



ASSOCIAZIONE MEDICI ENDOCRINOLOGI
www.associazionemediciendocrinologi.it
Per la qualità clinica in Endocrinologia

VI CORSO AGGIORNAMENTO AME IN ENDOCRINOLOGIA CLINICA



TORINO, NH Ambasciatori

19/21 MARZO 2015

PROGRAMMA DIDATTICO MODULO 4 DIABETE “SPECIALE”

Moderatore: Giorgio Borretta (Cuneo)

Terapia ipoglicemizzante nel paziente con IRC moderata- grave

Francesco Tassone

*S.C. Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo
ASO Santa Croce e Carle
(Cuneo)*

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

Tabella 22. 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, anormalità del sedimento urinario, ematochimiche, anatomopatologiche o degli esami strumentali.

Table 5 | GFR categories in CKD

Kidney International Supplements (2013) 3, 19–62

| GFR category | GFR (ml/min/1.73 m ²) | Terms |
|--------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| G1 | ≥ 90 | Normal or high |
| G2 | 60–89 | Mildly decreased* |
| G3a | 45–59 | Mildly to moderately decreased |
| G3b | 30–44 | Moderately to severely decreased |
| G4 | 15–29 | Severely decreased |
| G5 | < 15 | Kidney failure |

IRC



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

Tabella 14. 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 |
| Acarbosio | da titolare | da titolare | NO | NO |
| 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 |
| Exenatide | da titolare | cautela | NO | NO |
| Liraglutide | da titolare | NO | NO | NO |
| Lixisenatide | da titolare | cautela | NO | NO |
| Sulfoniluree | da titolare | NO (1) | NO | NO |
| Repaglinide | da titolare | non indicato (utilizzato) | NO | NO |
| Pioglitazone | da titolare | da titolare | da titolare | NO |

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

Tabella 14. 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 |

Metformin in Patients With T2D and Kidney Disease - A Systematic Review

Silvio E. Inzucchi, et al - *JAMA*. 2014;312(24):2668-2675.

OBJECTIVE To assess the risk of lactic acidosis associated with metformin use in individuals with impaired kidney function.

...
RESULTS Although metformin is renally cleared, drug levels generally remain within the therapeutic range and lactate concentrations are not substantially increased when used in patients with mild to moderate chronic kidney disease (estimated glomerular filtration rates, 30-60 mL/min per 1.73m²). The overall incidence of lactic acidosis in metformin users varies across studies from approximately 3 per 100 000 person-years to 10 per 100 000 person-years and is generally indistinguishable from the background rate in the overall population with diabetes. Data suggesting an increased risk of lactic acidosis in metformin-treated patients with chronic kidney disease are limited, and no randomized controlled trials have been conducted to test the safety of metformin in patients with significantly impaired kidney function. Population-based studies demonstrate that metformin may be prescribed counter to prevailing guidelines suggesting a renal risk in up to 1 in 4 patients with type 2 diabetes mellitus—use which, in most reports, has not been associated with increased rates of lactic acidosis. Observational studies suggest a potential benefit from metformin on macrovascular outcomes, even in patients with prevalent renal contraindications for its use.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Available evidence supports cautious expansion of metformin use in patients with mild to moderate chronic kidney disease, as defined by estimated glomerular filtration rate, with appropriate dosage reductions and careful follow-up of kidney function.

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

Tabella 14. 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 |

Table 2. Possible Approach to Metformin Prescribing in the Setting of CKD^a

| CKD Stage | eGFR, mL/min per 1.73 m ² | Maximal Total Daily Dose, mg | Other Recommendations |
|-----------|--------------------------------------|------------------------------|--|
| 1 | ≥90 | 2550 | |
| 2 | 60 -<90 | 2550 | |
| 3A | 45 -<60 | 2000 | Avoid if kidney function is or expected to become unstable Consider more cautious follow-up of kidney function |
| 3B | 30 -<45 | 1000 | Do not initiate therapy at this stage but drug may be continued Avoid if kidney function is or expected to become unstable Consider more cautious follow-up of kidney function |
| 4 | 15 -<30 | Do not use | |
| 5 | <15 | Do not use | |

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

^aThis strategy has not been evaluated or validated in a clinical trial; there are no data to support its efficacy, safety, or potential to improve clinical outcomes.

