IV JORNADES GEDAPS de la CAMFiC
Actualització en diabetis 2012

6 de juliol de 2012

Tractament de la hiperglucèmia en la insuficiència renal

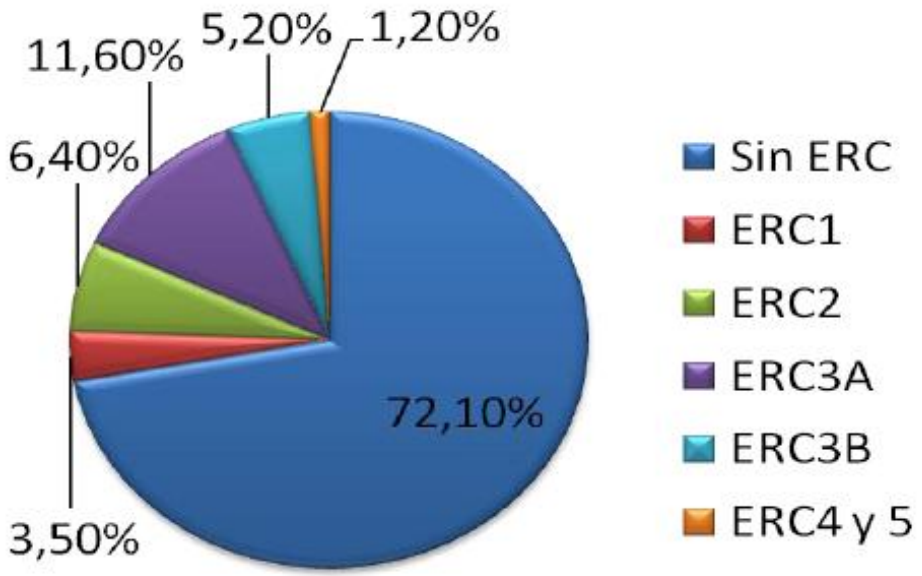
Manel Mata Cases. Metge de Familia.
CAP La Mina. Sant Adrià de Besòs (Barcelona).
Gedaps de la Camfic. RedGDPS.

Prevalencia de enfermedad renal crónica en la DM2

Estudio PERCEDIME2. España 2011. n=1102

Prevalencia de ERC (MDRD<60+Albuminuria): 28,9%
Prevalencia de IRC (MDRD<60): 17,9%

Sin ERC	72,1% (826)
Con ERC*	27,9% (319)
• ERC 1	3,5% (40)
• ERC 2	6,4% (73)
• ERC3 A	11,6% (133)
• ERC 3B	5,2% (60)
• ERC 4 y 5	1,2% (13)



Rodriguez Poncelas A, et al. Informe estudio PERCEDIME2 . RedGDPS 2011

redGDPS
Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud

Prevalencia de complicaciones de la DM2

Estudio Econtrol. ICS. Catalunya 2009 n=286.791

IRC (MDRD<60): 20%
Varones: 15,7%
Mujeres: 25,6%

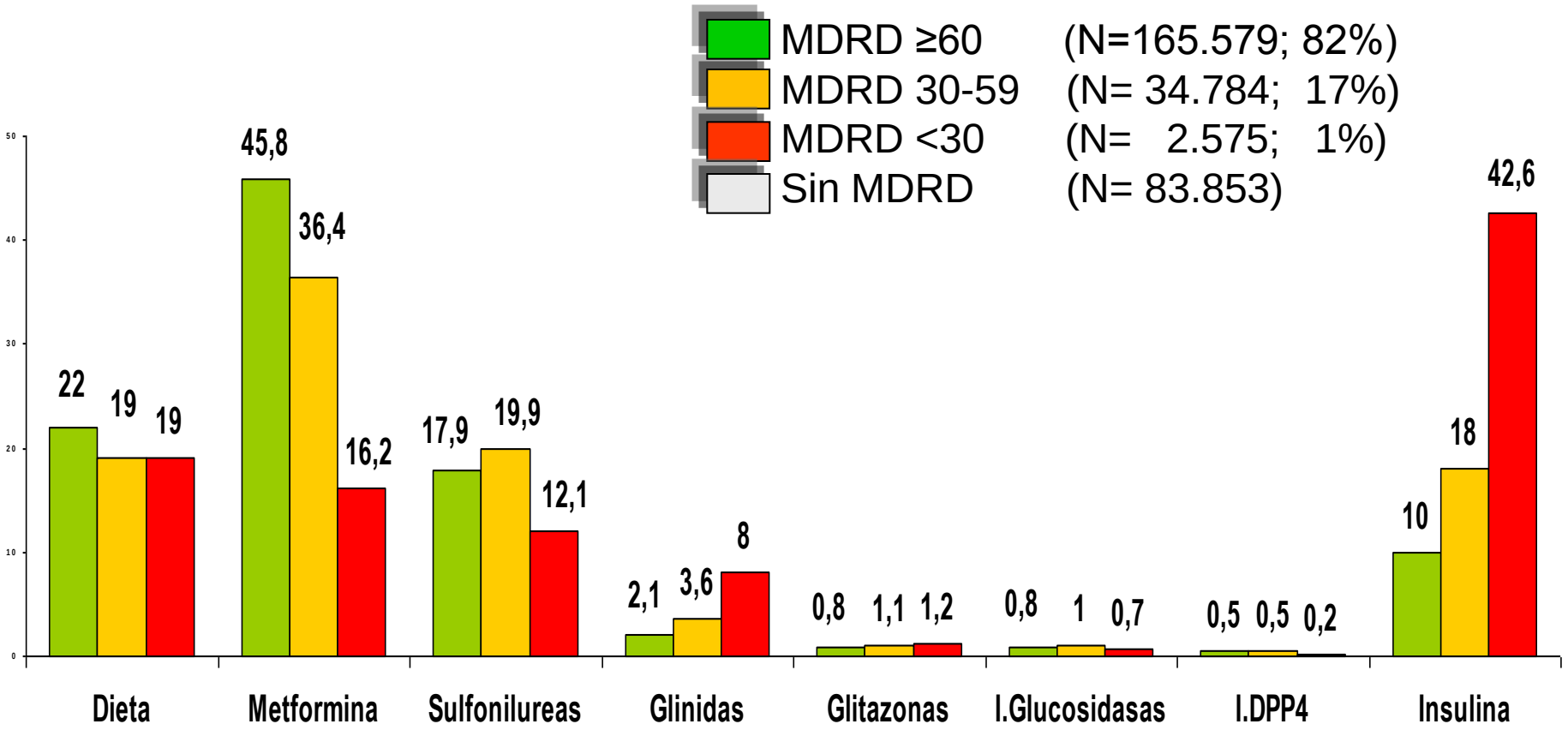
Edad varones	Edad Mujeres
66.4 (11,3)	70.3 (11,1)

