

A.S.O. "S. Croce e Carle"
Cuneo

S.C. Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo
S.S. Malattie Metaboliche e Diabetologia
S.C. Nefrologia

con il contributo di Patrocinio a:
- Associazione Medici Endocrinologi (AME) Piemonte e Valle d'Aosta
- Associazione Medici Chirurghi (AMC) Piemonte e Valle d'Aosta
- Ordine dei Medici Chirurghi e Odontologi della Provincia di Cuneo
- Società Italiana di Nefrologia (SIN)

**DIABETE IN OSPEDALE:
il paziente
con insufficienza renale**



Sabato, 25 Gennaio 2014
Centro Incontri della Provincia
Corso Dante, n. 41
12100 CUNEO

ALTRE TERAPIE IPOGLICEMIZZANTI NEL PAZIENTE CON INSUFFICIENZA RENALE : INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI

Francesco Tassone, MD, PhD,
S.C. Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo
A.S.O. S. Croce e Carle Cuneo.

BIBLIOGRAFIA

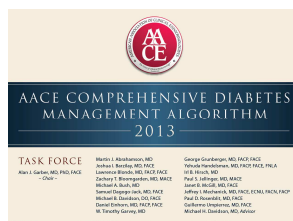
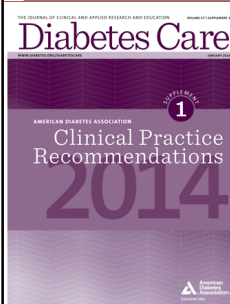
AMD-SID - Standard italiani per la cura del diabete mellito 2013-2014

Standard italiani per la cura del diabete mellito 2013-2014

Draft 1



KDOQI CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR DIABETES
AND CKD: 2012 UPDATE



Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines

Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes

Chapter 13

William Harper, Maureen Clement, Ronald Goldenberg,
Amir Hanna, Andrea Main, Ravi Retnakaran,
Diana Sherifali, Vincent Woo, Jean-François Yala



Classificazione della malattia renale cronica secondo National Kidney Foundation (KDIGO 2013)

Tabella 14. Stadi della malattia renale cronica

Stadio	Descrizione	GFR (ml/min per 1,73 m ²)
1	Danno renale* con GFR normale o aumentato	≥ 90
2	Danno renale* con GFR lievemente ridotto	60-89
3a	Riduzione del GFR lieve-moderata	45-59
3b	Riduzione del GFR moderata-severa	30-45
4	Severa riduzione del GFR	15-29
5	Insufficienza renale terminale	< 15 o dialisi

*Il danno renale è definito dalla presenza di albuminuria, anomalità del sedimento urinario, ematochimiche, anatomopatologiche o degli esami strumentali.

•La **creatinina da sola** non dovrebbe mai essere utilizzata come indicatore della funzionalità renale.

•Il GFR può essere calcolato con la formula di **Cockcroft-Gault**, equazione **MDRD** o con equazione **CKD-EPI** più precisa e più accurata nel definire il rischio CV in relazione alla malattia renale cronica sia nella popolazione non diabetica sia in quella con diabete tipo 2

STANDARD SID AMD 2013-2014 BOZZA

TERAPIA NON INSULINICA NEL DIABETE TIPO 2 CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

stadio IRC	LIEVE	MODERATA	GRAVE	DIALISI
eGFR	eGFR > 60	60 > eGFR > 30	30 > eGFR > 15	eGFR < 15
metformina	almeno 2 g	non indicato (utilizzabile)	NO	NO
sitagliptin	100 mg x 1	50 mg x 1	25 mg x 1	25 mg x 1
vildagliptin	50 mg x 2	50 mg x 1	50 mg x 1	50 mg x 1
saxagliptin	5 mg x 1	2,5 mg x 1	2,5 mg x 1	NO
linagliptin	5 mg x 1	5 mg x 1	5 mg x 1	5 mg x 1
exenatide	variabile	cautela	NO	NO
liraglutide	variabile	NO	NO	NO
sulfoniluree	variabile	NO	NO	NO
repaglinide	variabile	non indicato (utilizzato)	NO	NO
pioglitazone	variabile	variabile	variabile	NO

STANDARD SID AMD 2013-2014 BOZZA

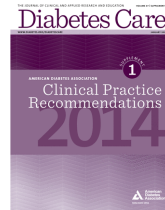
Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach

Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2012

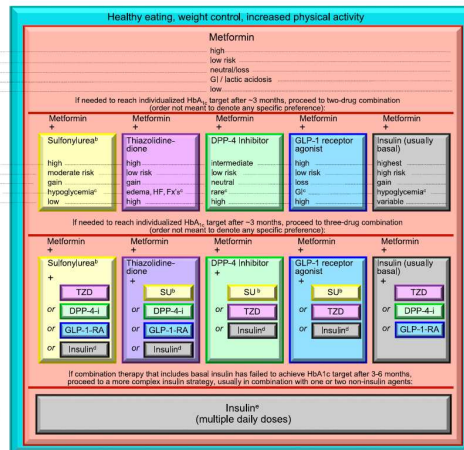
SILVIO E. INZUCCHIO, MD¹
RICHARD M. BERGENSTAL, MD²
JOHN B. BUSE, MD, PhD³
MICHAEL J. DIAMANT, MD, PhD⁴
ELE FERRANNINI, MD⁵

MICHAEL NAUCK, MD⁶
ANN L. PETERS, MD⁷
APOLLONIOS TSAPIS, MD, PhD⁸
RICHARD WYNDER, MD⁹
DAVID R. MATTHEWS, MD, DPH^{10,11,12}

treatment, and smoking cessation) is likely to have even greater benefits. These recommendations should be considered within the context of the needs, preferences, and tolerances of each patient.



Initial drug monotherapy
↓
Two-drug combinations^a
↓
Three-drug combinations
↓
More complex insulin strategies



AMERICAN ASSOCIATION CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS – 2013



PROFILES OF ANTIDIABETIC MEDICATIONS

	MET	DPP-4i	GLP-1 RA	TZD	AGI	COLSVL	BCR-QR	SU GLN	INSULIN	SGLT-2	PRAML
RENAL/ GU	Contra- indicated Stage 3B,4,5	Dose Adjustment May be Necessary (Except Linagliptin)	Exenatide Contra- indicated CrCl < 30	May Worsen Fluid Retention	Neutral	Neutral	Neutral	More Hypo Risk	More Hypo Risk & Fluid Retention	Infections	Neutral

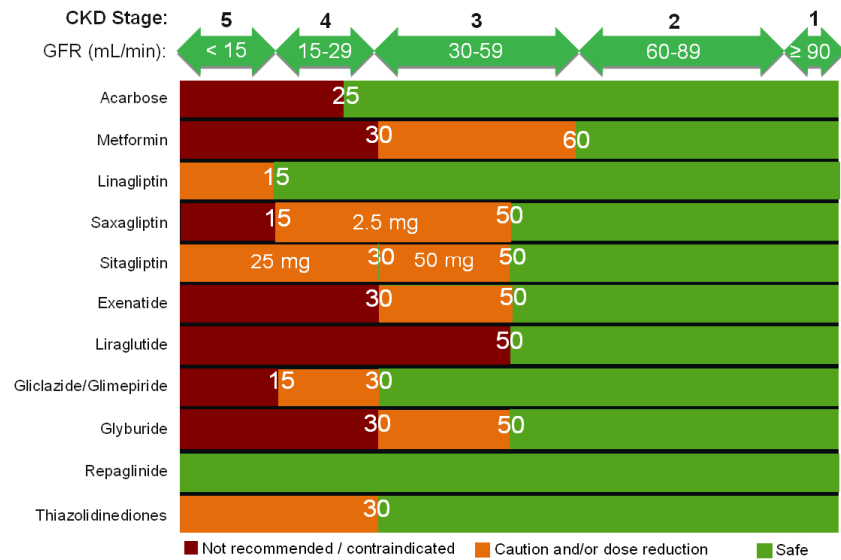
Few adverse events or possible benefits

Use with caution

Likelihood of adverse effects

CANADIAN DIABETES ASSOCIATION – 2013

Antihyperglycemic Agents and Renal Function



Adapted from: Product Monographs as of March 1, 2013; CDA Guidelines 2008; and Yale JF. J Am Soc Nephrol 2005; 16:S7-S10.
guidelines.diabetes.ca | 1-800-PARTING (726-8464) | diabetes.ca

TERAPIA IPOGLICEMIZZANTE 'NON-INSULINICA'

INDICAZIONI

CONTROINDICAZIONI

LINEE GUIDA







METFORMINA

stadio IRC	LIEVE	MODERATA	GRAVE	DIALISI
eGFR	eGFR > 60	60 > eGFR > 30	30 > eGFR > 15	eGFR < 15

metformina	almeno 2 g	non indicato (utilizzabile)	NO	NO
------------	------------	-----------------------------	----	----

STANDARD SID AMD 2013-2014 BOZZA

SCHEMA TECNICA

Indicazioni terapeutiche

- Trattamento del diabete mellito di tipo 2 negli adulti
- può essere usata come monoterapia o in combinazione con altri agenti antidiabetici orali, o con insulina.