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

Tabella 14. 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 |
| Acarbosio | da titolare | da titolare | NO | NO |

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

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 mL/min/1.73 m ² |

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

Tabella 14. 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 |
| 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 |

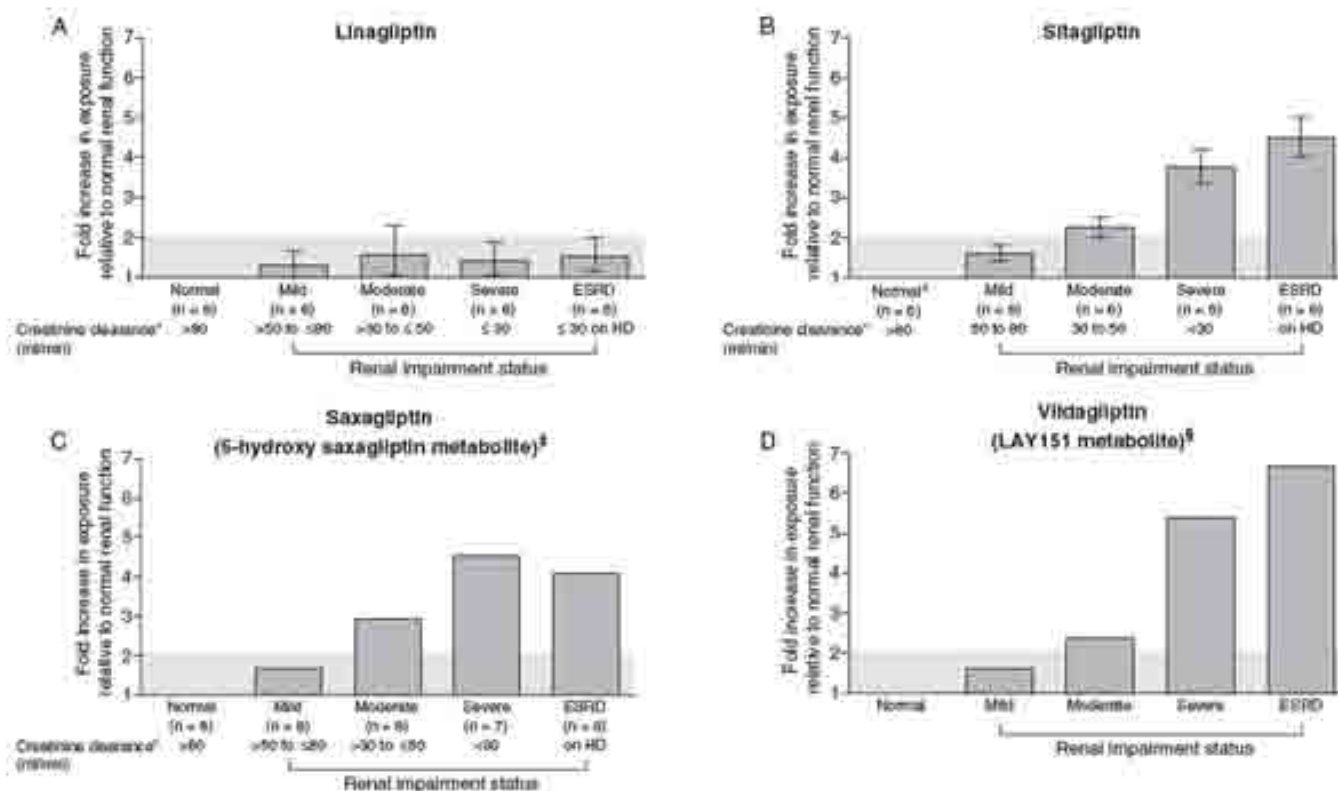
alogliptin

Per i pazienti con [insufficienza renale](#) lieve (clearance della creatinina da > 50 a ≤ 80 mL/min), non è necessario alcun aggiustamento della dose di alogliptin (vedere paragrafo 5.2).

