park Hotel

Il rene contro: quale livello di allerta per iporali e funzione renale?

Dott.ssa Carla ORIGLIA
S. C. M. Metaboliche e Diabetologia
ASL TO5 - Chieri (TO)



XIX CONGRESSO NAZIONALE AMD

Roma, 29 maggio - 1 giugno 2013
Rome Marriott Park Hotel

Conflitti di interesse:

-Novartis

IRC



Sulfoniluree

- clorpropramide
- glibenclamide
- gliciclamide
- gliclazide
- glimepiride
- glipizide
- gliquidone

Inibitori alpha-glucosidasi

- acarbosio

Biguanidi

- fenformina
- metformina

Glinidi

- repaglinide

Glitazoni

- pioglitazone

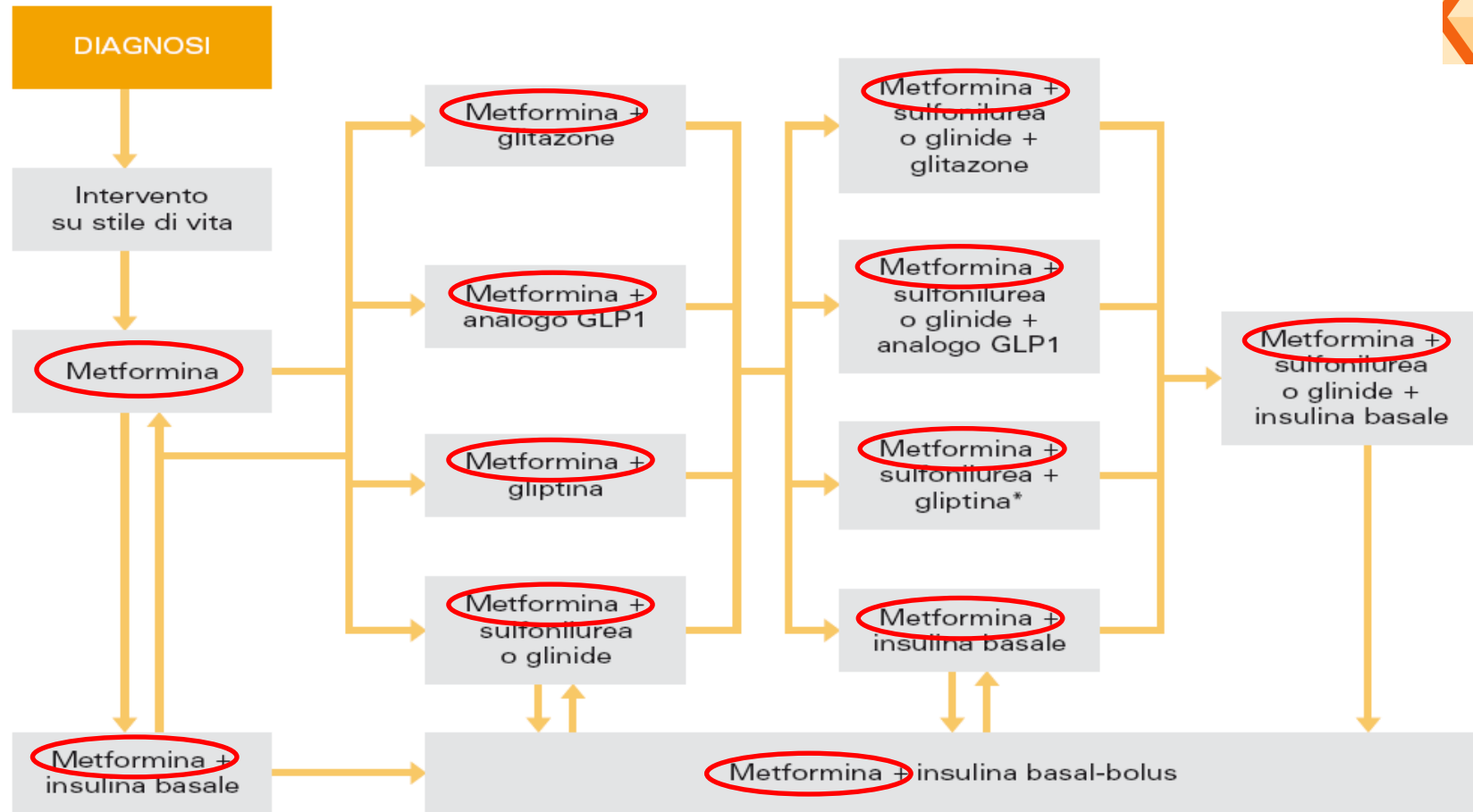
Inibitori DPP-IV

- sitagliptin
- vildagliptin
- saxagliptin

Dubbi quotidiani nella pratica clinica e loro possibili cause

- ✓ Classificazione disomogenea della insufficienza renale cronica
- ✓ Dati insufficienti in letteratura
- ✓ Opinioni e indicazioni discordanti in linee guida e consensus
- ✓ Differenze tra schede tecniche italiane e internazionali
- ✓ Aggiornamento delle schede tecniche alla letteratura più recente talora carente.

Flow-chart per la terapia del diabete mellito di tipo 2.



In presenza di un fallimento della terapia iniziale volta a modificare lo stile di vita, prescrivere metformina, che dovrà accompagnare sempre, se tollerata e non controindicata, ogni altro farmaco, alla dose di almeno 2 g/die.

Informazioni approvate dal Ministero della Salute e contenute nell'RCP del farmaco

	Eliminazione	Posologia in pazienti con compromissione della funzione renale	Controindicazioni e avvertenze particolari
Biguanidi			
Metformina ^[21]	Metformina viene secreta inalterata nelle urine. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti	Il dosaggio di metformina deve essere adeguato sulla base della funzione renale	<ul style="list-style-type: none"> • Metformina è controindicata in caso di <u>insufficienza renale o disfunzione renale (clearance della creatinina < 60 ml/min)</u>; <u>condizioni acute con possibilità di alterazione della funzione renale come: disidratazione, infezione grave, shock, somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati</u> • Metformina viene escreta dai reni, quindi è opportuno determinare i livelli di creatinina sierica prima di iniziare il trattamento e, in seguito, con frequenza regolare (almeno una volta l'anno nei pazienti con funzione renale normale, almeno 2-4 volte l'anno nei pazienti con livelli di creatinina sierica al limite superiore del normale e nei soggetti anziani) • <u>La diminuzione della funzione renale nei soggetti anziani è frequente e asintomatica.</u> Un'attenzione speciale va riservata alle situazioni in cui può venire compromessa la funzione renale (es. quando si inizia una terapia antiipertensiva, con diuretici o con FANS)



THE COCHRANE
COLLABORATION®

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

Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E

- **347 Trials e studi di coorte**
- **Nessun caso di ac. lattica (fatale o non fatale) in 70.490 pz./anno (con metformina) vs. 55.451 pz./anno (senza metformina)**
- **Conclusioni: non c'è alcuna evidenza che la metformina sia associata a un aumentato rischio di acidosi lattica o a un aumentato livello di lattato, nei confronti di altri trattamenti ipoglicemizzanti.**

There is no evidence from prospective comparative trials or from observational cohort studies that metformin is associated with an increased risk of lactic acidosis, or with increased levels of lactate, compared to other anti-hyperglycemic treatments.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1.

Art. No.: CD002967. DOI: 10.1002/14651858.CD002967.pub3.

This version first published online: April 22, 2002; Last assessed as up-to-date: October 08, 2009

- ✓ Incidenza di acidosi lattica da metformina 0-0.09 per 1000 pazienti- anno (*da fenformina 0.25- 1*)

Salpeter S. R. et al. Arch Intern Med 2003;163:2594-2602

- ✓ A differenza della metformina, modeste elevazioni della concentrazione plasmatica di fenformina possono ridurre ossidazione periferica del glucosio comportando l'incremento dei livelli di lattato

Bailey CJ et al. New Engl J Med 1996; 334: 574-579

- ✓ I livelli di fenformina, ma non quelli di metformina, correlano con i livelli di acido lattico

Marchetti P et al. Clin Pharmacol Ther 1987; 41: 450-454

- ✓ I livelli di metformina non correlano con la mortalità per acidosi lattica

Lalau JD et al. Diabetes Care 1995; 18:779-784

RESEARCH LETTER

Reversible severe deterioration of glycaemic control after withdrawal of metformin treatment

Z. Panossian · P. L. Drury · T. Cundy

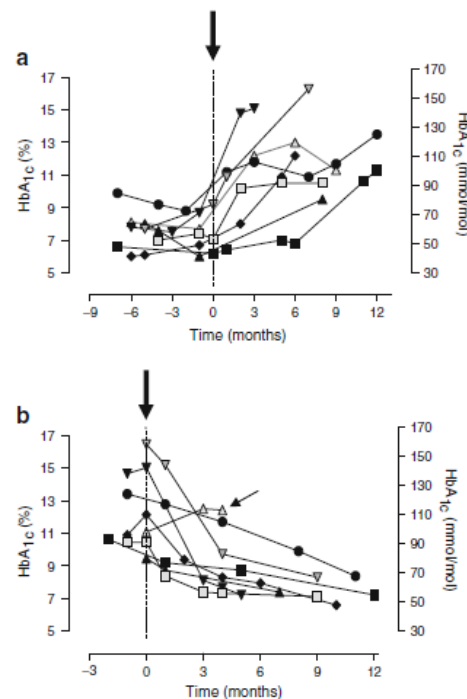


Fig. 1 Changes in HbA_{1c} in relation to metformin withdrawal (a) and re-introduction (b) in eight participants (four men, four women). Time-point of withdrawal or re-introduction was at month zero (large arrows and dotted lines). Sequential measurements for up to 1 year afterwards are shown. The small arrow (b) indicates the only patient in whom no reduction of HbA_{1c} was noted

Our observations indicate that glycaemic control can deteriorate markedly on metformin withdrawal. While debate continues about the indications for withdrawal, we recommend caution before discontinuing metformin, and would stress the need to ensure that there is a genuine contraindication and to consider whether withdrawal can be only temporary. We acknowledge that our patients were being closely followed at a specialist centre, and that the balance of risks and benefits may be different in similar patients treated in the community without such close supervision.

Use of Metformin in the Setting of Mild-to-Moderate Renal Insufficiency

Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Diabetes Care 2011;34:1431-37

Metformin often already used in practice outside of the current labeling contraindications

- Holstein A et al, Diabet Med 1999; 16: 692-696
- Horlen C et al, JAMA 2002; 287: 2504-2505
- Emslie-Smith AM et al, Diabet Med 2001; 18: 483-488

When one considers the imperfect reflection of actual renal function by serum creatinine, metformin is likely used frequently in patients with impaired GFR

- Kennedy L et al, Diabetes Care 2005; 28: 922-924
- Vasisht KP et al, Diabetes Obes Metab 2010; 12: 1079-1083

“Clinical guidelines outside of the U.S. incorporate the eGFR for determination of metformin safety”

- ¹*National Institute for Health and Clinical Excellence*
- ²*Canadian Diabetes Association. Clinical practice guidelines*
- ³*Australian Diabetes Society practice guideline*

1 **Creatinina >1,5mg/dl o GFR <45ml/min: rivalutare la clinica**

Creatinina >1,7mg/dl o GFR <30ml/min: stop metformina

2 **GFR <60ml/min: cautela**

GFR <30ml/min : stop metformina

3 **GFR 30-45 ml/min: cautela**

GFR <30ml/min: stop metformina

Proposta di raccomandazione d'uso di metformina in base ai livelli di GFR

eGFR	
> 60 ml/min	Non controindicazioni renali per metformina Monitorare funzionalità renale annualmente
45 ÷ 60 ml/min	Continuare l'uso Controllo della funzionalità renale ogni 3-6 mesi
30 ÷ 45 ml/min	Prescrivere metformina con cautela Usare una dose più bassa (metà della dose massima) Controllare molto frequentemente la funzione renale (ogni 3mesi)
< 30 m/min	Interrompere metformina

Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Diabetes Care
2011;34:1431-37

Table 4. Dose Adjustment for Insulin Compounds and Oral Medicines for Diabetes in CKD

Medication Class and Agents	CKD stages 3, 4, and 5 ND
First-generation sulfonylureas	
Acetohexamide**	Avoid use
Chlorpropamide	GFR 50-80 mL/min/1.73 m ² : reduce dose 50%, GFR <50 mL/min/1.73 m ² : avoid use
Tolazamide	Avoid use
Tolbutamide	Avoid use
Second-generation sulfonylureas	
Glipizide	No dose adjustment
Glimepiride	Start conservatively at 1 mg daily
Glyburide	Avoid use
Gliclazide**	No dose adjustment
Meglitinides	
Repaglinide	If GFR <30 mL/min/1.73 m ² start conservatively at 0.5 mg with meals
Nateglinide	If GFR <30 mL/min/1.73 m ² start conservatively at 60 mg with meals
Biguanides	
Metformin***	United States FDA label states, "do not use if SCr ≥1.5 mg/dL in men, ≥1.4 mg/dL in women" British National Formulary and the Japanese Society of Nephrology recommend cessation if eGFR <30 mL/min/1.73 m ²
Thiazolidinediones	
Pioglitazone	No dose adjustment
Rosiglitazone	No dose adjustment
Alpha-glucosidase inhibitors	
Acarbose	Avoid if GFR <30 mL/min/1.73 m ²
Miglitol	Avoid if GFR <25 mL/min/1.73 m ²

Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach

Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

SILVIO E. INZUCCHI, MD¹

RICHARD M. BERGENSTAL, MD²

JOHN B. BUSE, MD, PHD³

MICHAELA DIAMANT, MD, PHD⁴

ELE FERRANNINI, MD⁵

MICHAEL NAUCK, MD⁶

ANNE L. PETERS, MD⁷

APOSTOLOS TSAPAS, MD, PHD⁸

RICHARD WENDER, MD⁹

DAVID R. MATTHEWS, MD, DPHIL^{10,11,12}

Current U.S. prescribing guidelines warn against the use of metformin in patients with a serum creatinine ≥ 133 mmol/L (≥ 1.5 mg/dL) in men or 124 mmol/L (≥ 1.4 mg/dL) in women. Metformin is eliminated renally, and cases of lactic acidosis have been described in patients with renal failure (123). There is an ongoing debate, however, as to whether these thresholds are too restrictive and that those with mild–moderate renal impairment would gain more benefit than harm from using metformin (124,125). In the U.K., the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guidelines are less proscriptive and more evidence-based than those in the U.S., generally allowing use down to a GFR of 30 mL/min, with dose reduction advised at 45 mL/min (14). Given the current widespread reporting of estimated GFR, these guidelines appear very reasonable.