Nei bambini a partire da 10 anni di età e negli adolescenti

Controindicazioni

- Ipersensibilità.
- Chetoacidosi diabetica.
- I.R. o disfunzione renale (BCC < 60 ml/min).
- Condizioni cliniche acute, potenzialmente in grado di alterare la funzione renale:
 - disidratazione,
 - infezione grave,
 - shock, (mdc iodati)
- Patologia acuta o cronica che può causare ipossia tissutale:
 - insufficienza cardiaca o respiratoria,
 - infarto miocardico recente,
 - shock.
- Insufficienza epatica, intossicazione acuta da alcool, alcolismo

METFORMINA: cosa dicono le principali linee guida

ADA : Current U.S. prescribing guidelines warn against the use of metformin in patients with a serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL in men or ≥ 1.4 mg/dL in women. In the U.K., the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guidelines are less prescriptive and more evidencebased 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.** Given the current widespread reporting of estimated GFR, these guidelines appear very reasonable.

(Inzucchi et al. ADA/EASD 2012- Diab Care)



PROFILES OF ANTIDIABETIC MEDICATIONS

RENAL/GU

Contra-indicated Stage 3B,4,5

MET

Few adverse events or possible benefits

Use with caution

Likelihood of adverse effects

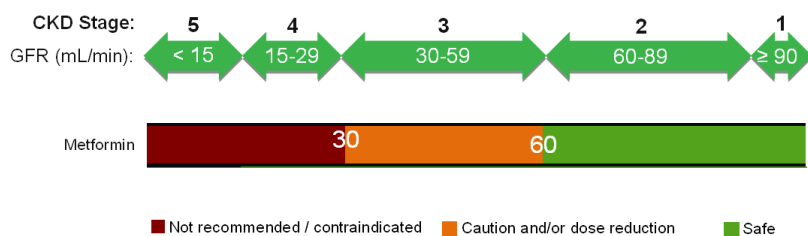
Copyright © 2013 AACE. May not be reproduced in any form without express written permission from AACE.

METFORMINA: cosa dicono le principali linee guida

stadio IRC	LIEVE	MODERATA	GRAVE	DIALISI
eGFR	eGFR > 60	60 > eGFR > 30	30 > eGFR > 15	eGFR < 15
metformina	almeno 2 g	non indicato (utilizzabile)	NO	NO

STANDARD SID AMD 2013-2014 BOZZA

Antihyperglycemic Agents and Renal Function



Adapted from: Product Monographs as of March 1, 2013; CDA Guidelines 2008; and Yale JF. J Am Soc Nephrol 2005; 16:S7-S10. guidelines.diabetes.ca | 1-800-BANTING (226-8464) | diabetes.ca
Copyright © 2013 Canadian Diabetes Association

METFORMINA: cosa dicono le principali linee guida

National Kidney Foundation

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
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

*** these levels are controversial

Tolbutamide, clorpropamide, gliciclamide, gliclazide, glipizide, gliquidone, glibenclamide, glimepiride.

SOLFANILUREE

stadio IRC	LIEVE	MODERATA	GRAVE	DIALISI
eGFR	eGFR > 60	60 > eGFR > 30	30 > eGFR > 15	eGFR < 15
sulfoniluree	variabile	NO	NO	NO

STANDARD SID AMD 2013-2014 BOZZA

ADA : Most insulin secretagogues undergo significant renal clearance ..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.**

(Inzucchi et al. ADA/EASD 2012- Diab Care)

Tolbutamide, clorpropamide, gliciclamide, gliclazide, glipizide, gliquidone, glibenclamide, glimepiride.

SOLFANILUREE

stadio IRC	LIEVE	MODERATA	GRAVE	DIALISI
eGFR	eGFR > 60	60 > eGFR > 30	30 > eGFR > 15	eGFR < 15
sulfoniluree	variabile	NO	NO	NO

STANDARD SID AMD 2013-2014 BOZZA



PROFILES OF ANTIDIABETIC MEDICATIONS



Few adverse events or possible benefits Use with caution Likelihood of adverse effects

Copyright © 2013 AAACE May not be reproduced in any form without express written permission from AAACE.

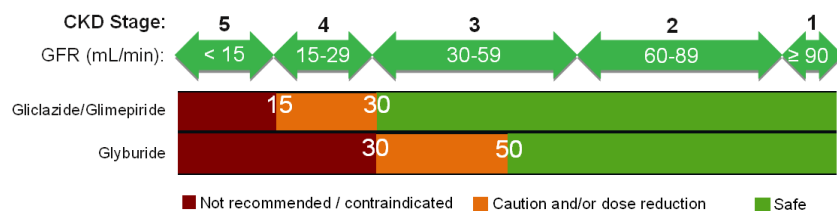
Tolbutamide, clorpropamide, gliciclamide, gliclazide, glipizide, gliquidone, glibenclamide, glimepiride.