	Total = 286,791	Men (n = 153,987)	Women (n = 132,804)
Retinopathy (%)	5.8	5.6	6.1
Impaired renal function (%) (n = 174,571; women = 82,440)			
GFR: 30–59 mL/min	18.6	14.5	23.9
GFR: 15–30 mL/min	1.2	0.9	1.5
GFR <15 mL/min	0.2	0.3	0.2
Albuminuria (%) (n = 171,063; women = 80,983)			
Microalbuminuria	14.9	18.4	11.1
Macroalbuminuria	1.8	2.4	1.2
Ischemic heart disease (%)	11.3	14.3	7.8
Cerebral vascular disease (%)	6.5	7.1	5.9
Peripheral vascular disease (%)	2.9	4.2	1.5

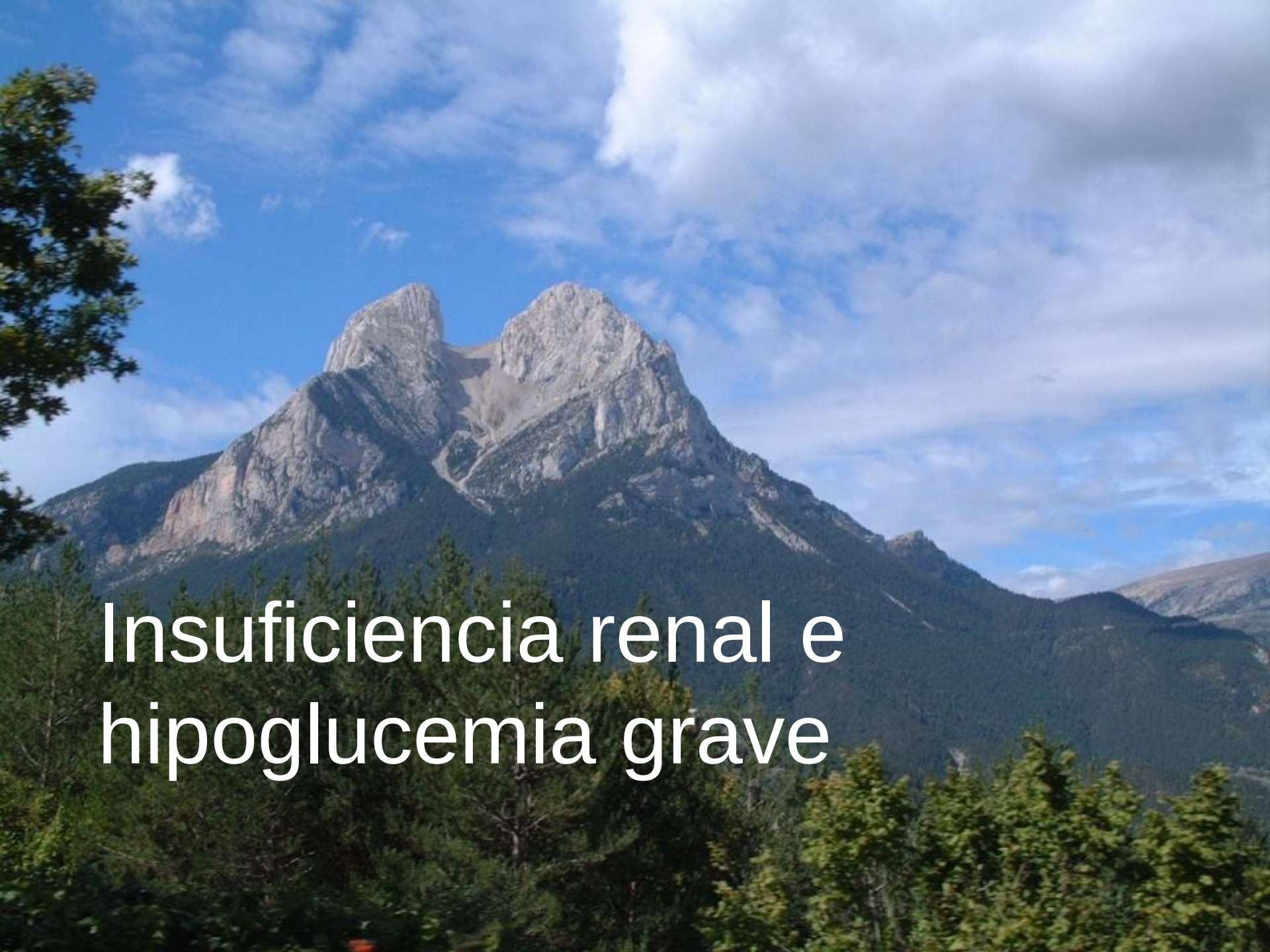
Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, et al. Diabetes Care 2012; 35:774-9