Freni all'uso della metformina nella IRC

- La maggiore preoccupazione circa l'uso della metformina in pazienti con IRC è che altre condizioni di ipossiemia (come infarto miocardico acuto, infezioni gravi, malattie respiratorie ed epatiche) aumentino il rischio di acidosi lattica.
- Piuttosto che evitare completamente la metformina in pazienti con IRC, è ragionevole stimare la presenza di altre condizioni favorevoli all'acidosi lattica.
- Una pratica utile deve essere quella di consigliare la temporanea sospensione della terapia con metformina in pazienti a rischio più alto di acidosi lattica (ricovero, mdc, disidratazione...)

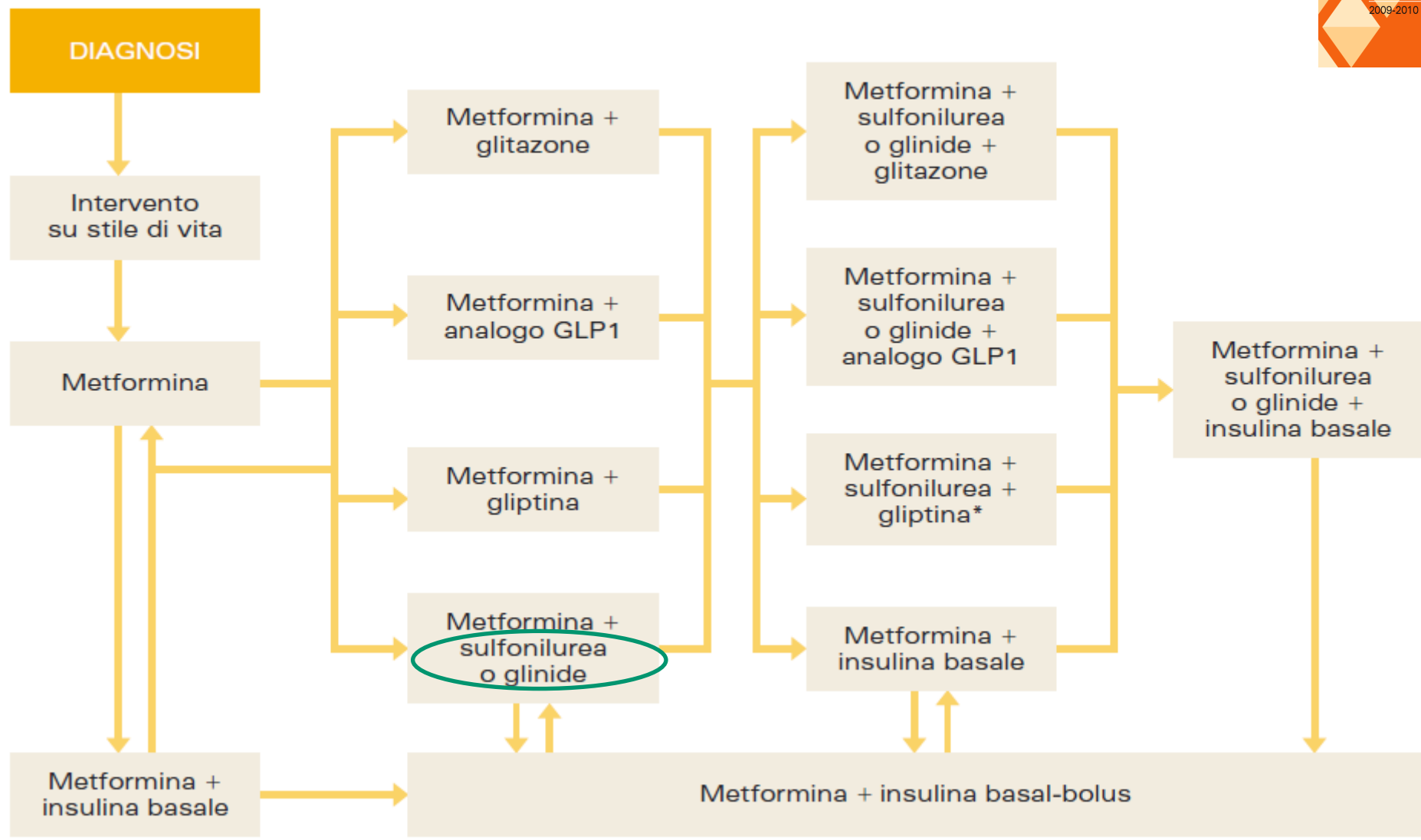
Take Home Message

Agent	Metabolites	Route of Elimination	eGFR (mL/min)			
			> 60	60-30	< 30	< 15
			✓ Acceptable to use	✓ Acceptable to use	✗ Do not use	✗ Do not use
Metformin ^[a,b]	Unchanged	~ 100% urine	✓	✓*	✗	✗

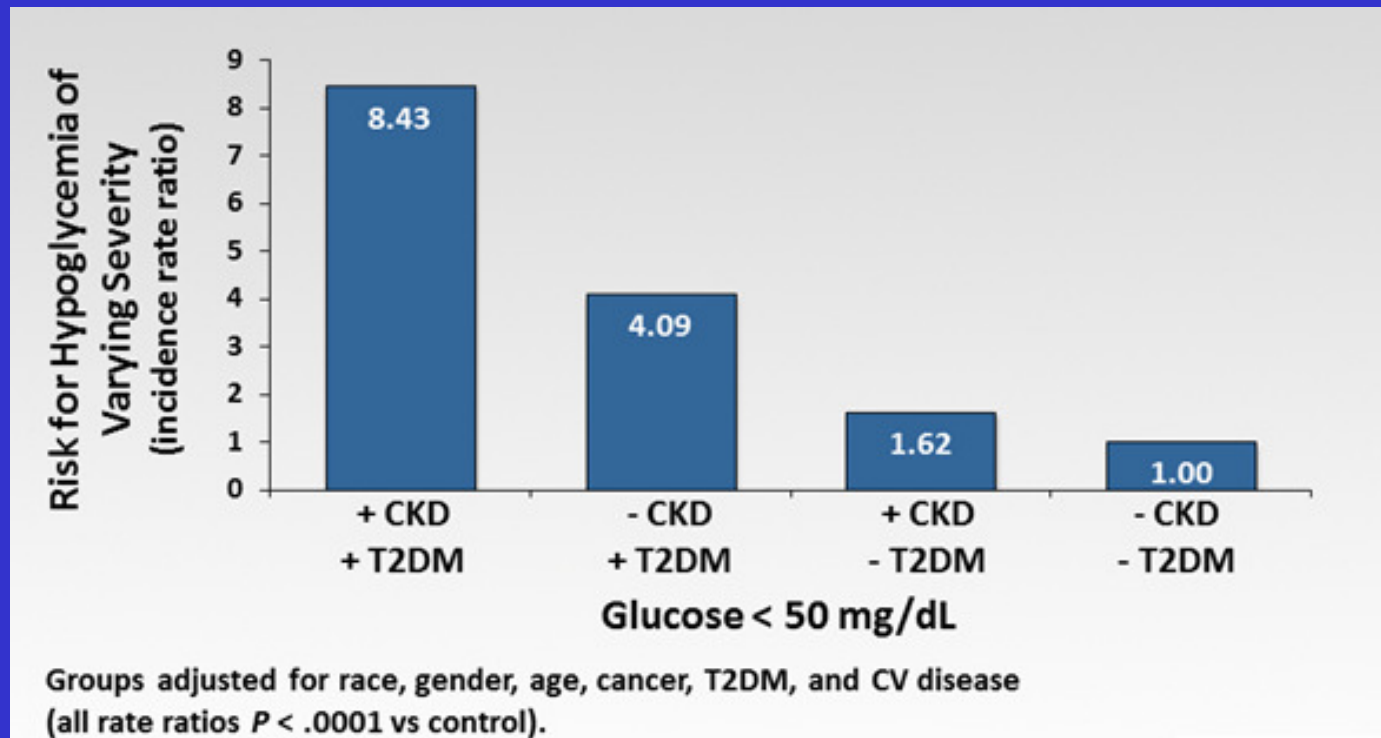
- Metformin is eliminated renally, and (rare) cases of lactic acidosis have been described in CKD patients^[a]
- In T2DM patients^[b]:
 - Reduce dose if GFR < 45 mL/min
 - Do not use if GFR < 30 mL/min

a. Lalau JD. *Drug Saf.* 2010;33(9):727-740.
 b. NICE Clinical Guidelines. <http://www.nice.org.uk/CG8>
 Slide courtesy of Clifford J. Bailey, PhD.

Figura 2
Flow-chart per la terapia del diabete mellito di tipo 2.