SOLFANILUREE

stadio IRC	LIEVE	MODERATA	GRAVE	DIALISI
eGFR	eGFR > 60	60 > eGFR > 30	30 > eGFR > 15	eGFR < 15
sulfoniluree	variabile	NO	NO	NO

STANDARD SID AMD 2013-2014 BOZZA

Antihyperglycemic Agents and Renal Function



Adapted from: Product Monographs as of March 1, 2013; CDA Guidelines 2008; and Yale JF. J Am Soc Nephrol 2005; 16:S7-S10.
guidelines.diabetes.ca | 1-800-BANTING (226-8464) | diabetes.ca
Copyright © 2013 Canadian Diabetes Association

Tolbutamide, clorpropamide, gliciclamide, gliclazide, glipizide, gliquidone, glibenclamide, glimepiride.

SOLFANILUREE

stadio IRC	LIEVE	MODERATA	GRAVE	DIALISI
eGFR	eGFR > 60	60 > eGFR > 30	30 > eGFR > 15	eGFR < 15
sulfoniluree	variabile	NO	NO	NO

STANDARD SID AMD 2013-2014 BOZZA

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
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 = glibenclamide	Avoid use
Gliclazide** = non in U.S.A.	No dose adjustment



REPAGLINIDE



stadio IRC	LIEVE	MODERATA	GRAVE	DIALISI
eGFR	eGFR > 60	60 > eGFR > 30	30 > eGFR > 15	eGFR < 15
repaglinide	variabile	non indicato (utilizzato)	NO	NO

STANDARD SID AMD 2013-2014 BOZZA

SCHEMA TECNICA

Indicazioni terapeutiche

è indicata per i pazienti con diabete di tipo 2 (Diabete Mellito Non Insulino-Dipendente, NIDDM) la cui iperglicemia non può essere controllata in maniera soddisfacente tramite dieta ed esercizio fisico. La repaglinide è indicata anche in combinazione con la metformina nei pazienti con diabete tipo 2 che non sono controllati in maniera soddisfacente con la sola metformina.

Il trattamento deve essere iniziato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per ridurre i livelli di glicemia correlati ai pasti.

Controindicazioni

- Ipersensibilità accertata alla repaglinide o ad uno qualsiasi dei componenti di repaglinide
- Diabete tipo 1 (diabete mellito insulino-dipendente), peptide C negativo
- Chetoacidosi diabetica, con o senza coma
- Gravi disfunzioni epatiche
- Assunzione concomitante di gemfibrozil



REPAGLINIDE



stadio IRC	LIEVE	MODERATA	GRAVE	DIALISI
eGFR	eGFR > 60	60 > eGFR > 30	30 > eGFR > 15	eGFR < 15
repaglinide	variabile	non indicato (utilizzato)	NO	NO

STANDARD SID AMD 2013-2014 BOZZA

ADA : "Most insulin secretagogues undergo significant renal clearance (exceptions include repaglinide and nateglinide)" Inzucchi et al 2012

AACE: SU / GLN : More hypo risk (likelihood of adverse effects) 2013

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
Meglitinides Repaglinide	If GFR < 30 mL/min/1.73 m ² start conservatively at 0.5 mg with meals

CKD Stage: **5** **4** **3** **2** **1**

GFR (mL/min): **< 15** **15-29** **30-59** **60-89** **≥ 90**

Repaglinide



REPAGLINIDE (scheda tecnica)

Gruppi specifici di pazienti

La repaglinide è escreta principalmente per via biliare e quindi **non è sensibile alle malattie renali.** → di conseguenza “ il metabolismo, e con questo la clearance della repaglinide, può essere alterato da farmaci che influenzano questi enzimi del citocromo P-450 sia per via inibitoria che induttiva...”

L'8% di una dose di repaglinide è escreta attraverso i reni e la clearance plasmatica del prodotto è ridotta nei pazienti con insufficienza renale. .. è opportuno porre attenzione nell'aggiustare la dose in questi pazienti.

Non sono stati effettuati studi clinici in pazienti con più di 75 anni o in soggetti con insufficienza epatica.

L'uso di repaglinide non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 18 anni d'età a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e/o sull'efficacia.

Nei pazienti debilitati o malnutriti, la dose iniziale e quella di mantenimento devono essere conservative ed è richiesto un attento aggiustamento della dose allo scopo di evitare reazioni ipoglicemiche.



PIOGLITAZONE



stadio IRC	LIEVE	MODERATA	GRAVE	DIALISI
eGFR	eGFR > 60	60 > eGFR > 30	30 > eGFR > 15	eGFR < 15
pioglitazone	variabile	variabile	variabile	NO

"Può" essere utilizzato in pz con I.R. senza aggiustamenti della dose fino a eGFR di 5 ml/min/1.73m² STANDARD SID AMD 2013-2014 BOZZA

SCHEDA TECNICA

Indicazioni terapeutiche

è indicato come trattamento di **seconda o terza linea** per il DMT2:
in **monoterapia**

- in pazienti adulti (in particolare pazienti sovrappeso) non adeguatamente controllati dalla dieta e dall'esercizio fisico per i quali il trattamento con metformina è inappropriato a causa di controindicazioni o intolleranza.