Per i pazienti con [insufficienza renale](#) moderata (clearance della creatinina da ≥ 30 a ≤ 50 mL/min), deve essere somministrata metà della dose raccomandata di alogliptin (12,5 mg una volta al giorno; vedere paragrafo 5.2).

Per i pazienti con [insufficienza renale](#) grave (clearance della creatinina < 30 mL/min) o malattia renale in fase terminale che richiede dialisi, deve essere somministrato un quarto della dose raccomandata di alogliptin (6,25 mg una volta al giorno). Alogliptin può essere somministrato indipendentemente dalla tempistica di effettuazione della dialisi. L'esperienza in pazienti che richiedono dialisi renale è limitata. Alogliptin non è stato studiato in pazienti sottoposti a dialisi peritoneale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin*



ESRD, end-stage renal disease; HD, haemodialysis.

*Estimated creatinine clearance values were calculated using the Cockcroft-Gault formula.

^bThe sitagliptin pharmacokinetic study reported by Bergman et al [17] involved six subjects with normal renal function; data from these subjects were then combined with data from 145 more subjects with normal renal function from 11 other studies whose AUC_{0-∞} had been adjusted based on a 50 mg dose to derive the reference value (i.e. from a total n = 151).

^cGeometric mean ratios for saxagliptin were calculated from the geometric mean data reported by Boulton et al [18]; 90% confidence intervals are not available from that publication.

^eNumbers of patients, 90% confidence intervals and definitions of renal impairment status according to creatinine clearance are not available for the vildagliptin study.

Figure 4. Geometric mean ratios (with 90% confidence intervals, where available) for single-dose exposure of renally excreted unchanged compound (or major metabolite) for (A) linagliptin (data from current study), (B) sitagliptin [17], (C) saxagliptin [18] and (D) vildagliptin [16] in study participants with normal renal function versus patients with the degree of renal impairment indicated. Exposure in patients with renal impairment is shown relative to exposure in subjects with normal renal function, which is set to 1. The shaded area represents up to a twofold increase in exposure relative to values observed in the control group with normal renal function.

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

Tabella 14. 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 |
| Exenatide | da titolare | cautela | NO | NO |
| Liraglutide | da titolare | NO | NO | NO |
| Lixisenatide | da titolare | cautela | NO | NO |

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 m²

Liraglutide

Not recommended in GFR <60 mL/min/1.73 m²

| farmaco | GFR 60-89 | 30-59 | 15-29 | < 15 | dialisi |
|----------------------|-----------|--------------------|-------|------|---------|
| Exenatide | DN | 5 mcg (cautela 10) | NO | NO | NO |
| Exenatide LAR | DN | NO | NO | NO | NO |
| Liraglutide | DN | NO | NO | NO | NO |
| Lixisenatide | DN | Cautela | NO | NO | NO |

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

Tabella 14. 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 |
| Sulfoniluree | da titolare | NO (1) | NO | NO |

(1) Alcune sulfoniluree (gliquidone, glipizide e gliclazide) hanno metabolismo prevalentemente epatico, ma non sono state studiate in insufficienza renale e non hanno quindi l'indicazione.

Tabella 14. 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 |
| Repaglinide | da titolare | non indicato (utilizzato) | NO | NO |

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

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.

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

Tabella 14. 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 |
| Pioglitazone | da titolare | da titolare | da titolare | NO |