Estudi Econtrol. ICS. Catalunya 2009 n=286.791

Tractament segons la funció renal (MDRD)

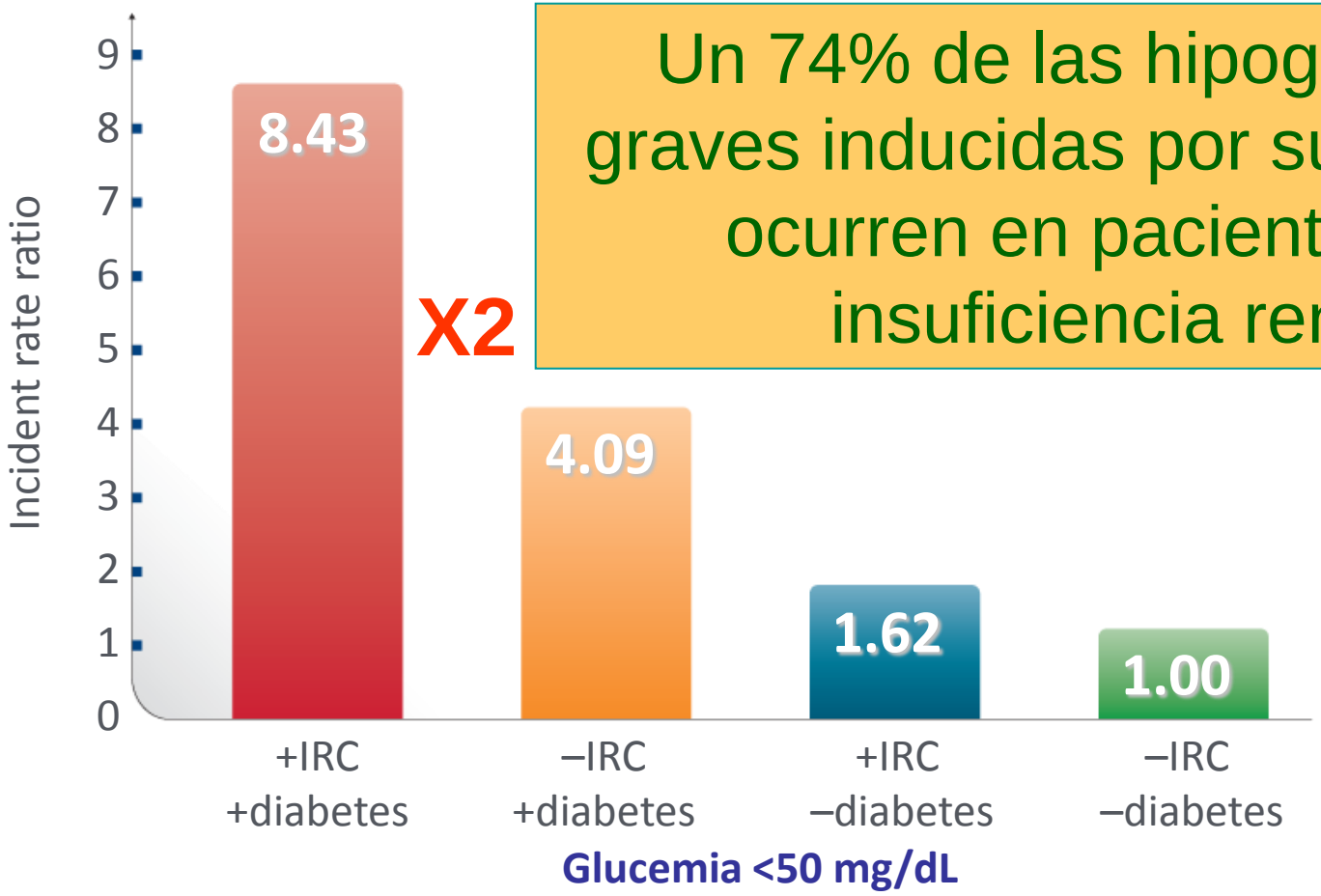


Pacientes con filtrado glomerular (MDRD) calculado: 202.938 (83.853 sin creatinina)



Insuficiencia renal e hipoglucemia grave

La presencia de insuficiencia renal duplica el riesgo de hipoglucemia grave en la DM2[1,2]

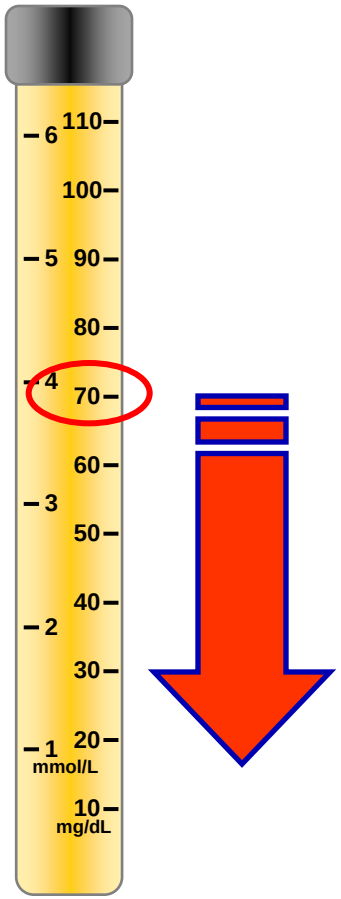


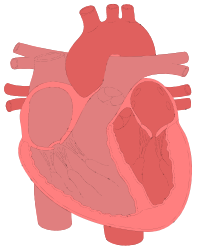
Un 74% de las hipoglucemias graves inducidas por sulfonilureas ocurren en pacientes con insuficiencia renal[3]

1. Davis TIME, *et al. J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2240–47.
2. Moen M, *et al. Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:112–27.
3. Haneda M, Morikawa A. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(2):338–41.