In duplice terapia in combinazione con - metformina. O con SU ..

In triplice terapia orale in combinazione con
- metformina e una sulfonilurea.

anche indicato in combinazione con insulina

Controindicazioni

- ipersensibilità al p.a. o eccipienti
- NYHA stadi da I a IV
- insufficienza epatica
- chetoacidosi diabetica
- carcinoma della vescica in fase attiva o anamnesi positiva per carcinoma della vescica
- ematuria macroscopica di natura non accertata



PIOGLITAZONE: principali linee guida



stadio IRC	LIEVE	MODERATA	GRAVE	DIALISI
eGFR	eGFR > 60	60 > eGFR > 30	30 > eGFR > 15	eGFR < 15
pioglitazone	variabile	variabile	variabile	NO

"Può" essere utilizzato in pz con I.R. senza aggiustamenti della dose fino a eGFR di 5 ml/min/1.73m² STANDARD SID AMD 2013-2014 BOZZA

ADA: "Pioglitazone **is not eliminated renally**, and therefore there are no restrictions for use in CKD. Fluid retention may be a concern, however".
(Inzucchi et al. ADA/EASD 2012- Diab Care)



PROFILES OF ANTIDIABETIC MEDICATIONS

	MET	DPP-4i	GLP-1 RA	TZD	AGI	COLSVL	BCR-QR	SU GLN	INSULIN	SGLT-2	PRAML
RENAL/ GU				May Worsen Fluid Retention							

Few adverse events or possible benefits
 Use with caution
 Likelihood of adverse effects

Copyright © 2013 AAACE. May not be reproduced in any form without express written permission from AAACE.



PIOGLITAZONE: principali linee guida



stadio IRC	LIEVE	MODERATA	GRAVE	DIALISI
eGFR	eGFR > 60	60 > eGFR > 30	30 > eGFR > 15	eGFR < 15
pioglitazone	variabile	variabile	variabile	NO

"Può" essere utilizzato in pz con I.R. senza aggiustamenti della dose fino a eGFR di 5 ml/min/1.73m² STANDARD SID AMD 2013-2014 BOZZA

Antihyperglycemic Agents and Renal Function

CKD Stage: 5 4 3 2 1

GFR (mL/min): < 15 15-29 30-59 60-89 ≥ 90

Thiazolidinediones 30

Not recommended / contraindicated
 Caution and/or dose reduction
 Safe

Adapted from: Product Monographs as of March 1, 2013; CDA Guidelines 2008; and Yale JF. J Am Soc Nephrol 2005; 16:S7-S10.
guidelines.diabetes.ca | 1-800-BANTING (226-8464) | diabetes.ca
Copyright © 2013 Canadian Diabetes Association



PIOGLITAZONE: principali linee guida



stadio IRC	LIEVE	MODERATA	GRAVE	DIALISI
eGFR	eGFR > 60	60 > eGFR > 30	30 > eGFR > 15	eGFR < 15
pioglitazone	variabile	variabile	variabile	NO

"Può" essere utilizzato in pz con I.R. senza aggiustamenti della dose fino a eGFR di 5 ml/min/1.73m²" STANDARD SID AMD 2013-2014 BOZZA

KDOQI Diabetes Guideline: 2012 Update



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
Thiazolidinediones	
Pioglitazone	No dose adjustment
Rosiglitazone	No dose adjustment

ACARBOSIO



STANDARD SID AMD 2013-2014 BOZZA

"Può" essere utilizzato in paziente con insufficienza epatica e con insufficienza renale sino a un GFR stimato > 25 ml/min/1.73 m²"

SCHEDA TECNICA

Indicazioni : Diabete mellito non–insulino–dipendente in pazienti sottoposti a trattamento mediante la sola dieta o con l'associazione di dieta e ipoglicemizzanti orali.

Diabete mellito insulino–dipendente in pazienti sottoposti a terapia insulinica e dietetica.

Controindicazioni : Ipersensibilità al p.a. e/o a eccipienti. - Gravidanza e allattamento. - Enteropatie croniche (malattia infiammatoria intestinale, ulcerazione del colon, ostruzione intestinale parziale o predisposizione all'ostruzione intestinale) associate o meno a disturbi della digestione e dell'assorbimento. - Glucobay non deve essere somministrato in pz < 18 anni.

– Stati patologici che possono essere aggravati da un aumento della produzione di gas a livello intestinale, quali sindrome di Roemheld, grosse ernie, ostruzioni o ulcerazioni intestinali.