▪ **-PROACTIVE CKD post-hoc analysis:** circa 600 pz con eGFR MDRD < 60

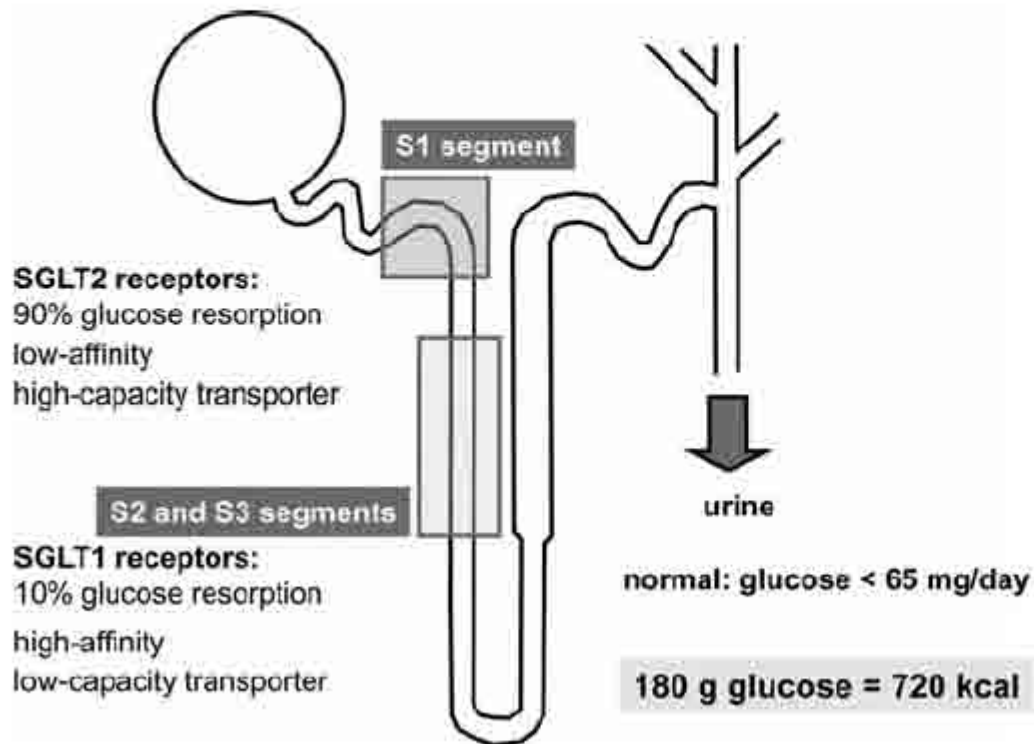
-Am Soc Nephrol 19: 182–187, 2008.

▪ **-PIOREN STUDY: Comparison of the Effects of Pioglitazone versus Placebo when Given in Addition to Standard Insulin Treatment in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Requiring Hemodialysis → 25 PTS (30mg)**

-Conclusions: is a well-tolerated treatment option that improves glycemic control with simultaneous insulin-sparing potential.

-Nephron Extra 2012;2:104–114

“Gliflozine”