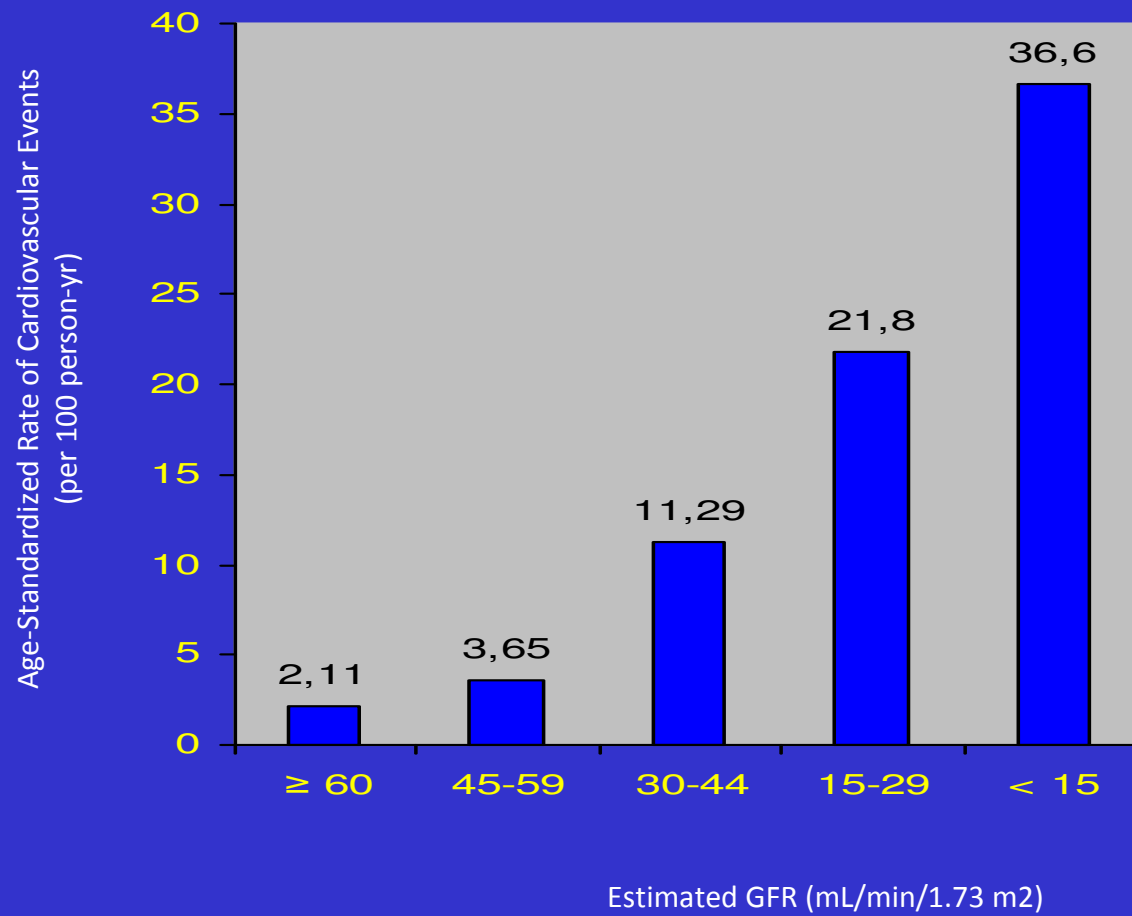


Il declino della funzionalità renale aumenta il rischio di ipoglicemia

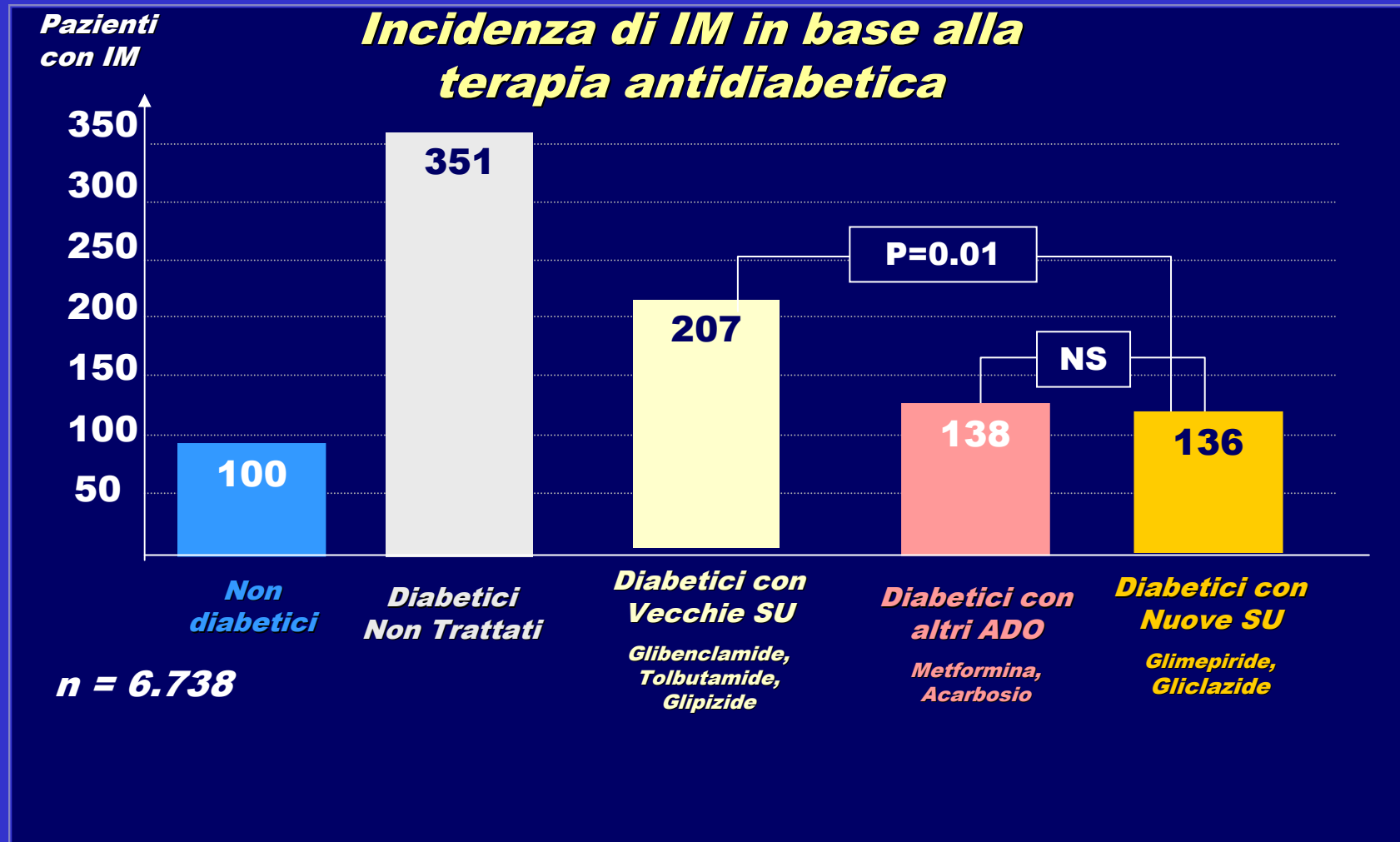


Adapted from Moen MF, et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1121-1127.

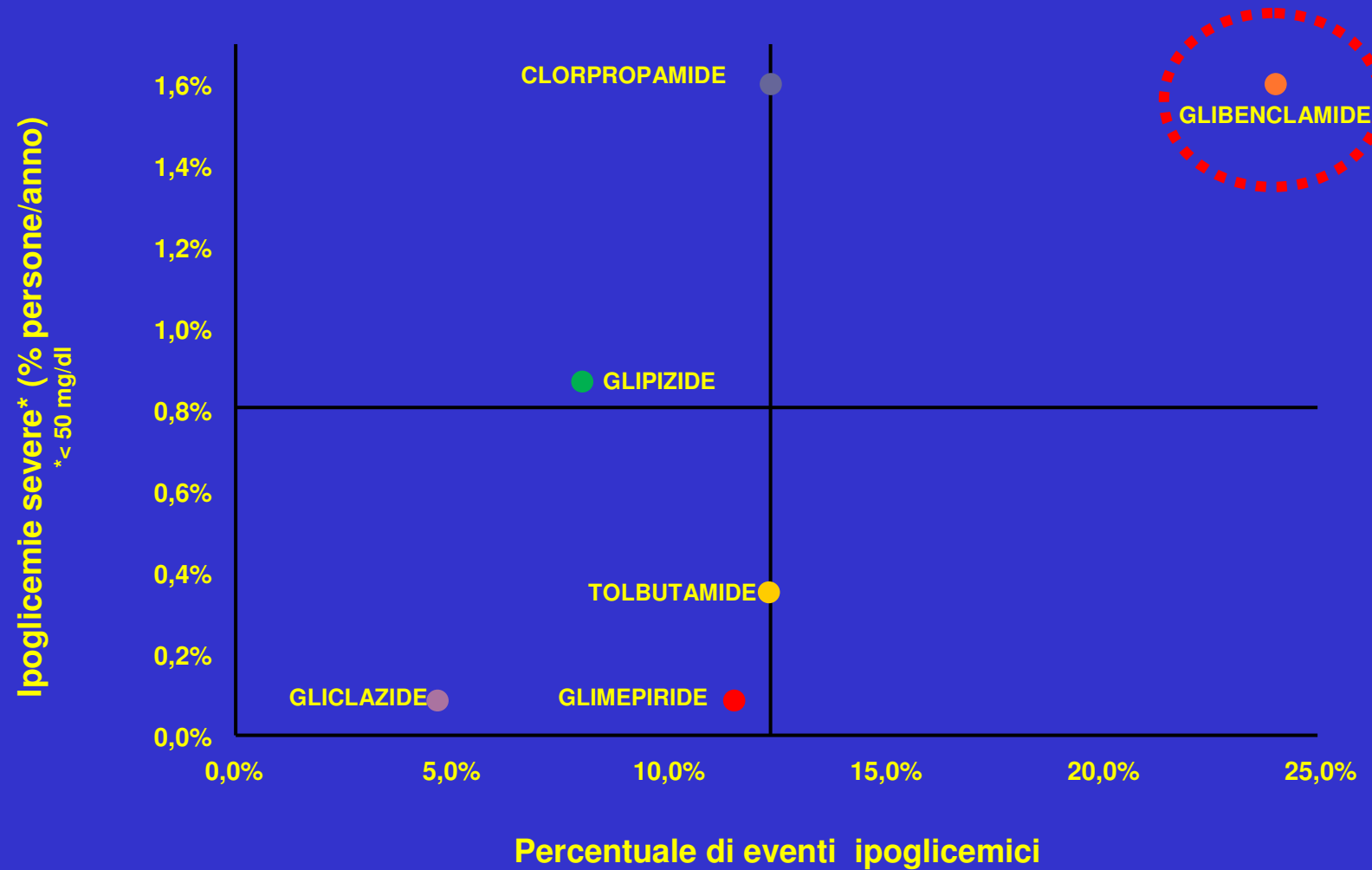
CKD Predicts CVD



Terapia antidiabetica e rischio CV



Tassi di ipoglicemia e di ipoglicemia severa con diverse SU



Informazioni approvate dal Ministero della Salute e contenute nell'RCP del farmaco

	Eliminazione	Posologia in pazienti con compromissione della funzione renale	Controindicazioni e avvertenze particolari
Sulfoniluree			
Glibenclamide ^[14]	I metaboliti 4-trans-idrossi-glibenclamide e 3-cisidrossi-glibenclamide contribuiscono all'attività ipoglicemizzante e sono eliminati in uguale misura per via urinaria e biliare	Il dosaggio di glibenclamide va regolato in base ai dati del controllo metabolico	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Glibenclamide è controindicata nei pazienti con funzionalità renale o epatica gravemente compromessa</u> • In caso di manifestazioni ipoglicemiche, somministrare carboidrati (zucchero); nei casi più gravi, che raramente possono arrivare fino alla perdita della conoscenza, è opportuno effettuare un'infusione ev lenta di soluzione glucosata
Glimepiride ^[16]	Eliminazione sotto forma di metaboliti principalmente nelle urine (60% circa). Il metabolita idrossilico ha una bassa ma significativa attività ipoglicemizzante	Il dosaggio viene determinato in base ai valori di glucosio nel sangue e nelle urine	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Glimepiride è controindicata nei pazienti con diabete insulino-dipendente, coma diabetico, chetoacidosi, gravi patologie della funzionalità renale o epatica.</u> È richiesta una sostituzione con insulina in caso di gravi patologie della funzionalità renale o epatica • Il trattamento richiede controlli regolari dei livelli di glucosio ematico e urinario
Gliclazide ^[24]	Eliminazione urinaria sotto forma di metaboliti inattivi	La posologia deve essere adattata in funzione della risposta metabolica individuale di ciascun paziente. <u>Nei pazienti affetti da insufficienza renale da lieve a moderata è possibile seguire lo stesso schema posologico di quelli con una funzionalità renale normale, tenendo il paziente sotto stretto controllo</u>	<u>Gliclazide è controindicata nei pazienti con grave insufficienza renale</u>
Glipizide ^[15]	L'eliminazione è rapida e avviene per escrezione urinaria di metaboliti praticamente inattivi	La posologia va adattata al singolo paziente sulla base dei controlli periodici della glicosuria e della glicemia	<u>Glipizide è controindicata nei pazienti con funzionalità renale gravemente compromessa.</u> La farmacocinetica e/o la farmacodinamica di glipizide possono essere modificate nei pazienti con compromessa funzione renale o epatica. Se in questi pazienti si dovesse presentare ipoglicemia, questa potrebbe essere prolungata e dovrebbe essere iniziato un trattamento opportuno

Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach

Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and
Diabetes (EASD)

SILVIO E. INZUCCHI, MD¹
RICHARD M. BERGENSTAL, MD²
JOHN B. BUSE, MD, PHD³
MICHAELA DIAMANT, MD, PHD⁴
ELE FERRANNINI, MD⁵

MICHAEL NAUCK, MD⁶
ANNE L. PETERS, MD⁷
APOSTOLOS TSAPAS, MD, PHD⁸
RICHARD WENDER, MD⁹
DAVID R. MATTHEWS, MD, DPHIL^{10,11,12}

Most insulin secretagogues undergo significant renal clearance (exceptions include repaglinide and nateglinide) and the risk of hypoglycemia is therefore higher in patients with chronic kidney disease (CKD). For most of these agents, extreme caution is imperative at more severe degrees of renal dysfunction. Glyburide (known as glibenclamide in Europe), which has a prolonged duration of action and active metabolites, should be specifically avoided in this group.

Table 4. Dose Adjustment for Insulin Compounds and Oral Medicines for Diabetes in CKD

Medication Class and Agents	CKD stages 3, 4, and 5 ND
First-generation sulfonylureas	
Acetohexamide**	Avoid use
Chlorpropamide	GFR 50-80 mL/min/1.73 m ² : reduce dose 50%, GFR <50 mL/min/1.73 m ² : avoid use
Tolazamide	Avoid use
Tolbutamide	Avoid use
Second-generation sulfonylureas	
Glipizide	No dose adjustment
Glimepiride	Start conservatively at 1 mg daily
Glyburide	Avoid use
Gliclazide**	No dose adjustment
Meglitinides	
Repaglinide	If GFR <30 mL/min/1.73 m ² start conservatively at 0.5 mg with meals
Nateglinide	If GFR <30 mL/min/1.73 m ² start conservatively at 60 mg with meals
Biguanides	
Metformin***	United States FDA label states, "do not use if SCr ≥1.5 mg/dL in men, ≥1.4 mg/dL in women" British National Formulary and the Japanese Society of Nephrology recommend cessation if eGFR <30 mL/min/1.73 m ²
Thiazolidinediones	
Pioglitazone	No dose adjustment
Rosiglitazone	No dose adjustment
Alpha-glucosidase inhibitors	
Acarbose	Avoid if GFR <30 mL/min/1.73 m ²
Miglitol	Avoid if GFR <25 mL/min/1.73 m ²

Freni all'uso delle Sulfaniluree nella IRC

- **Rischio di ipoglicemia**
- **Incremento ponderale**
- **Aumento rischio eventi cardiovascolari (glibenclamide)**

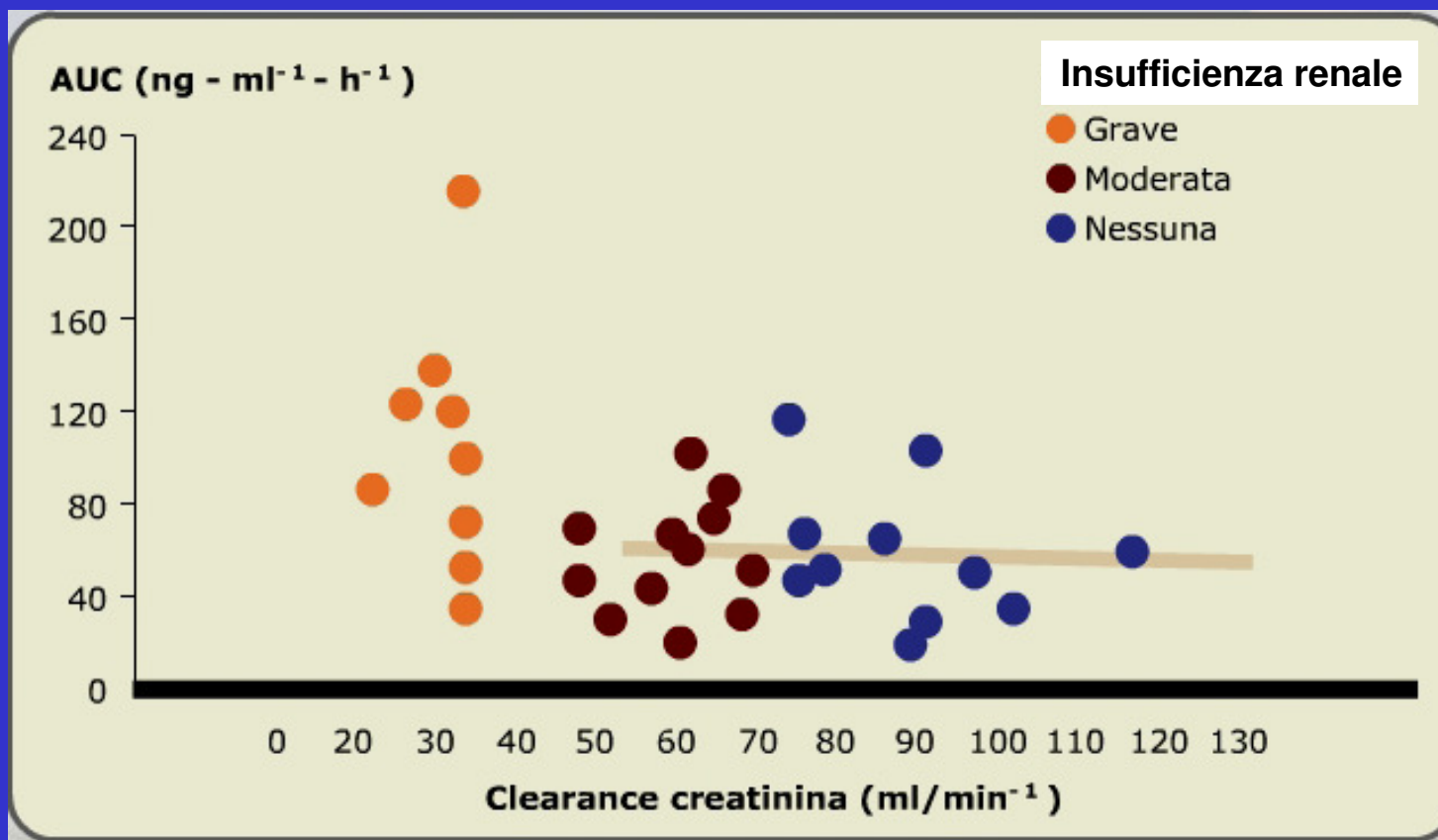
Take Home Message

		✓ Acceptable to use	? Use with caution	✗ Do not use		
Agent	Metabolites	Route of Elimination	eGFR (mL/min)			
			> 60	60-30	< 30	< 15
Glimepiride	Active	~ 60% urine	✓	✓*	✗	✗
Glipizide	Inactive	~ 70% urine	✓	✓	✗	✗
Gliclazide	Inactive	~ 65% urine	✓	✓	?	✗