– Pazienti gastrectomizzati.

– **Grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 25 ml/min).**

– Grave compromissione della funzionalità epatica (ad es. cirrosi epatica).



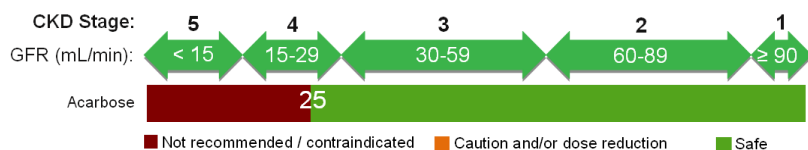
ACARBOSIO: principali linee guida

STANDARD SID AMD 2013-2014 BOZZA

"Può essere utilizzato in paziente con insufficienza epatica e con insufficienza renale sino a un GFR stimato $> 25 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ "

ADA : ...

AACE: "Neutral .."



Adapted from: Product Monographs as of March 1, 2013; CDA Guidelines 2008; and Yale JF. J Am Soc Nephrol 2005; 16:S7-S10. guidelines.diabetes.ca | 1-800-BANTING (226-8464) | diabetes.ca
Copyright © 2013 Canadian Diabetes Association

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
Alpha-glucosidase Inhibitors	
Acarbose	Avoid if GFR $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$



DPP-IV INIBITORI (Gliptine)



stadio IRC	LIEVE	MODERATA	GRAVE	DIALISI
eGFR	eGFR > 60	$60 > \text{eGFR} > 30$	$30 > \text{eGFR} > 15$	eGFR < 15
sitagliptin	100 mg x 1	50 mg x 1	25 mg x 1	25 mg x 1
vildagliptin	50 mg x 2	50 mg x 1	50 mg x 1	50 mg x 1
saxagliptin	5 mg x 1	2,5 mg x 1	2,5 mg x 1	NO
linagliptin	5 mg x 1	5 mg x 1	5 mg x 1	5 mg x 1

STANDARD SID AMD 2013-2014 BOZZA

SCHEDA TECNICA

Indicazioni terapeutiche

- DMT2 in associazione con metformina ...; in associazione con una sulfonilurea ...e quando la metformina non e' appropriata per controindicazioni o intolleranza; ...in associazione con una sulfonilurea e metformina; in pz DMT2 nei quali e' appropriato l'uso di un agonista PPARgamma (cioe' un tiazolidinedione), il farmaco e' indicato in associazione con l'agonista PPARg...

Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti




DPP-IV INIBITORI (Gliptine)




stadio IRC	LIEVE	MODERATA	GRAVE	DIALISI
eGFR	eGFR > 60	60 > eGFR > 30	30 > eGFR > 15	eGFR < 15
sitagliptin	100 mg x 1	50 mg x1	25 mg x 1	25 mg x 1
vildagliptin	50 mg x 2	50 mg x 1	50 mg x 1	50 mg x 1
saxagliptin	5 mg x 1	2,5 mg x 1	2,5 mg x 1	NO
linagliptin	5 mg x 1	5 mg x 1	5 mg x 1	5 mg x 1

STANDARD SID AMD 2013-2014 BOZZA

ADA : “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”. *(Inzucchi et al. ADA/EASD 2012- Diab Care)*

PROFILES OF ANTIDIABETIC MEDICATIONS

RENAL / GU: “Dose adjustments may be necessary (except of linagliptin)




DPP-IV INIBITORI (Gliptine)




CKD Stage:

5	4	3	2	1	
GFR (mL/min):	< 15	15-29	30-59	60-89	≥ 90

Linagliptin	15				
Saxagliptin	15	2.5 mg	50		
Sitagliptin	25 mg	30	50 mg	50	

■ Not recommended / contraindicated
 ■ Caution and/or dose reduction
 ■ Safe

Adapted from: Product Monographs as of March 1, 2013; CDA Guidelines 2008; and Yale JF. J Am Soc Nephrol 2005; 16:S7-S10. guidelines.diabetes.ca | 1-800-BANTING (226-8464) | diabetes.ca
Copyright © 2013 Canadian Diabetes Association

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** Not in USA	GFR ≥50 mL/min/1.73 m ² : 50 mg twice daily



GLP-1 analoghi



stadio IRC	LIEVE	MODERATA	GRAVE	DIALISI
eGFR	eGFR > 60	60 > eGFR > 30	30 > eGFR > 15	eGFR < 15
exenatide	variabile	cautela	NO	NO
liraglutide	variabile	NO	NO	NO

STANDARD SID AMD 2013-2014 BOZZA

SCHEMA TECNICA

Indicazioni terapeutiche

EXENATIDE: nel trt DMT2 in associazione a: metformina – sulfoniluree – tiazolidindioni – metformina e una sulfonilurea – metformina e un tiazolidindione.
-anche come terapia aggiuntiva a **insulina** basale con o senza metformina e/o pioglitazone

LIRAGLUTIDE: trt DMT2 in combinazione con: - Metformina o una sulfonilurea...
-In combinazione con: Metformina e una sulfonilurea o metformina e un tiazolidindione.