Efectos y complicaciones de la Hipoglucemia grave

Glucemia

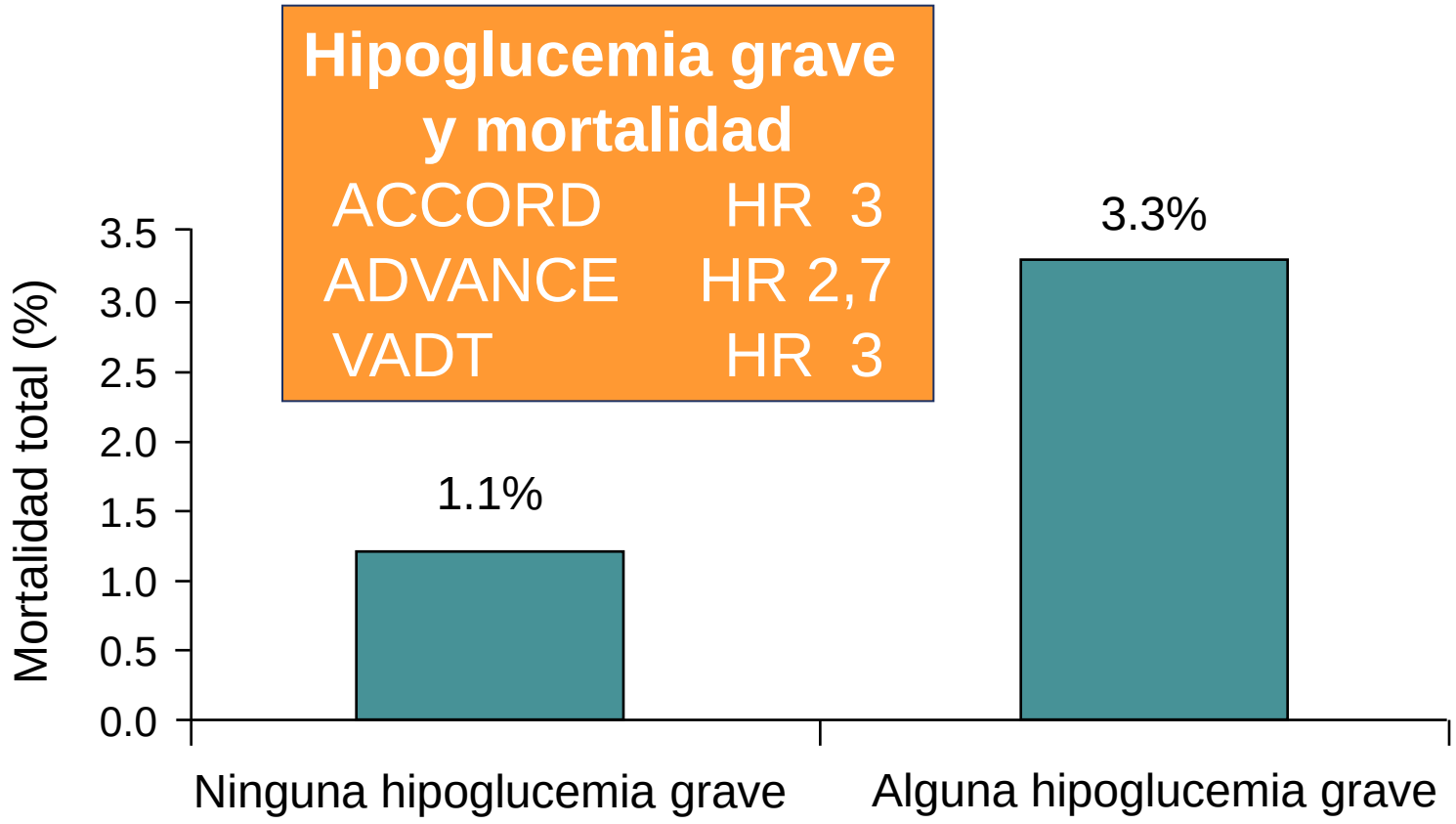




Aumento del riesgo de Arritmia cardiaca[1]	Neuroglucopenia Progresiva[2]
• Prolongación de la repolarización ↑ QTc y QTd • Muerte súbita	• Alteración cognitiva • Trastorno conducta • Convulsiones • Coma • Muerte cerebral