*Dose adjustment required

Lubowsky ND, et al. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(5):865-877.
 Hamilton CA. *J Ren Care.* 2012;38(Suppl 1):59-66.
 Slide courtesy of Clifford J. Bailey, PhD.

Repaglinide ed insufficienza renale



Informazioni approvate dal Ministero della Salute e contenute nell'RCP del farmaco

	Eliminazione	Posologia in pazienti con compromissione della funzione renale	Controindicazioni e avvertenze particolari
Meglitinidi			
Repaglinide ^[26]	Repaglinide è quasi completamente metabolizzata a livello epatico; nessuno dei metaboliti testati ha determinato effetti ipoglicemizzanti rilevanti. Repaglinide e i metaboliti sono escreti primariamente per via biliare. Una frazione < 8% della dose somministrata compare nelle urine, soprattutto come metaboliti	L'8% di una dose di repaglinide è escreto attraverso i reni e la clearance plasmatica del prodotto è ridotta nei pazienti con insufficienza renale. Poiché la sensibilità all'insulina è aumentata nei pazienti diabetici con insufficienza renale, è opportuno porre attenzione nell'aggiustare la dose in questi pazienti	<u>Gravi disfunzioni renali</u>

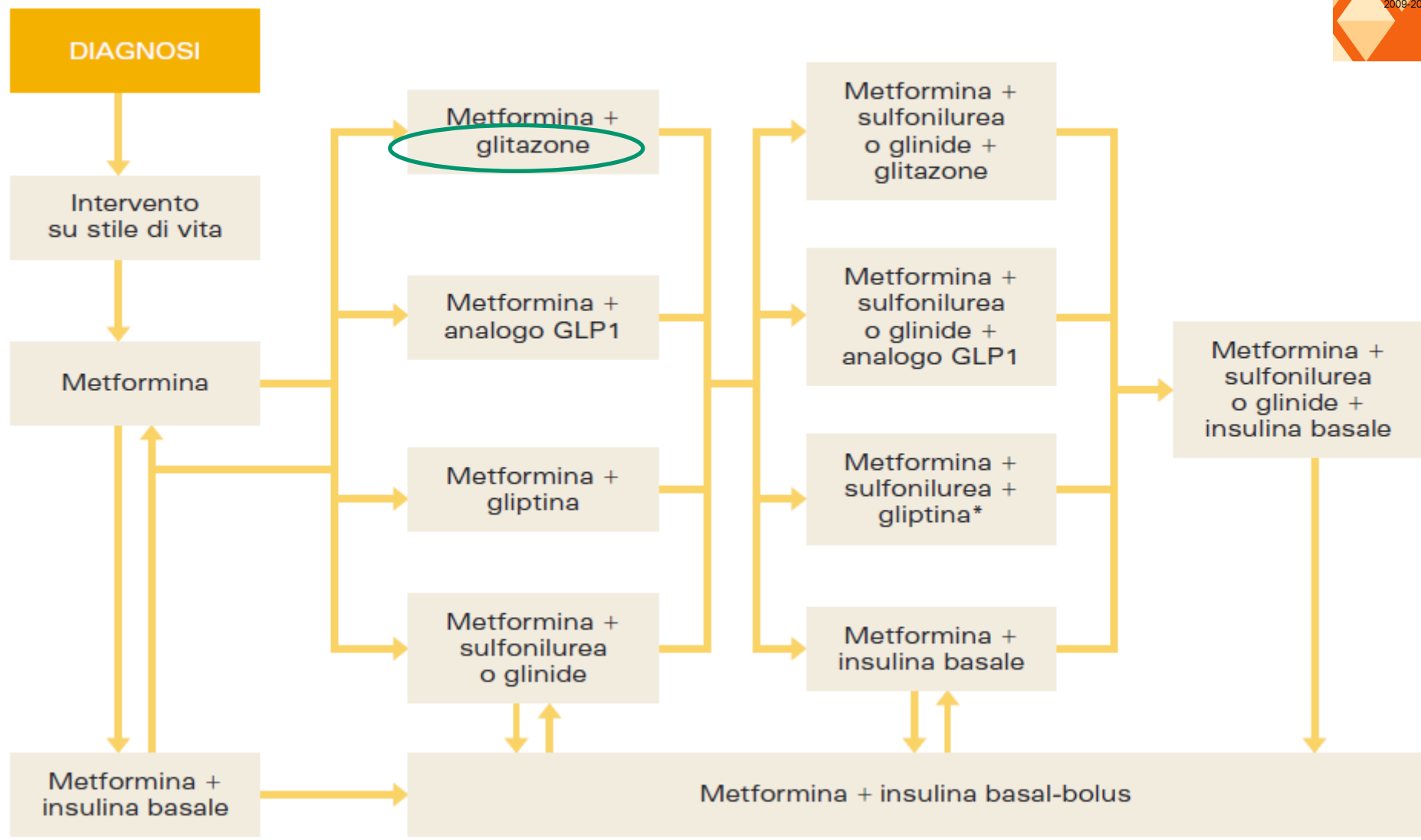
Table 4. Dose Adjustment for Insulin Compounds and Oral Medicines for Diabetes in CKD

Medication Class and Agents	CKD stages 3, 4, and 5 ND
First-generation sulfonylureas	
Acetohexamide**	Avoid use
Chlorpropamide	GFR 50-80 mL/min/1.73 m ² : reduce dose 50%, GFR <50 mL/min/1.73 m ² : avoid use
Tolazamide	Avoid use
Tolbutamide	Avoid use
Second-generation sulfonylureas	
Glipizide	No dose adjustment
Glimepiride	Start conservatively at 1 mg daily
Glyburide	Avoid use
Gliclazide**	No dose adjustment
Meglitinides	
<u>Repaglinide</u>	<u>If GFR <30 mL/min/1.73 m² start conservatively at 0.5 mg with meals</u>
Nateglinide	If GFR <30 mL/min/1.73 m ² start conservatively at 60 mg with meals
Biguanides	
Metformin***	United States FDA label states, "do not use if SCr ≥1.5 mg/dL in men, ≥1.4 mg/dL in women" British National Formulary and the Japanese Society of Nephrology recommend cessation if eGFR <30 mL/min/1.73 m ²
Thiazolidinediones	
Pioglitazone	No dose adjustment
Rosiglitazone	No dose adjustment
Alpha-glucosidase inhibitors	
Acarbose	Avoid if GFR <30 mL/min/1.73 m ²
Miglitol	Avoid if GFR <25 mL/min/1.73 m ²

Freni all'uso di Repaglinide nella IRC

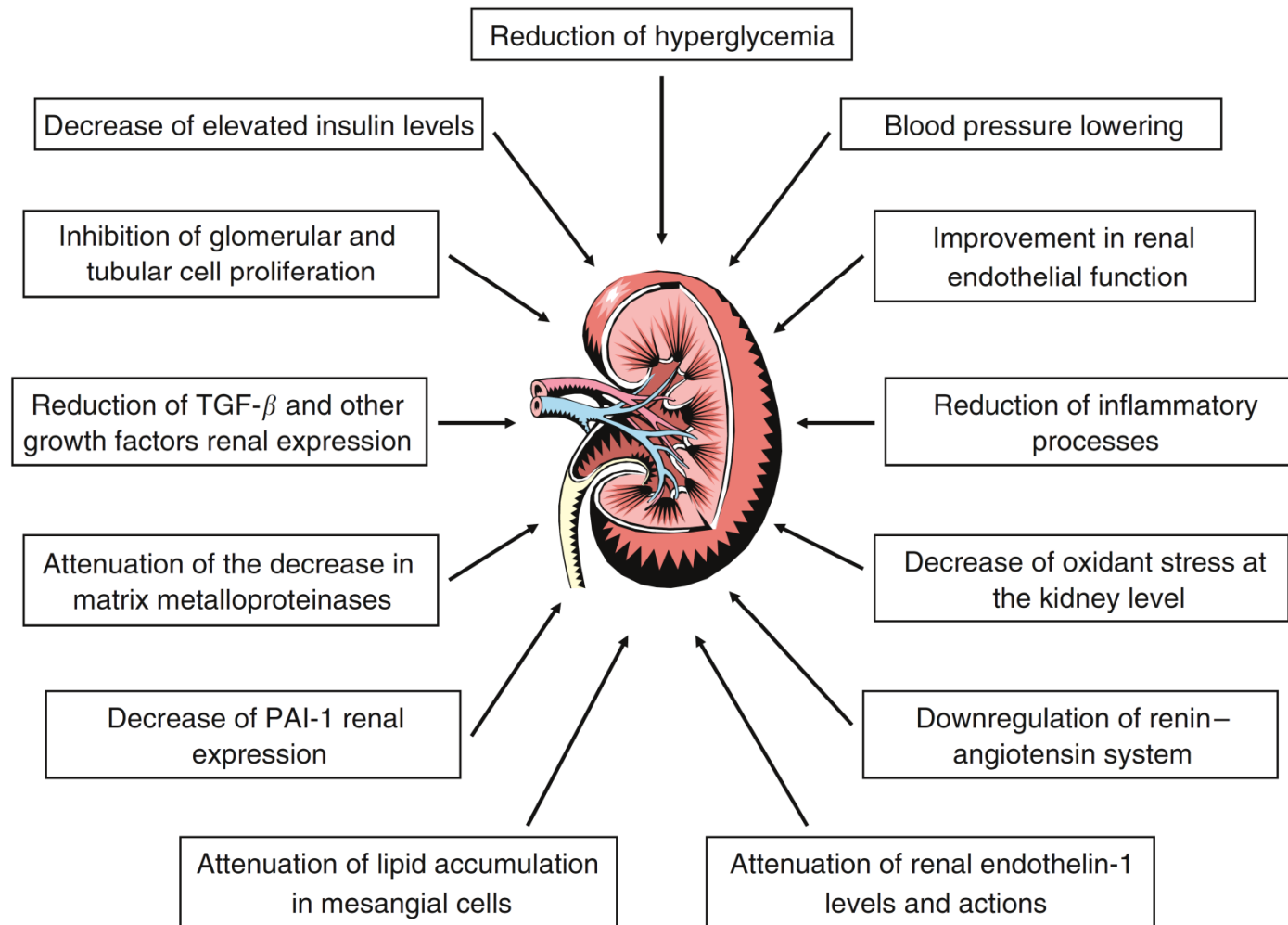
- Ipoglicemia
- Non sono stati effettuati studi nei pazienti di età <18 anni e >75 anni, pertanto in questi gruppi di pazienti il farmaco non è raccomandato
- L'uso di repaglinide potrebbe essere associato ad aumentata incidenza di sindrome coronarica acuta, ad esempio infarto miocardico

Figura 2
Flow-chart per la terapia del diabete mellito di tipo 2.