Controindicazioni

EXENATIDE: Ipersensibilità.
-Nei pazienti con I.R. lieve (BCC 50-80 ml/min) non è necessario un aggiustamento della dose di BYETTA.
-Nei pazienti con I.R. moderata (BCC 30-50 ml/min), l'incremento di dose da 5 mcg a 10 mcg deve essere effettuato con cautela.
-BYETTA non è consigliato in pz con I.R. grave (BCC<30 ml/min).

LIRAGLUTIDE: non è richiesta correzione della dose per i pazienti con I.R. lieve (BCC 60-90 ml/min).
-Vi è una esperienza terapeutica molto in IR moderata e grave → attualmente non può essere raccomandato per l'uso in pazienti con moderata o grave insufficienza renale; compresi i pazienti con malattia renale all'ultimo stadio



GLP-1 analoghi



stadio IRC	LIEVE	MODERATA	GRAVE	DIALISI
eGFR	eGFR > 60	60 > eGFR > 30	30 > eGFR > 15	eGFR < 15
exenatide	variabile	cautela	NO	NO
liraglutide	variabile	NO	NO	NO

STANDARD SID AMD 2013-2014 BOZZA

ADA: "For the GLP-1 receptor agonists **exenatide** is contraindicated in **stage 4–5 CKD (GFR <30 mL/min)** as it is **renally eliminated**; the safety of **liraglutide** is not established in CKD though pharmacokinetic studies suggest that drug levels are **unaffected** as it does not require renal function for clearance. *Inzucchi et al 2012*

AACE: exenatide controindicata per clearance creatinica < 30 ml/min

CKD Stage:	5	4	3	2	1
GFR (mL/min):	< 15	15-29	30-59	60-89	≥ 90
Exenatide	30		50		
Liraglutide	50				

Adapted from: Product Monographs as of March 1, 2013; CDA Guidelines 2008; and Yale JF. J Am Soc Nephrol 2005; 16:S7-S10.
guidelines.diabetes.ca | 1-800-BANTING (226-8464) | diabetes.ca
Copyright © 2013 Canadian Diabetes Association



GLP-1 analoghi



stadio IRC	LIEVE	MODERATA	GRAVE	DIALISI
eGFR	eGFR > 60	60 > eGFR > 30	30 > eGFR > 15	eGFR < 15
exenatide	variabile	cautela	NO	NO
liraglutide	variabile	NO	NO	NO

STANDARD SID AMD 2013-2014 BOZZA

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
Incretin mimetic	
Exenatide	Not recommended in GFR <30 mL/min/1.73 m ²
Liraglutide	Not recommended in GFR <60 mL/min/1.73 m ²

GLP-1 analogo di imminente commercializzazione:

LIXISENATIDE



Indicazioni terapeutiche

è indicato per il trt di adulti con DMT2 per ottenere il controllo glicemico in associazione con **antidiabetici orali e/o insulina basale** quando questi, insieme con la dieta e l'esercizio fisico, non forniscono un adeguato controllo glicemico.

Controindicazioni Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti

Pazienti con insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale **lieve** (clearance della creatinina: 50-80 ml/min) **non è richiesta alcuna modifica della dose.**

L'esperienza terapeutica in pazienti con insufficienza renale **moderata** (clearance della creatinina: 30-50 ml/min) è limitata e **Lixisenatide deve essere utilizzato con cautela in questa popolazione.**

Non esiste esperienza terapeutica in pazienti con insufficienza renale **grave** (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) o malattia renale **terminale**, per cui l'uso di Lixisenatide in queste popolazioni **non è raccomandato.**

Farmaci futuri ?

Farmaci futuri ? BROMOCRIPTINA

FDA 2009

(http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020866lbl.pdf)

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use CYCLOSET safely and effectively. See full prescribing information for CYCLOSET.

CYCLOSET (bromocriptine mesylate) Tablets, oral
Initial U.S. Approval: 1978

INDICATIONS AND USAGE

CYCLOSET is a dopamine receptor agonist indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus. (1.1)

Important Limitations of Use:

- Should not be used to treat type 1 diabetes or diabetic ketoacidosis (1.2)
- Limited efficacy data in combination with thiazolidinediones (1.2)
- Efficacy has not been confirmed in combination with insulin (1.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Taken within two hours after waking in the morning with food (2.1)
- Initial dose is one tablet (0.8 mg) daily increased weekly by one tablet until maximal tolerated daily dose of 1.6 to 4.8 mg is achieved (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 0.8 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

- Do not use in patients with hypersensitivity to ergot-related drugs, bromocriptine or to any of the excipients in CYCLOSET (4)
- Do not use in patients with syncopal migraines. May precipitate hypotension (4)
- Do not use in nursing women. May inhibit lactation. Postmarketing reports of stroke in this patient population (4, 6.2, 8.3)

Proprietà farmacocinetiche –

-Dopo somministrazione orale la bromocriptina viene assorbita rapidamente a livello duodenale (emivita di invasione: 25 min. ca., coefficiente di assorbimento: 95%).
-Si lega all'albumina serica in ragione dell'89-96%.