1. Landstedt-Hallin L et al. *J Intern Med*. 1999;246:299–307.
2. Cryer PE. *J Clin Invest*. 2007;117(4):868–70.

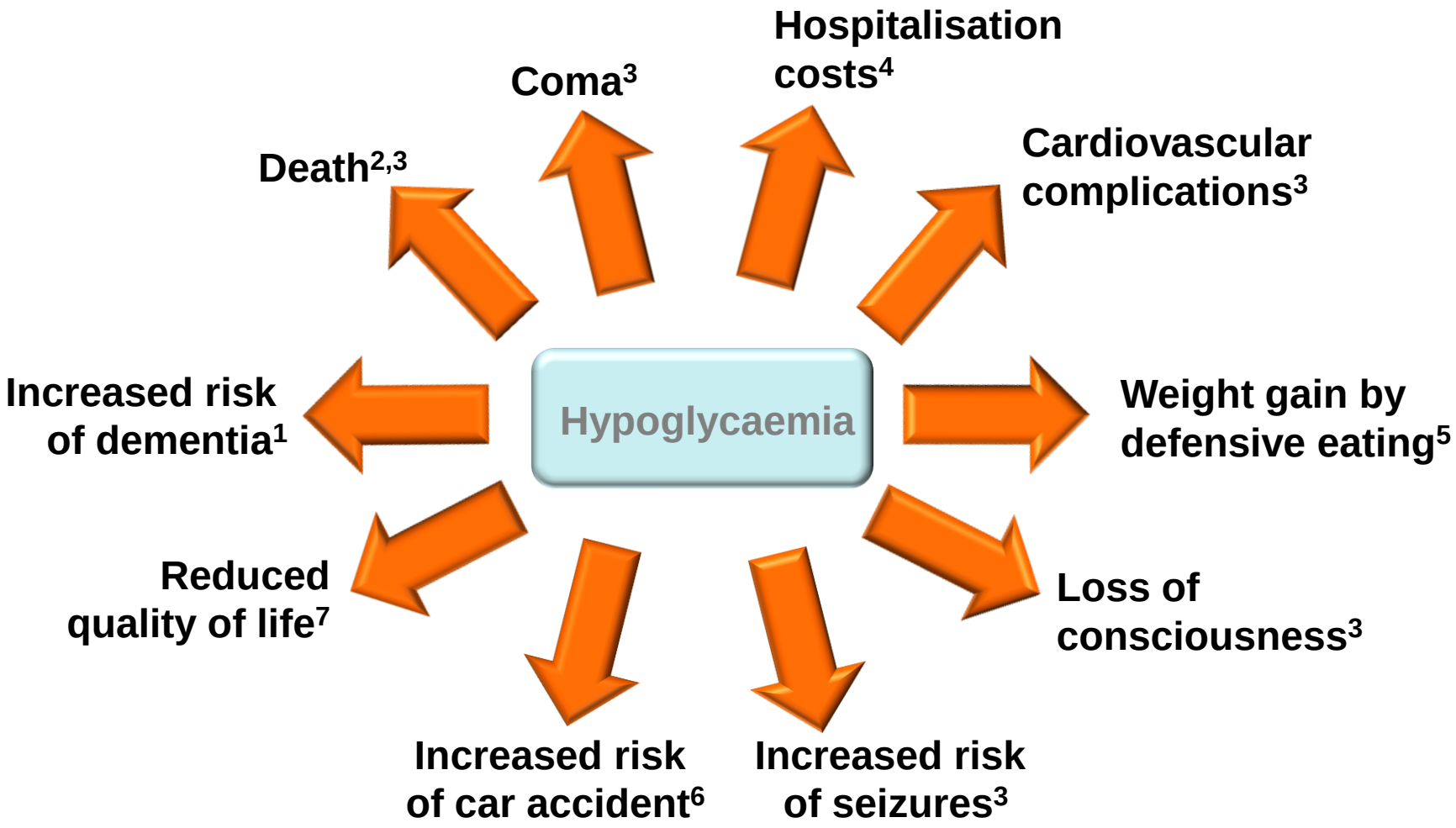
ACCORD: mayor mortalidad en los pacientes que padecieron alguna hipoglucemia grave



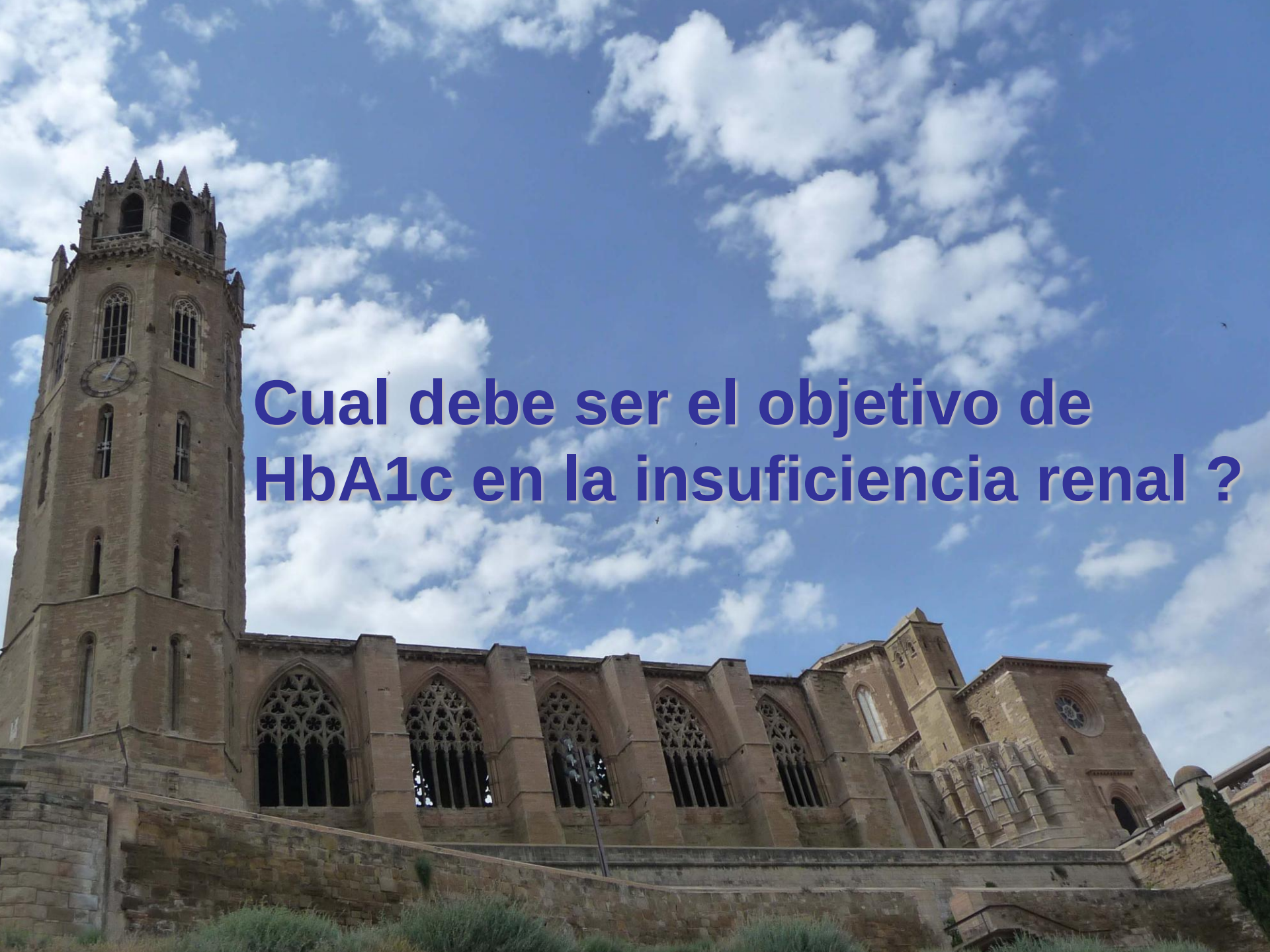
La causa del aumento de mortalidad en la rama intensiva no ha podido ser determinada, pero la hipoglucemia severa se asoció a un aumento de la mortalidad en ambas ramas de tratamiento.