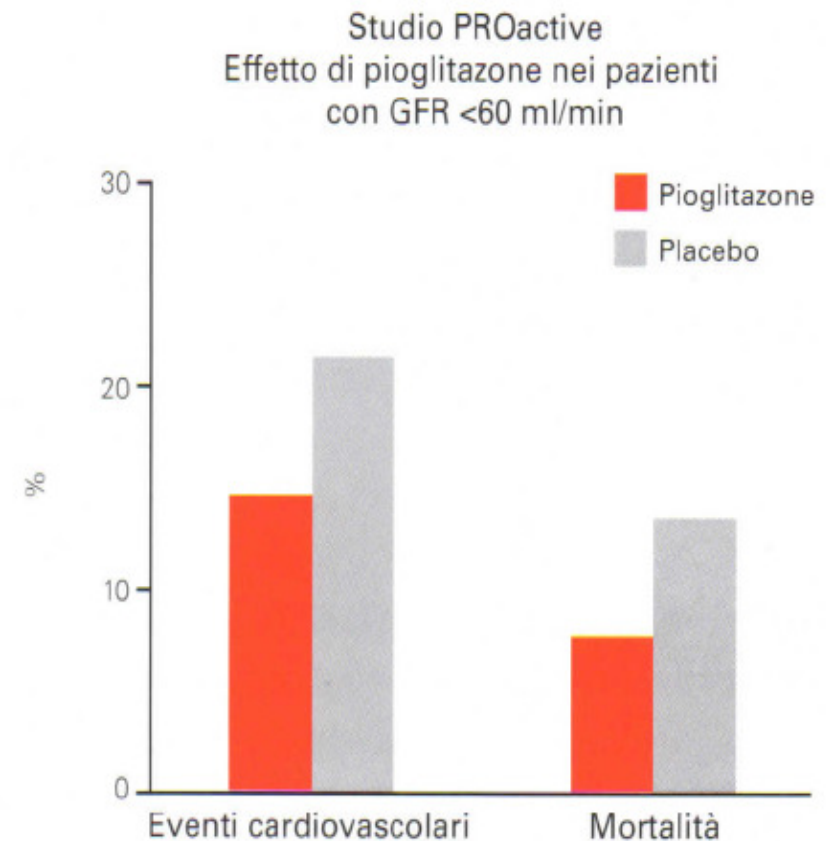
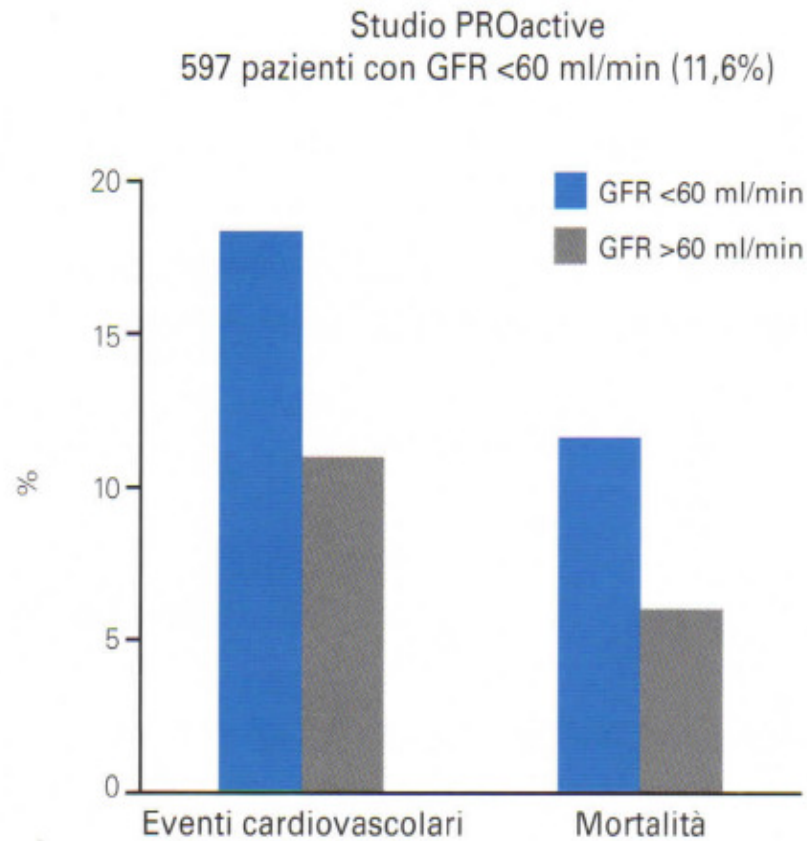


Protection of the kidney by thiazolidinediones: An assessment from bench to bedside

PA Sarafidis¹ and GL Bakris¹



Effetto di pioglitazone sugli eventi cardiovascolari nei diabetici con insufficienza renale (GFR <60 ml/min) nello studio PROactive (da: Schneider CA, J Am Soc Nephrol 2008;19:182-7)



Informazioni approvate dal Ministero della Salute e contenute nell'RCP del farmaco

	Eliminazione	Posologia in pazienti con compromissione della funzione renale	Controindicazioni e avvertenze particolari
Tiazolidinedioni			
Pioglitazone ^[20]	Pioglitazone viene ampiamente metabolizzato dal fegato. Eliminazione attraverso feci (55%) e urine (45%)	<u>Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con funzionalità renale compromessa</u> (clearance della creatinina > 4 ml/min). Non sono disponibili informazioni su pazienti in dialisi, pertanto in tali pazienti pioglitazone non deve essere utilizzato	Pioglitazone può causare ritenzione idrica che può esacerbare o precipitare un'insufficienza cardiaca. Quando vengono trattati pazienti che presentano almeno un fattore di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca congestizia (es. precedente infarto del miocardio, malattia coronarica sintomatica o anziani), i medici devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile e aumentare la dose gradualmente

Table 4. Dose Adjustment for Insulin Compounds and Oral Medicines for Diabetes in CKD

Medication Class and Agents	CKD stages 3, 4, and 5 ND
First-generation sulfonylureas	
Acetohexamide**	Avoid use
Chlorpropamide	GFR 50-80 mL/min/1.73 m ² : reduce dose 50%, GFR <50 mL/min/1.73 m ² : avoid use
Tolazamide	Avoid use
Tolbutamide	Avoid use
Second-generation sulfonylureas	
Glipizide	No dose adjustment
Glimepiride	Start conservatively at 1 mg daily
Glyburide	Avoid use
Gliclazide**	No dose adjustment
Meglitinides	
Repaglinide	If GFR <30 mL/min/1.73 m ² start conservatively at 0.5 mg with meals
Nateglinide	If GFR <30 mL/min/1.73 m ² start conservatively at 60 mg with meals
Biguanides	
Metformin***	United States FDA label states, "do not use if SCr ≥1.5 mg/dL in men, ≥1.4 mg/dL in women" British National Formulary and the Japanese Society of Nephrology recommend cessation if eGFR <30 mL/min/1.73 m ²
Thiazolidinediones	
<u>Pioglitazone</u>	<u>No dose adjustment</u>
Rosiglitazone	No dose adjustment
Alpha-glucosidase inhibitors	
Acarbose	Avoid if GFR <30 mL/min/1.73 m ²
Miglitol	Avoid if GFR <25 mL/min/1.73 m ²

Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach

Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

SILVIO E. INZUCCHI, MD¹
RICHARD M. BERGENSTAL, MD²
JOHN B. BUSE, MD, PHD³
MICHAELA DIAMANT, MD, PHD⁴
ELE FERRANNINI, MD⁵

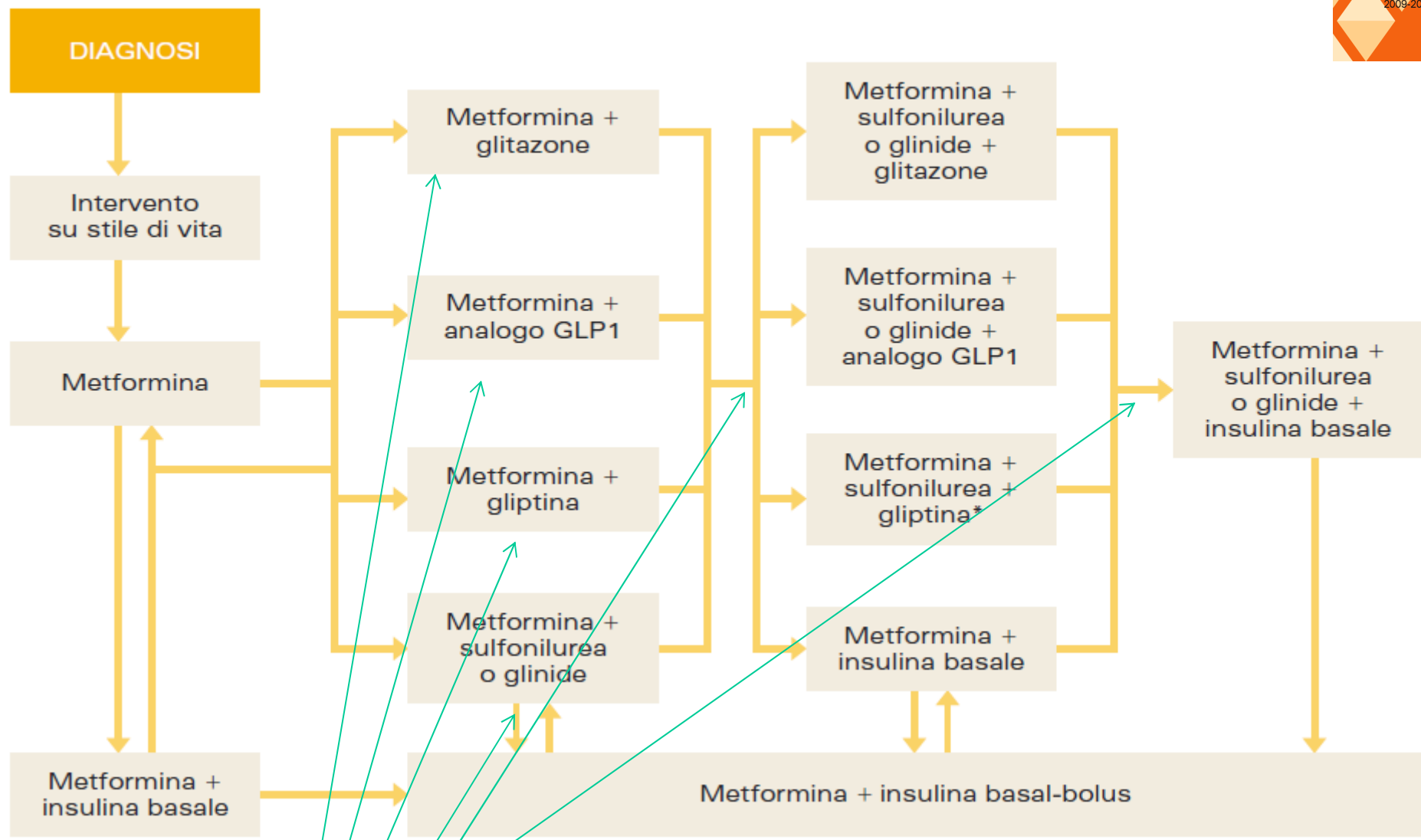
MICHAEL NAUCK, MD⁶
ANNE L. PETERS, MD⁷
APOSTOLOS TSAPAS, MD, PHD⁸
RICHARD WENDER, MD⁹
DAVID R. MATTHEWS, MD, DPHIL^{10,11,12}

Pioglitazone is not eliminated renally, and therefore there are no restrictions for use in CKD. Fluid retention may be a concern,

Freni all'uso dei TZD nella IRC e rischi correlati

- Aumento di peso (3-4 Kg)
- Ritenzione idrica
- Scompenso cardiaco
- Rischio di fratture ossee nelle donne

Figura 2
Flow-chart per la terapia del diabete mellito di tipo 2.



Acarbosio

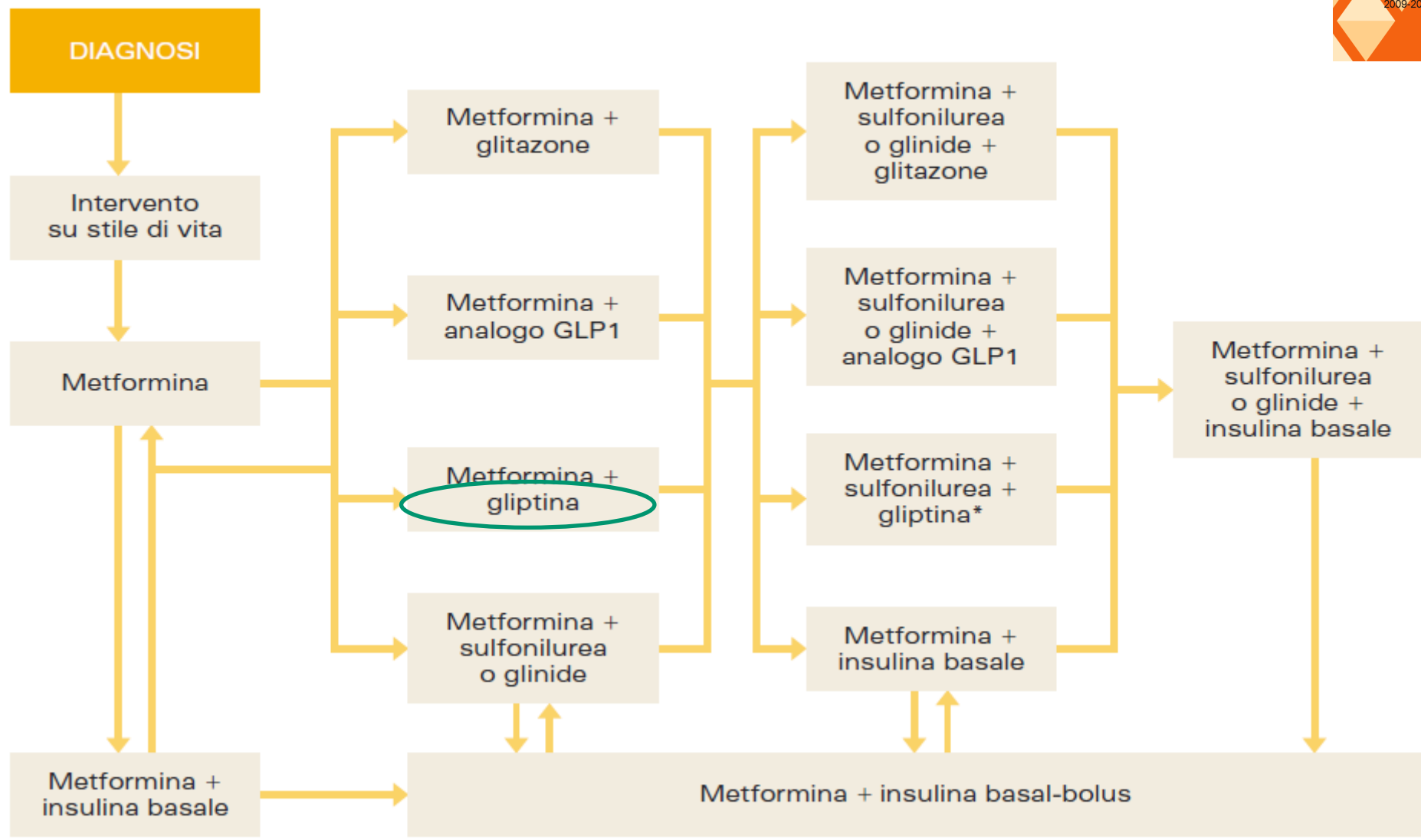
Informazioni approvate dal Ministero della Salute e contenute nell'RCP del farmaco