-L'eliminazione è prevalentemente biliare e fecale e solo in minima parte urinaria (non dà accumulo in presenza di insufficienza renale cronica). Le emivite di eliminazione sono state calcolate in base ai tassi plasmatici ($t_{1/2} = 6,2 \pm 0,5h$ (a); $50 \pm 6h$ (B)) e ai tassi urinari ($t_{1/2} = 4,2 \pm 0,3h$ (a); $48 \pm 4h$ (B)). Considerate le proprietà del farmaco e il suo particolare impiego è stata accertata la sua capacità di superare la barriera placentare. **(SCHEDA TECNICA ITALIANA BROMOCRIPTINA)**

Farmaci futuri ?

DAPAGLIFLOZIN

Forxiga 5 mg (*inibitore del cotrasportatore di sodio-glucoso 2 (SGLT-2)*)

Indicazioni terapeutiche

-Adulti **DMT2** come: **Monoterapia** Quando la dieta e l'esercizio fisico non forniscono da soli un controllo adeguato della glicemia nei pz nei quali l'impiego di metformina è ritenuto inappropriato a causa di intolleranza.

-**Terapia di associazione aggiuntiva (add-on)** In associazione con altri medicinali ipoglicemizzanti inclusa l'insulina..

Controindicazioni: ipersensibilità

Insufficienza renale

L'efficacia di dapagliflozin dipende dalla funzione renale e l'efficacia è ridotta in pazienti che hanno un'insufficienza renale moderata, e praticamente assente in pazienti con un'insufficienza renale grave.

- **non è raccomandato in pazienti con I.R. da moderata a grave**
(pazienti $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ o $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$..

Non è indicato alcun aggiustamento della dose in pazienti con I.R. **lieve**.

 PROFILES OF ANTIDIABETIC MEDICATIONS												
	MET	DPP-4i	GLP-1 RA	TZD	AGI	COLSVL	BCR-QR	SU	GLN	INSULIN	SGLT-2	RAML
HYPO	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate/Severe	Mild	Moderate to Severe	Neutral	Neutral
WEIGHT	Slight Loss	Neutral	Loss	Gain	Neutral	Neutral	Neutral	Gain	Gain	Gain	Loss	Loss
RENAL/GU	Contra-indicated Stage 3B,4,5	Dose Adjustment May be Necessary (Except Linagliptin)	Exenatide Contra-indicated $\text{CrCl} < 30$	May Worsen Fluid Retention	Neutral	Neutral	Neutral	More Hypo Risk	More Hypo Risk	More Hypo Risk & Fluid Retention	Infections	Neutral
GI Sx	Moderate	Neutral	Moderate	Neutral	Moderate	Mild	Moderate	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate
CHF	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral
CVD	Benefit	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Safe	?	?	Neutral	Neutral	Neutral
BONE	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate Bone Loss	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	? Bone Loss	Neutral

 Few adverse events or possible benefits
  Use with caution
  Likelihood of adverse effects

Copyright © 2013 AAACE. May not be reproduced in any form without express written permission from AAACE.

RIASSUMENDO

Terapia 'non-insulinica' nel paziente con CKD

- **METFORMINA** : controindicata sotto 30ml/min, tra 30-60 utilizzabile..
- **SOLFANILUREE**: cautela nel pz con CKD ma fare un distinguo..
- **GLINIDI (Repaglinide)** : utilizzabile in CKD (attenzione al fegato !)
- **PIOGLITAZONE**: utilizzabile in CKD (attenzione alla ritenzione idrica)
- **ACARBOSIO**: controindicato sotto 25-30 ml/min
- **DPP-IV inibitori (gliptine)**: utilizzabili in CKD ma con aggiustamento di dose (tranne LINAGLIPTIN)
- **GLP-1 RA**: EXE fino a 30 ml/min, LIRA fino a 60 ml/min, LIXI fino a 30 ml/min
- **BROMOCRIPTINA**: non si accumula in CKD (eliminazione bilio-fecale)
- **SGLT-2 (DAPAGLIFLOZIN)**: sconsigliato < 60 ml/min

GRAZIE PER L'ATTENZIONE !!