ACCORD. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59

The consequences of hypoglycaemia



[1]Whitmer RA, et al. *JAMA.* 2009; 301: 1565– 72; [2]Bonds DE, et al. *BMJ.* 2010; 340: b4909;
[3]Barnett AH. *Curr Med Res Opin.* 2010; 26: 1333–1342; [4]Jönsson L, et al. *Value Health.* 2006; 9: 193–198;
[5]Foley JE, Jordan J. *Vasc Health Risk Manag.* 2010; 6: 541–548; [6]Begg IS, et al. Can J Diabetes. 2003; 27: 128–140;
[7]McEwan P, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2010; 12: 431–436.

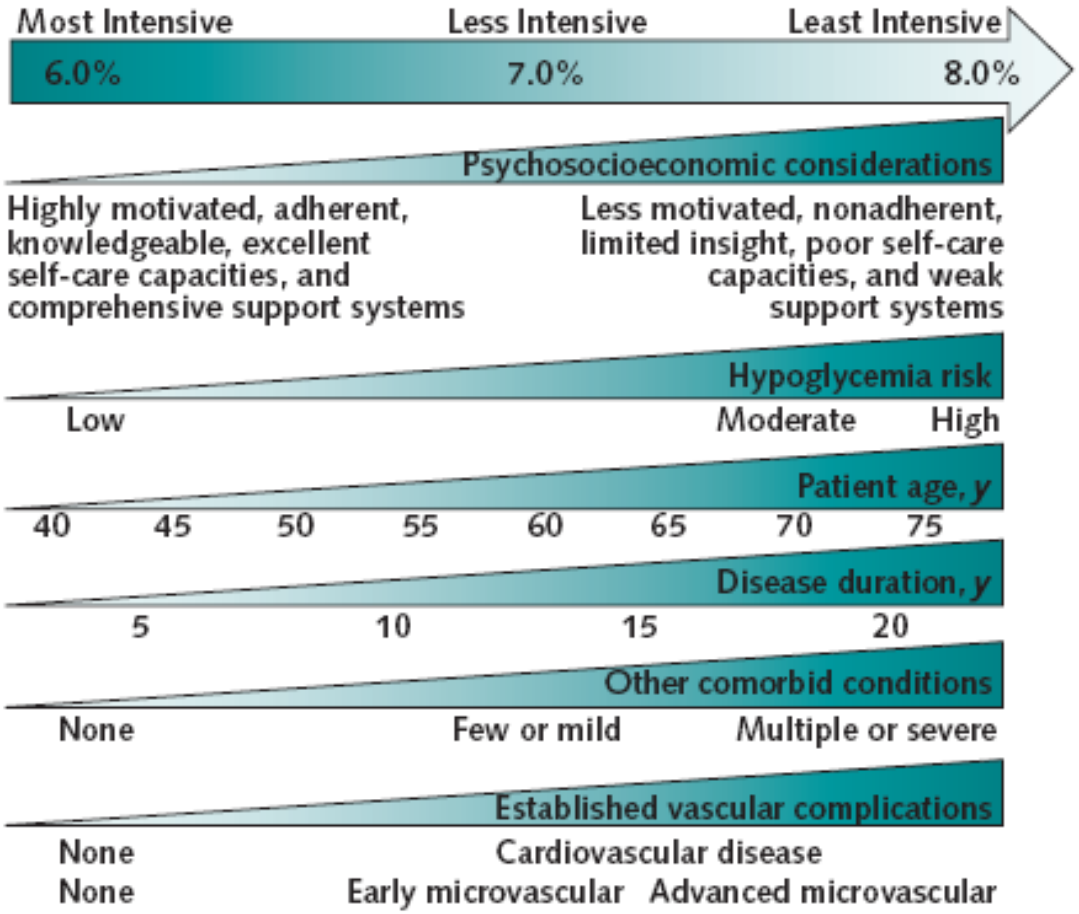


Cual debe ser el objetivo de HbA1c en la insuficiencia renal ?