	Eliminazione	Posologia in pazienti con compromissione della funzione renale	Controindicazioni e avvertenze particolari
Inibitori dell'alfa-glucosidasi			
Acarbose ^[25]	Assorbimento stimato del 35% circa. Eliminazione renale in forma immodificata e prodotti di degradazione	Non sono previste riduzioni della dose per nefropatia lieve-moderata. Acarbose non deve essere impiegato in pazienti con grave insufficienza renale	<u>Acarbose non deve essere impiegato in pazienti con clearance della creatinina < 25 ml/min</u>

Table 4. Dose Adjustment for Insulin Compounds and Oral Medicines for Diabetes in CKD

Medication Class and Agents	CKD stages 3, 4, and 5 ND
First-generation sulfonylureas	
Acetohexamide**	Avoid use
Chlorpropamide	GFR 50-80 mL/min/1.73 m ² : reduce dose 50%, GFR <50 mL/min/1.73 m ² : avoid use
Tolazamide	Avoid use
Tolbutamide	Avoid use
Second-generation sulfonylureas	
Glipizide	No dose adjustment
Glimepiride	Start conservatively at 1 mg daily
Glyburide	Avoid use
Gliclazide**	No dose adjustment
Meglitinides	
Repaglinide	If GFR <30 mL/min/1.73 m ² start conservatively at 0.5 mg with meals
Nateglinide	If GFR <30 mL/min/1.73 m ² start conservatively at 60 mg with meals
Biguanides	
Metformin***	United States FDA label states, "do not use if SCr ≥1.5 mg/dL in men, ≥1.4 mg/dL in women" British National Formulary and the Japanese Society of Nephrology recommend cessation if eGFR <30 mL/min/1.73 m ²
Thiazolidinediones	
Pioglitazone	No dose adjustment
Rosiglitazone	No dose adjustment
Alpha-glucosidase inhibitors	
<u>Acarbose</u>	<u>Avoid if GFR <30 mL/min/1.73 m²</u>
Miglitol	Avoid if GFR <25 mL/min/1.73 m ²

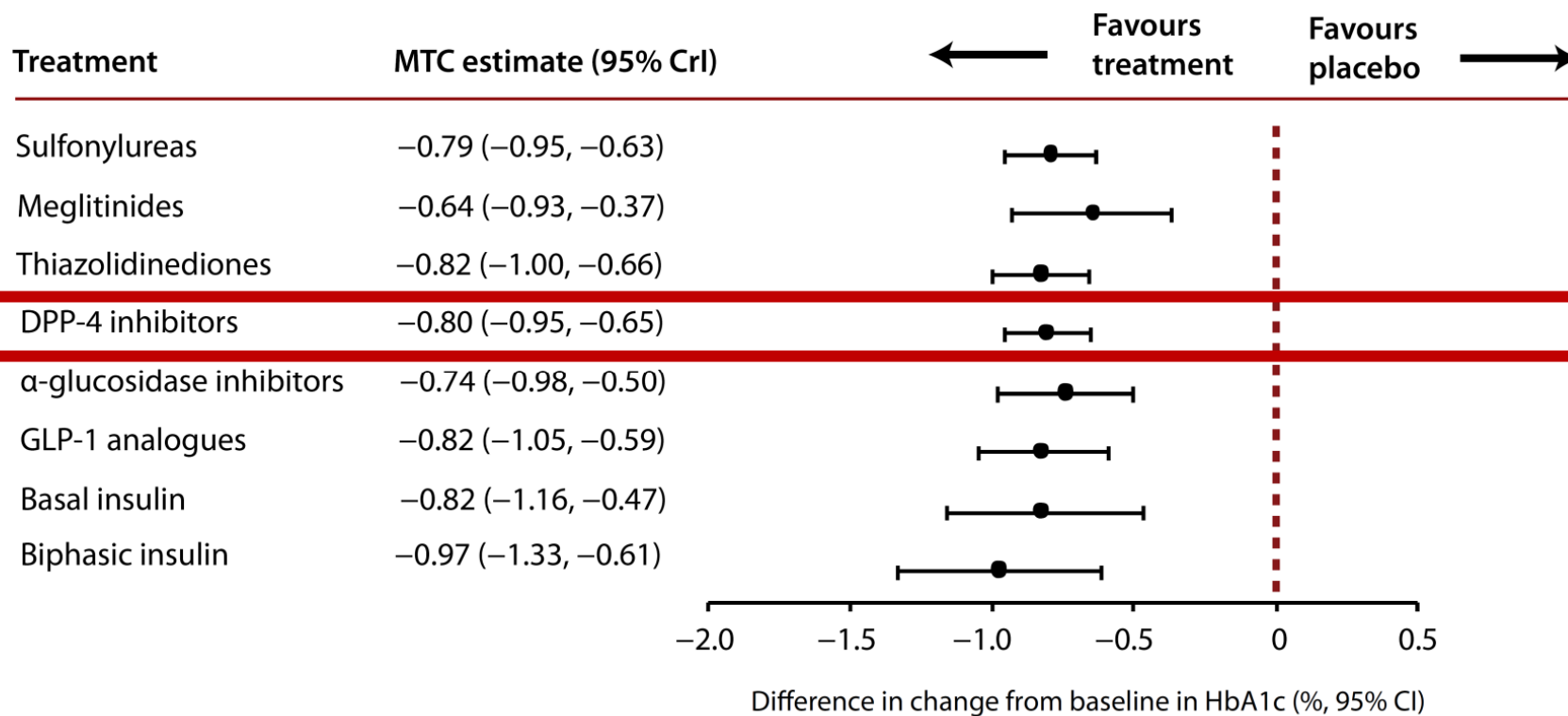
Figura 2
Flow-chart per la terapia del diabete mellito di tipo 2.



Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis

BRENDAN MCINTOSH, CHRIS CAMERON, SUMEET R. SINGH, CHANGHUA YU, TARUN AHUJA, NICKY J. WELTON, MARSHALL DAHL

HbA1c



Mixed-treatment comparison results showing the effect of adding second-line antihyperglycemic agents versus placebo in adults taking metformin on (A) change from baseline in hemoglobin A1c;

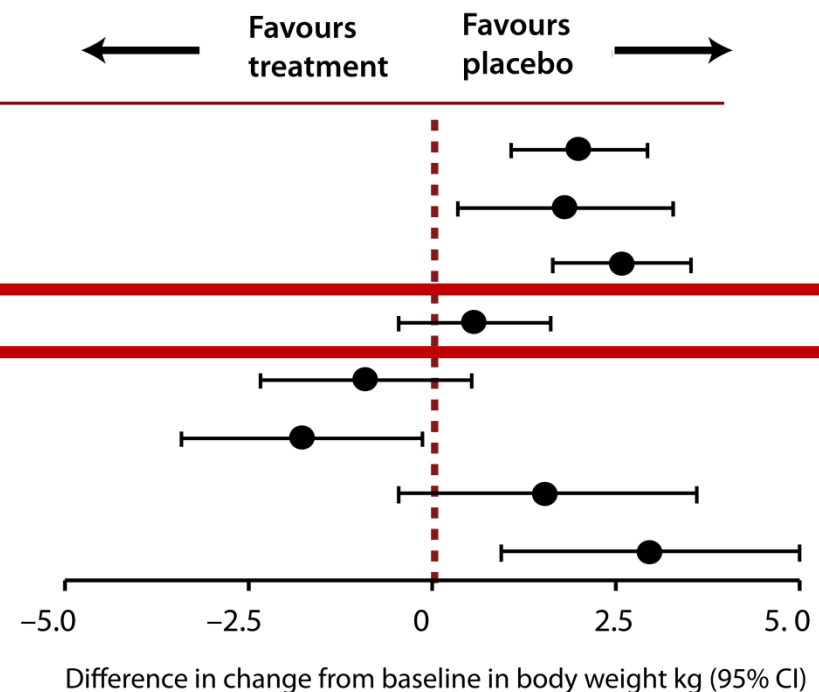
Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis

BRENDAN MCINTOSH, CHRIS CAMERON, SUMEET R. SINGH, CHANGHUA YU, TARUN AHUJA, NICKY J. WELTON, MARSHALL DAHL



C

Treatment	MTC estimate (95% CI)
Sulfonylureas	2.01 (1.09, 2.94)
Meglitinides	1.80 (0.35, 3.29)
Thiazolidinediones	2.59 (1.66, 3.51)
DPP-4 inhibitors	0.57 (-0.45 to 1.60)
α -glucosidase inhibitors	-0.92 (-2.35, 0.51)
GLP-1 analogues	-1.79 (-3.43, -0.14)
Basal insulin	1.56 (-0.46, 3.63)
Biphasic insulin	2.96 (0.96, 5.00)

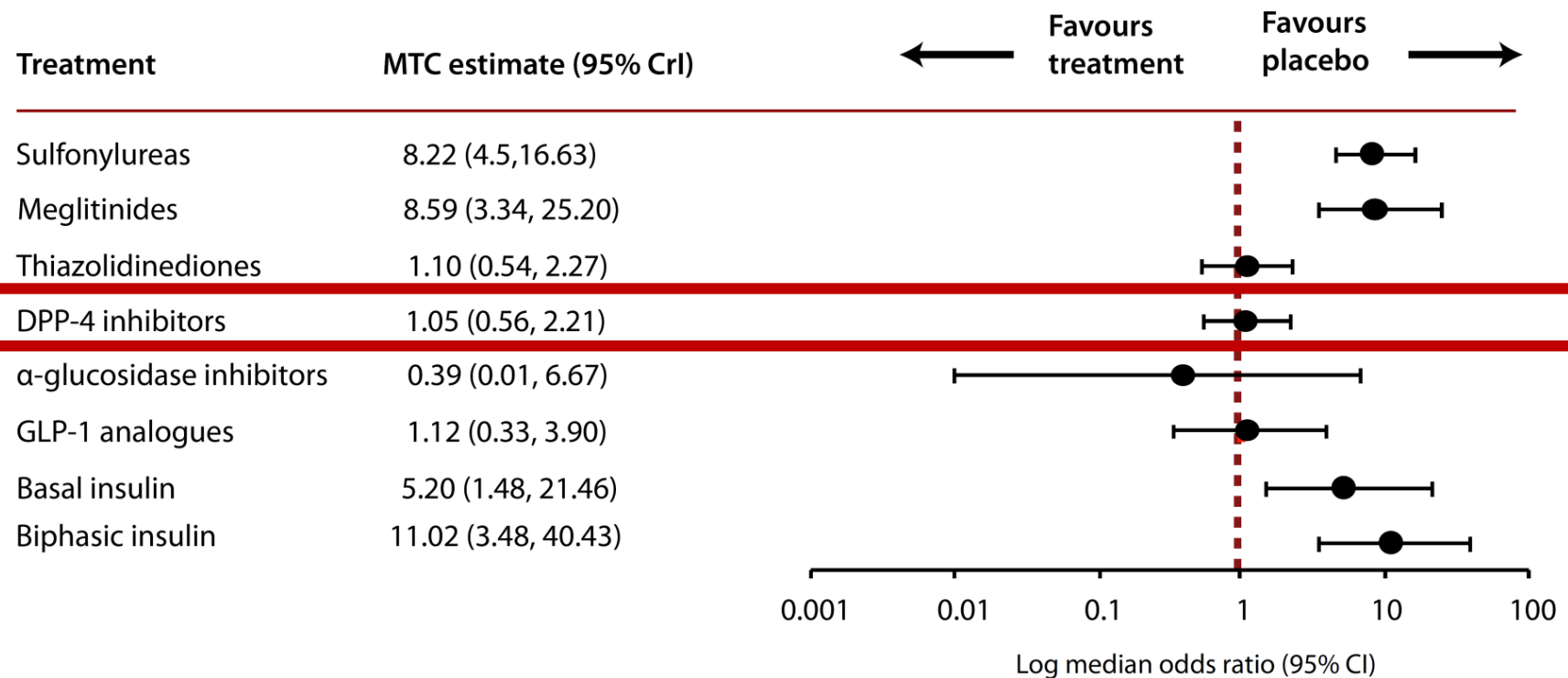


Mixed-treatment comparison results showing the effect of adding second-line antihyperglycemic agents versus placebo in adults taking metformin on odds of at least 1 event of overall hypoglycemia

Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis

BRENDAN McINTOSH, CHRIS CAMERON, SUMEET R. SINGH, CHANGHUA YU, TARUN AHUJA, NICKY J. WELTON, MARSHALL DAHL

ipoglicemie



Mixed-treatment comparison results showing the effect of adding second-line antihyperglycemic agents versus placebo in adults taking metformin on odds of at least 1 event of overall hypoglycemia