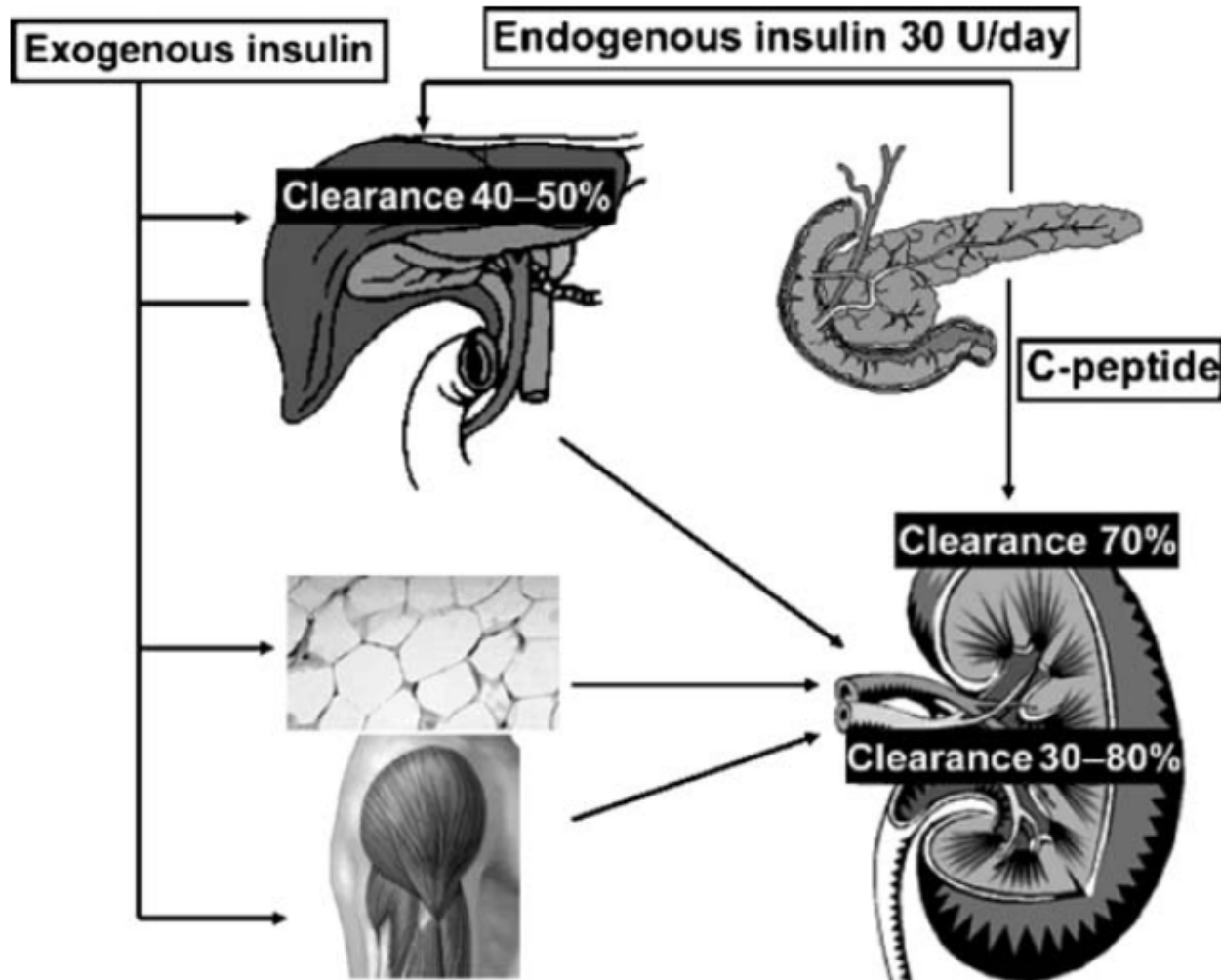


| farmaco | GFR 60-89 | 30-59 | 15-29 | < 15 | dialisi |
|---------------------|-----------|---------------------|-------|------|---------|
| Canaglifozin | DN | Max 100mg fino a 45 | NO | NO | NO |
| Dapaglifozin | DN | NO | NO | NO | NO |
| Empaglifozin | DN | Max 10 mg fino a 45 | NO | NO | NO |
| Insulina | DN | RF? | RF? | RF? | RF? |