IDEAS AND OPINIONS | Annals of Internal Medicine

Individualizing Glycemic Targets in Type 2 Diabetes Mellitus: Implications of Recent Clinical Trials

Faramarz Ismail-Beigi, MD, PhD; Etie Moghissi, MD; Margaret Tiktin, NP; Irl B. Hirsch, MD; Silvio E. Inzucchi, MD; and Saul Genuth, MD



Objetivo en pacientes con IRC

Objetivos según edad y presencia de complicaciones

	NoC	Comp
<45 años	6,5	7
45-64 años	6,5	8
65-74 años	7	8
>75 años	8	8

Ismail-Beiji F et al. *Ann Intern Med.* 2011;154(8):554-9.

Glycemic Control and Cardiovascular Events in Diabetic Hemodialysis Patients

Christiane Drechsler, MD, MSc; Vera Krane, MD; Eberhard Ritz, MD; Winfried März, MD; Christoph Wanner, MD

1255 DM2 en diálisis seguidos 5 años

- Los diabéticos en diálisis con HbA1c >8% tienen el doble de riesgo de muerte súbita (HR 2,14)
- Por cada punto de incremento de HbA1c aumenta significativamente la mortalidad total un 8% y la muerte súbita un 18%

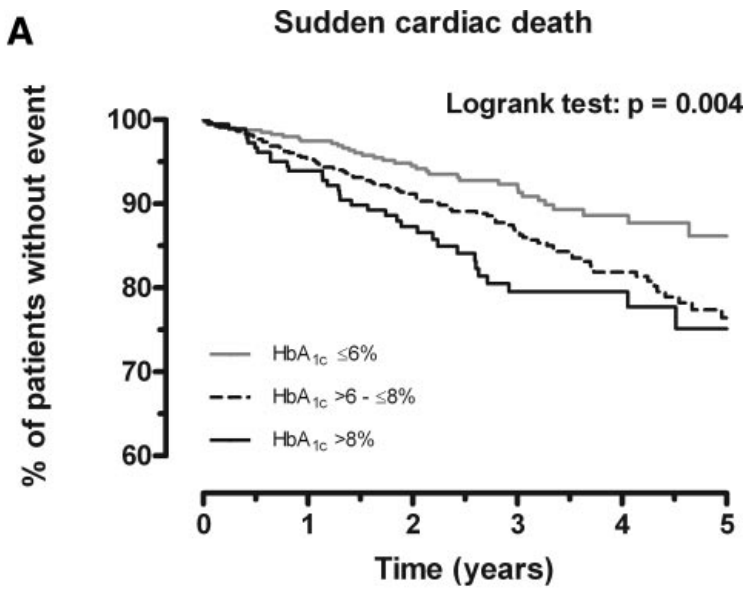


Table 3. Absolute Rates of Sudden Death, MI, Stroke, the Primary End Point, All-Cause Mortality, Heart Failure Death, and Mortality Except for Sudden Death, Plus HRs With 95% CIs per Unit Increase in HbA_{1c} as a Continuous Variable; n=1255

	Sudden Death	MI	Stroke	Primary End Point*	All-Cause Mortality	Heart Failure Death	Mortality Except for Sudden Death
Events	160	200	103	469	617	41	457
Time, person-y	3555	3368	3465	3287	3555	3555	3555
Incidence rate/100 person-y	4.5	5.9	3.0	14.3	17.4	1.2	12.9
HbA_{1c} crude HR (95% CI)	1.18 (1.05–1.32)	0.98 (0.87–1.09)	1.13 (0.98–1.31)	1.08 (1.01–1.16)	1.08 (1.02–1.15)	1.14 (0.91–1.43)	1.05 (0.98–1.13)
HbA_{1c} adjusted HR† (95% CI)	1.21 (1.06–1.38)	0.94 (0.83–1.07)	1.11 (0.93–1.32)	1.09 (1.01–1.18)	1.09 (1.02–1.17)	1.30 (1.00–1.68)	1.04 (0.96–1.13)

Study population n=1255.