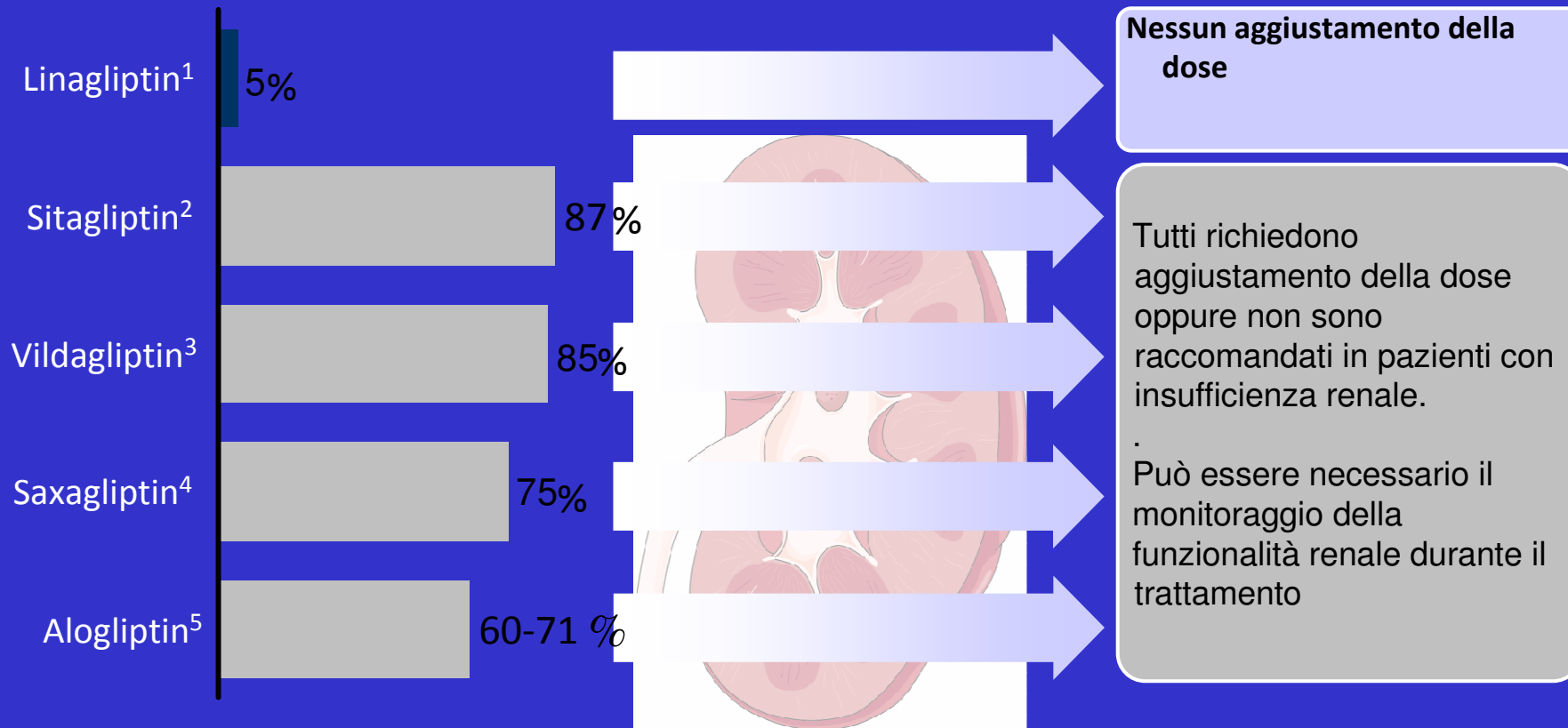
Inibitori DPP-IV riducono in modo significativo il rischio di eventi CV maggiori

	# trials	# trials with events	# events (DPP4i)	# events (Comparator)	MH-OR [95%, CI]	p	Kendall's tau	p	0.0	1.0	10.0
MACE	70	63	263	232	0.71[0.59;0.86]	<0.001	0.04	0.64			
<i>Sitagliptin</i>	27	24	77	67	0.86[0.60;1.24]	0.430	0.04	0.80			
<i>Vildagliptin</i>	16	15	75	74	0.61[0.43;0.86]	0.005	0.03	0.89			
<i>Saxagliptin</i>	13	12	62	46	0.67[0.45;0.99]	0.047	0.36	0.10			
<i>Linagliptin</i>	9	8	37	41	0.72[0.45;1.16]	0.18	0.00	1.00			

- La classe dei DPP-4i si associa ad una riduzione del rischio di MACE rispetto ai comparatori
- Tra le singole molecole solo Vildagliptin e Saxagliptin presentano una riduzione statisticamente significativa di MACE vs comparatori

Inibitori DPP-4

Tasso di escrezione renale



* of currently globally approved DPP-4 inhibitors

Data from multiple trials, includes metabolites and unchanged drug; excretion after single dose administration of [¹⁴C] labeled drug

1. Linagliptin US PI

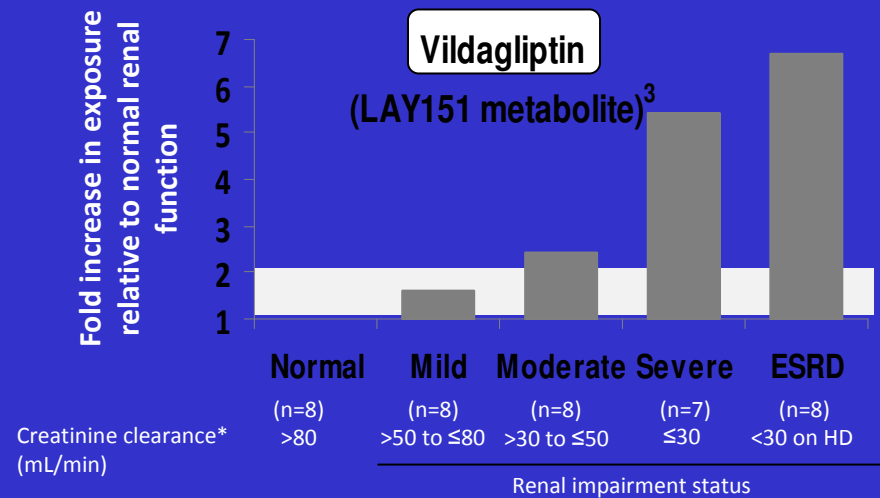
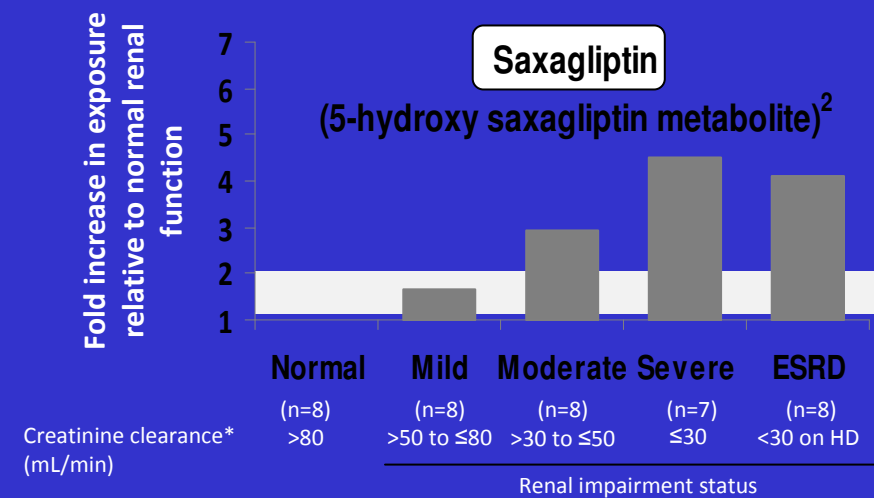
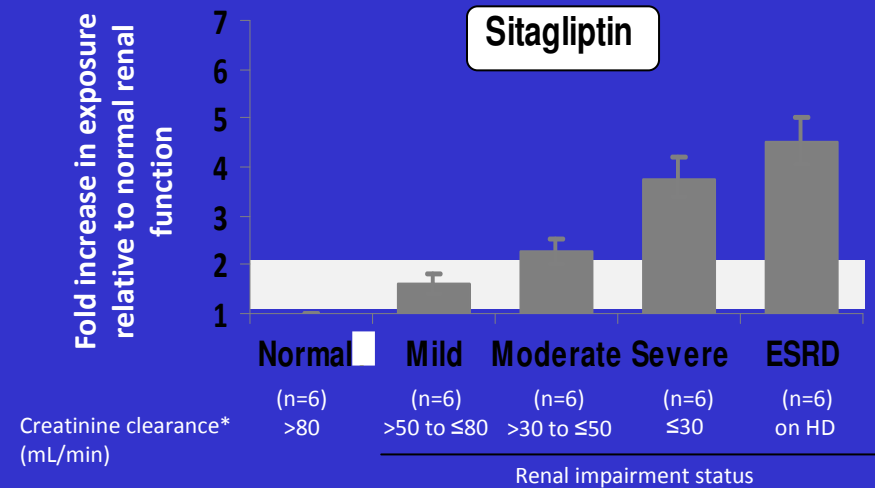
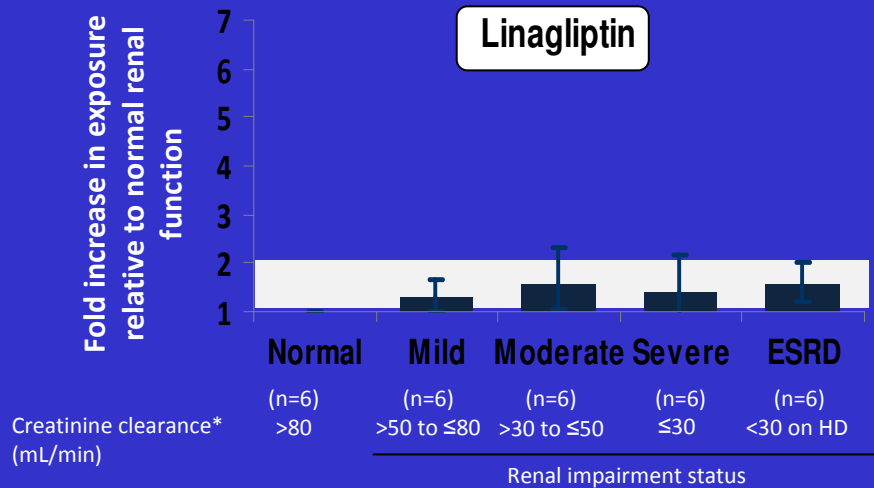
2. Vincent SH et al. *Drug Metab Dispos.* 2007;35(4): 533–538

3. He H, et al. *Drug Metab. Dispos.* 2009 37(3):545–554

4. Saxagliptin US PI

5. Christopher R et al. *Clin Ther.* 2008;30(3):513–527.

No dose adjustment: Linagliptin is the only DPP-4 inhibitor that can be given in full dose even in patients with renal impairment



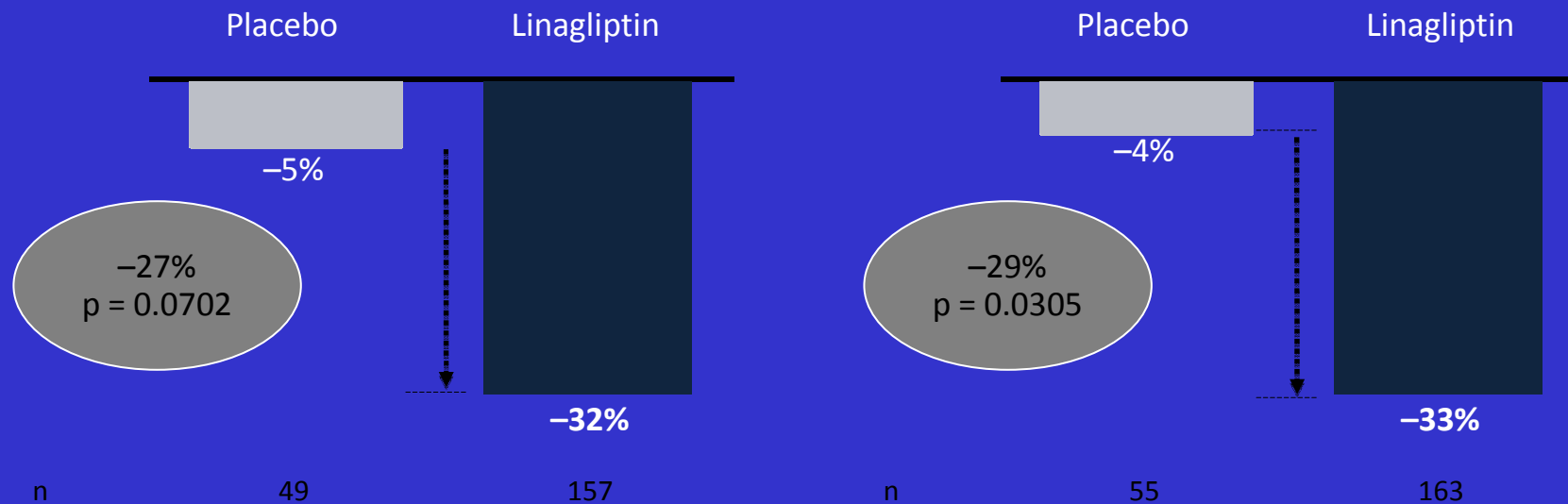
ESRD = end-stage renal disease; HD = Haemodialysis; * Estimated creatinine clearance values were calculated using the Cockcroft-Gault formula

Source: Graefe-Mody U., et al. 2011 *Diabetes, Obes Metab* 13: 939–946,

Linagliptin significantly lowers albuminuria versus placebo*

Effect of linagliptin on albuminuria in humans
12 weeks' treatment 24 weeks' treatment