Legenda - DN: dose normale, DR: dose ridotta, RF: riduzione fabbisogno

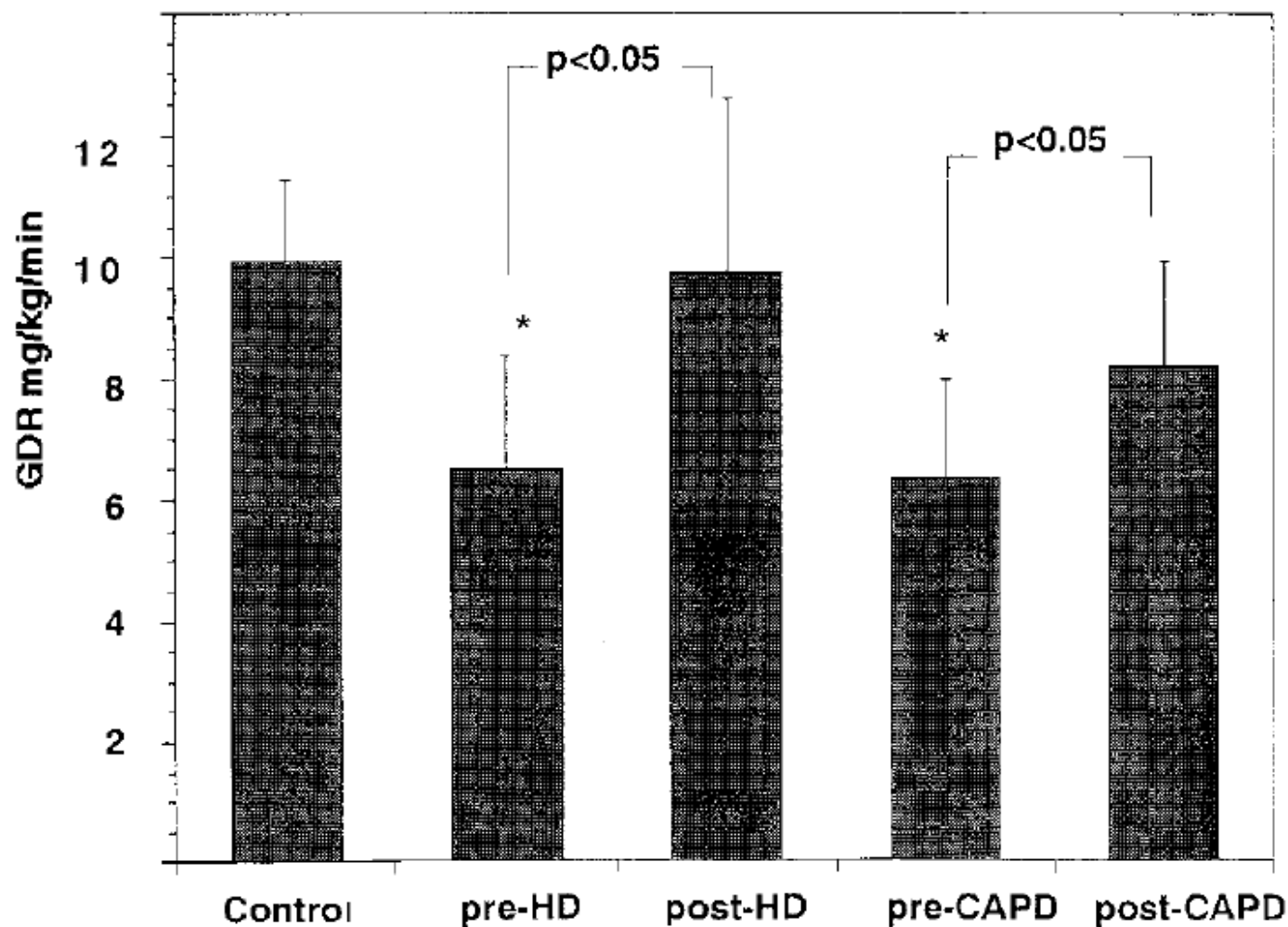
Fonte: RCP

Schematic representation of the metabolic clearance of insulin and C-peptide. The major site of endogenous insulin degradation is the liver. The kidney plays a greater role in the degradation of C-peptide and exogenous insulin.



Impact of dialysis therapy on insulin resistance in end-stage renal disease: comparison of haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis

Shuzo Kobayashi¹, Syunichi Maejima¹, Toshio Ikeda² and Mitsumasa Nagase³





Management of hyperglycemia in patients with diabetes and CKD - Use of insulin -

Neto et al: -JNEPHROL 2013; 26(4): 629- 635

- Studies of insulin therapy in different stages of CKD are quite limited.
- However, given the **risk for hypoglycemia** that is simultaneously accompanied by an increase in insulin resistance, **fast-acting and long-acting analogues are preferred** .
- Rave et al. conducted a study on a small population of T1D with and without diabetic nephropathy and with and without renal failure, and **they compared the differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics between regular insulin and insulin lispro**.
- Aisenpreis et al demonstrated that the **pulsatile pharmacokinetic profile of insulin lispro may facilitate the correction of hyperglycemia and may reduce the risk of hypoglycemic events, which is particularly important for the type 1 and 2 diabetic population undergoing hemodialysis**.



Management of hyperglycemia in patients with diabetes and CKD - Use of insulin -

Neto et al: -JNEPHROL 2013; 26(4): 629- 635

-Toyoda et al. demonstrated that in 14 hemodialysis undergoing patients who were being treated with neutral protamine Hagedorn (NPH) based basal-bolus insulin therapy, regular insulin, NPH insulin or premixed insulin and **who were switched to glargine, an improvement in quality of life and a reduction in frequency of hypoglycemic episodes occurred**

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

F. TERAPIA FARMACOLOGICA DEL DIABETE

1. DIABETE TIPO 1

RACCOMANDAZIONI

Relativamente ai pazienti con insufficienza renale, le proprietà farmacocinetiche dei tre analoghi vengono mantenute .

▪

Riduzione dose insulinica del 25 % per GFR 10 – 50 ml/min

Riduzione dose insulinica 50% per GFR < 10 ml/min



INSULINA DEGLUDEC

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tresiba 100 unità/mL soluzione iniettabile in penna pre-riempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 mL della soluzione contiene 100 unità di insulina degludec* (equivalente a 3,66 mg di insulina degludec).

Una penna preriempita contiene 300 unità di insulina degludec in 3 mL di soluzione.

*Prodotta con la tecnologia del DNA ricombinante da *Saccharomyces cerevisiae*.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (FlexTouch).

Soluzione neutra, limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

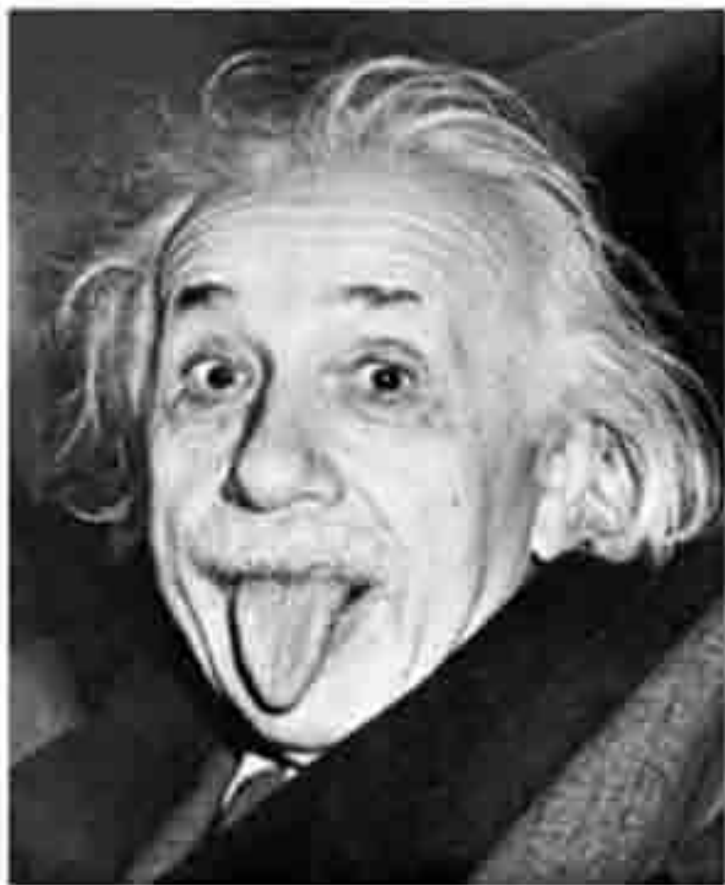
4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del diabete mellito in adulti.

Pazienti anziani, etnia, compromissione renale ed epatica

Non sono state rilevate differenze nella farmacocinetica dell'insulina degludec tra pazienti anziani e giovani, tra diverse etnie o tra soggetti sani e pazienti con compromissione renale o epatica.

"La mente è come un paracadute:
funziona solo se si apre." A. Einstein



Grazie a tutti
per
l'attenzione