Adjusted mean change in albuminuria from baseline

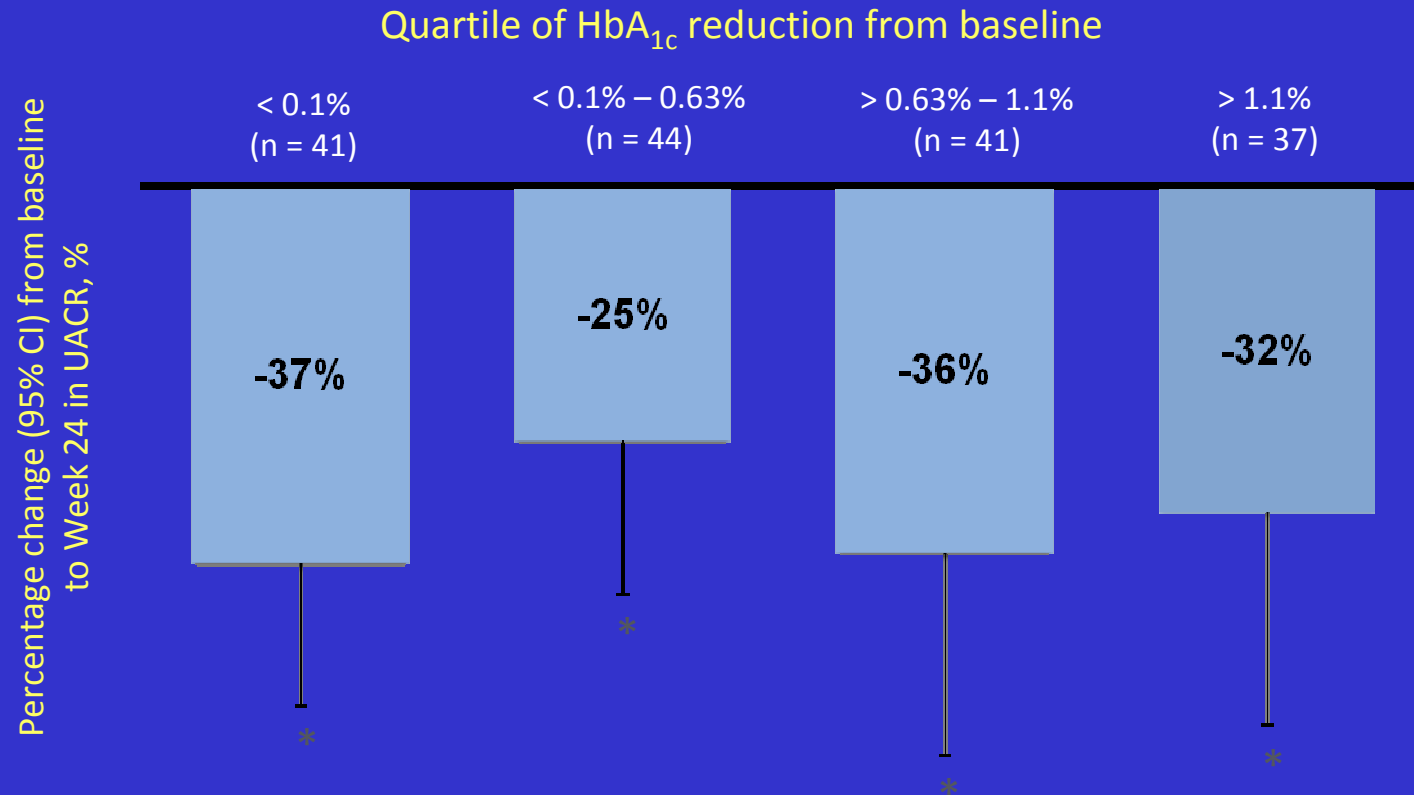


95% of the overall albuminuria lowering effect occurred as early as 12 weeks

* This was achieved on the background of ACE/ARB, n = 2472.
Baseline UACR 78 mg/g PCB; 76 mg/g linagliptin.

The albuminuria-lowering effects of linagliptin occurred independently of any reduction in HbA_{1c}

Adjusted mean change in UACR (%) from baseline at Week 24 by quartiles of HbA_{1c} change



Overall, kidney function and blood pressure were unchanged

* Significant change in UACR (%) versus baseline after 24 weeks.

Use of Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease

Mikhail N. Postgrad Med 2012; 124(4):138-44

- Lukashevich V. et al. Diabetes Obes Metab. 2011; 13(10):947-954
- Ito M. et al. Endocrinol J. 2011; 58(11):979-987
- Nowicki M. et al. Int j Clin Pract 2011; 65(12): 1230-1239
- Chan JC et al. Diabetes Obes Metab. 2008;10:545-555

➤ Effetti sulla Hba1c

I risultati dei 4 trials suggeriscono una efficacia paragonabile a quella osservata nei pazienti con normale funzione renale

➤ Ipoglicemie

Nei pazienti con insufficienza renale la frequenza di ipoglicemia moderata è tra il 21 e 80% più elevata rispetto al placebo. Al contrario le ipoglicemie severe non sono comuni e non sono aumentate con l'uso dei DPP-4. Da segnalare nello studio con vildagliptin: non è aumentata con tale molecola la frequenza delle ipoglicemie nei pazienti con IRC più avanzata.

➤ Effetti sul peso

Nei trials di pazienti con insufficienza renale si osserva una tendenza a un lieve decremento ponderale (mediamente <1Kg).

➤ Effetti sulla residua funzione renale

Nessuno dei trials ha evidenziato un deterioramento della funzione renale rispetto al placebo.

Conclusione

I DDP4 rappresentano un'utile opzione terapeutica in caso di insufficienza renale. L'efficacia mantenuta, l'effetto neutro/favorevole sul peso, la buona tollerabilità ne caratterizzano i vantaggi. Si potrebbe dunque proporre un utilizzo in monoterapia nei pazienti con Hba1c < 8,5% e una associazione con pioglitazone o glipizide con Hba1c > 9%.

Informazioni approvate dal Ministero della Salute e contenute nell'RCP del farmaco

	Eliminazione	Posologia in pazienti con compromissione della funzione renale	Controindicazioni e avvertenze particolari
Sitagliptin ^[17]	Il metabolismo gioca un ruolo limitato nell'eliminazione di sitagliptin. Il farmaco viene eliminato immodificato principalmente per via urinaria (circa 79%)	<ul style="list-style-type: none"> • Compromissione lieve [<i>clearance</i> della creatinina (CrCl) ≥ 50 ml/min]: non è richiesto aggiustamento (100 mg/die) • Compromissione moderata (CrCl da ≥ 30 a < 50 ml/min): 50 mg/die • Compromissione grave (CrCl < 30 ml/min) o malattia renale allo stadio terminale (ESRD): 25 mg/die 	Sono raccomandati dosaggi più bassi nei pazienti con compromissione della funzione renale moderata e grave, come pure nei pazienti con ESRD
Vildagliptin ^[18]	Il metabolismo è la principale via di eliminazione per vildagliptin, il cui metabolita principale è inattivo. L'85% della dose è escreto nelle urine e il 15% nelle feci. L'escrezione renale di vildagliptin immodificato ammonta al 23% della dose	<ul style="list-style-type: none"> • Non è richiesto un aggiustamento della dose in pazienti con lieve compromissione della funzionalità renale (<i>clearance</i> della creatinina ≥ 50 ml/min). Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale moderata o grave o con malattia renale allo stadio terminale (ESRD), la dose raccomandata di vildagliptin è 50 mg una volta al giorno 	Impiegare con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia di classe funzionale I-II
Saxagliptin ^[19]	Escrezione per via urinaria del 75% della dose, principalmente sotto forma di farmaco immodificato (24%) e metabolita attivo (36%)	<ul style="list-style-type: none"> • Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con lieve insufficienza renale • Nella insufficienza renale moderata o grave occorre ridurre la dose a 2,5mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Cautela nell'insufficienza renale grave per esperienza limitata. • Non usare in stadio V IRC

Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach

Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

SILVIO E. INZUCCHI, MD¹
 RICHARD M. BERGENSTAL, MD²
 JOHN B. BUSE, MD, PHD³
 MICHAELA DIAMANT, MD, PHD⁴
 ELE FERRANNINI, MD⁵

MICHAEL NAUCK, MD⁶
 ANNE L. PETERS, MD⁷
 APOSTOLOS TSAPAS, MD, PHD⁸
 RICHARD WENDER, MD⁹
 DAVID R. MATTHEWS, MD, DPHIL^{10,11,12}

Among the DPP-4 inhibitors, sitagliptin, vildagliptin, and saxagliptin share prominent renal elimination. In the face of advanced CKD, dose reduction is necessary. One exception is linagliptin, which is predominantly eliminated enterohepatically.

KDOQI Diabetes Guideline: 2012 Update

AJKD

Table 4. Dose Adjustment for Insulin Compounds and Oral Medicines for Diabetes in CKD

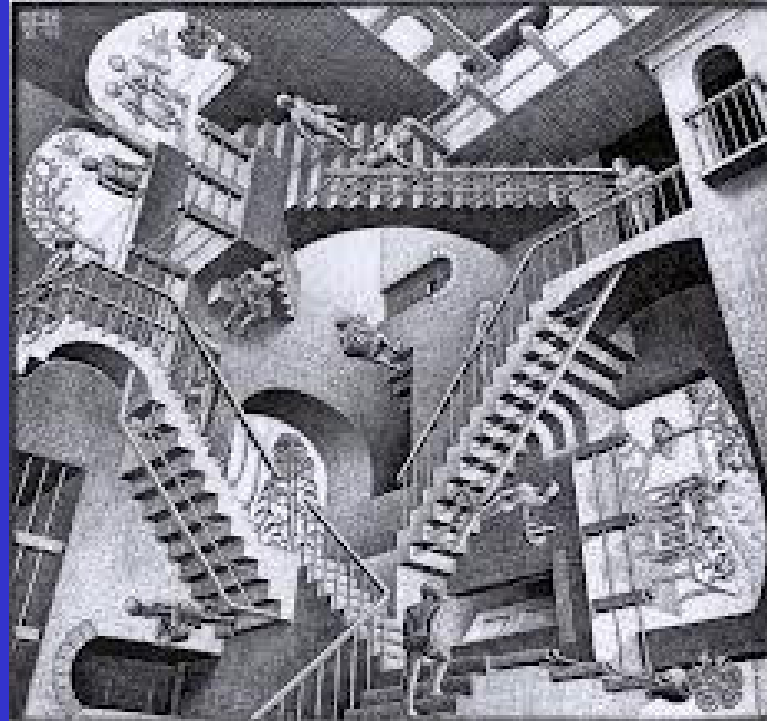
Medication Class and Agents	CKD stages 3, 4, and 5 ND
DPP-4 Inhibitor	
Sitagliptin	GFR >50 mL/min/1.73 m ² : 100 mg daily GFR 30-50 mL/min/1.73 m ² : 50 mg daily GFR <30 mL/min/1.73 m ² : 25 mg daily
Saxagliptin	GFR >50 mL/min/1.73 m ² : 5 mg daily GFR ≤50 mL/min/1.73 m ² : 2.5 mg daily
Linagliptin	No dose adjustment
Vildagliptin**	GFR ≥50 mL/min/1.73 m ² : 50 mg twice daily GFR <50 mL/min/1.73 m ² : 50 mg daily

Freni all'uso dei DPP-4 nella IRC

- Costi

Take Home Message

	Eliminazione renale	eGFR >60 ml/min	eGFR 30-59 ml/min	eGFR <30 ml/min	Dialisi
Sitagliptin	predominante	100 mg	50 mg	25 mg	25 mg
Vildagliptin	intermedia	100 mg	50 mg	50 mg	50 mg cautela
Saxagliptin	predominante	5 mg	2.5 mg	2.5 mg cautela	non raccomandato



Algoritmi AMD Terapia personalizzata



Pazienti con DT2, IRC stadio 3 e HbA1c tra 6,5% e <9%

Mancato raggiungimento del target glicometabolico con dieta e stile di vita in pazienti intolleranti a metformina

Connotazione dell'iperglicemia

- Iperglicemia prevalentemente a digiuno: **Inibitori DPP-4 oppure pioglitazone**
- Iperglicemia prevalentemente post-prandiale: **Acarbosio o Glinidi o Inibitori DPP-4**
- Iperglicemia pre e post-prandiale: **Sulfoniluree o Inibitori DPP4.**

Pazienti con DT2, IRC stadi 4-5 e HbA1c tra 6,5% e <9%

Mancato raggiungimento del target glicometabolico con dieta e stile di vita

- Inibitori DPP-4
- Insulina



Effects of glucose-lowering treatments in 51 675 patients with type 2 diabetes



I pazienti sono stati seguiti per un periodo medio di 3,9 anni; in accordo con i risultati dell'UKPDS la metformina in monoterapia è risultata associata ad una minore mortalità da tutte le cause ed ad un minor rischio di patologia cardiovascolare rispetto a tutti gli altri regimi terapeutici e, sorprendentemente, per quanto riguarda la valutazione dell'outcome acidosi/infezione severa, la metformina è risultata associata ad un minor rischio di tale complicanza nei pazienti con eGFR compresa tra 45 e 60 ml/min/1,73 mq rispetto ad ogni altro trattamento (HR 0,85, IC 95% 0,74-0,97) e non è stato rilevato un aumentato rischio di acidosi/infezione severa nemmeno nei pazienti con funzione renale ancor più compromessa (eGFR compresa tra 30 e 45 ml/min/1,73 mq).

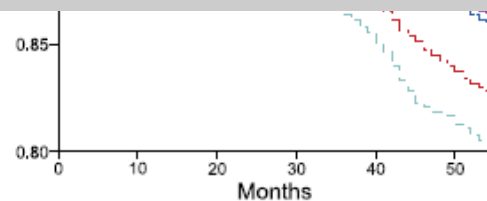


Figure 1 Time (months) to event of all-cause mortality (A), any cardiovascular disease (CVD) (B) and any acidosis/serious infection (C) in each treatment group, unadjusted. OHA, oral hypoglycaemic agent.

Take Home Message

✓ Acceptable to use X Do not use

Agent	Metabolites	Route of Elimination	eGFR (mL/min)			
			> 60	60-30	< 30	< 15
Repaglinide	Inactive	~ 90% bile	✓	✓	✓*	X
Pioglitazone	Active	~ 55% bile	✓	✓	✓	X
Acarbose	Metabolites formed in gut	~ 2% urine	✓	✓	X	X

*Dose adjustment required

Bolignano D, et al. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012;22(3):167-175.
 Hamilton CA. *J Ren Care.* 2012;38(Suppl 1):59-66.
 Slide courtesy of Clifford J. Bailey, PhD.