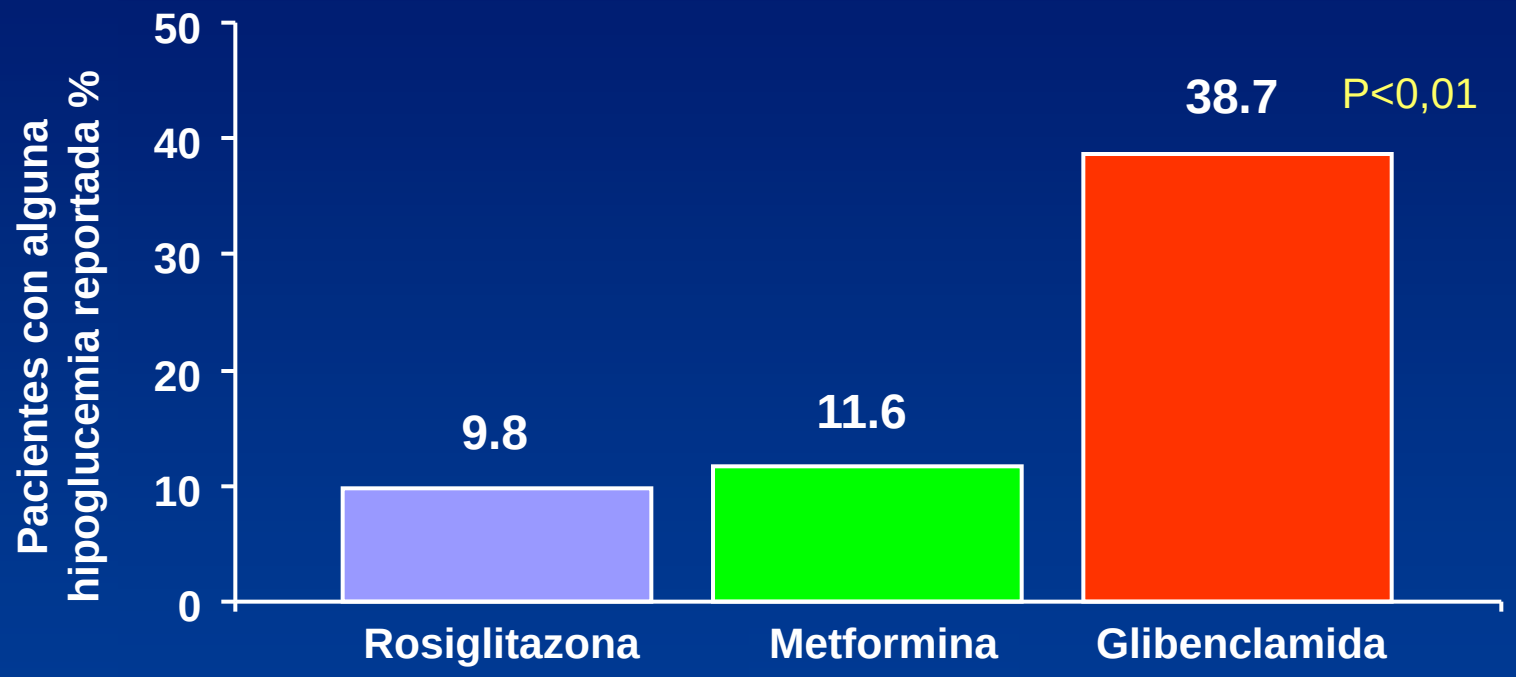
Dreschler C et al. Circulation. 2009; 120;2421-8

Fármacos antidiabéticos en la insuficiencia renal

Sulfonilureas

Hipoglucemias con diferentes fármacos orales: sulfonilurea vs glitazona vs metformina

Estudio ADOPT[1] (pacientes de diagnóstico reciente tratados durante 4 años)



En todos los estudios comparativos se ha observado una mayor frecuencia de hipoglucemias con sulfonilureas que con metformina o glitazonas[2]

ADOPT=A Diabetes Outcome Progression Trial

1. Kahn SE et al. *N Engl J Med.* 2006;355(23):2427–2443.

2. Bolen S et al. *Ann Intern Med.* 2007;147(6):386-399.

Hipoglucemias en el Reino Unido

Estudio observacional UK. 9-12 meses. N=383. 6 centros secundarios
SU vs Insulina <2 años y >5años en DM2 y DM1

No diferencias entre Sulfonilureas y Insulina en DM2 de <2 años de tratamiento:

- Hipoglucemia grave (7% vs 7%)
- Sintomática moderada (39% vs 51%) (ns)
- H. Intersticial (Glucemia< 2,2 mmol/L) (22% vs 20%)

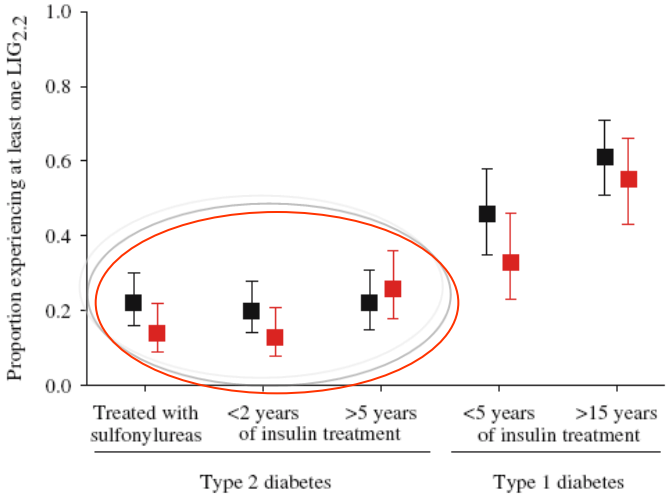


Fig. 3 Proportion experiencing at least one $LIG_{2.2}$ during CGMS monitoring period. *Black*, phase 1; *red*, phase 2. *Vertical bars*, 95% CI

UK Hypoglycaemia Study Group. *Diabetologia*. 2007; 50:1140-7.

Sulfonilureas en la insuficiencia renal crónica

Gliclazida y Glipizida menor riesgo de hipoglucemia

Glibenclamida se oxida en el hígado en 3 metabolitos, uno de los cuales tiene un 15% de su potencia, y se excreta en orina, por lo que el riesgo de hipoglucemia está aumentado en caso de IRC[1]

Glimepirida se metaboliza en hígado en 2 metabolitos, uno de los cuales es débilmente activo y se excreta en orina, por lo que el riesgo de hipoglucemia está aumentado en caso de IRC[2]

Gliclazida y Glipizida se metabolizan en hígado en metabolitos inactivos y son preferibles en pacientes con función renal reducida[3]

1. Lubowsky ND et al. *Am J Kidney Dis*. 2007; 50:865–79
2. KDOQI. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49(Suppl 2): S62–S73
3. Harrower AD. *Clin Pharmacokinet.* 1996; 31:111–9

Estudi Econtrol. ICS. Catalunya 2009 n=286.791

Antidiabètics orals desaconsellats/contraindicats en la insuficiència renal greu (N= 2266, 1%)

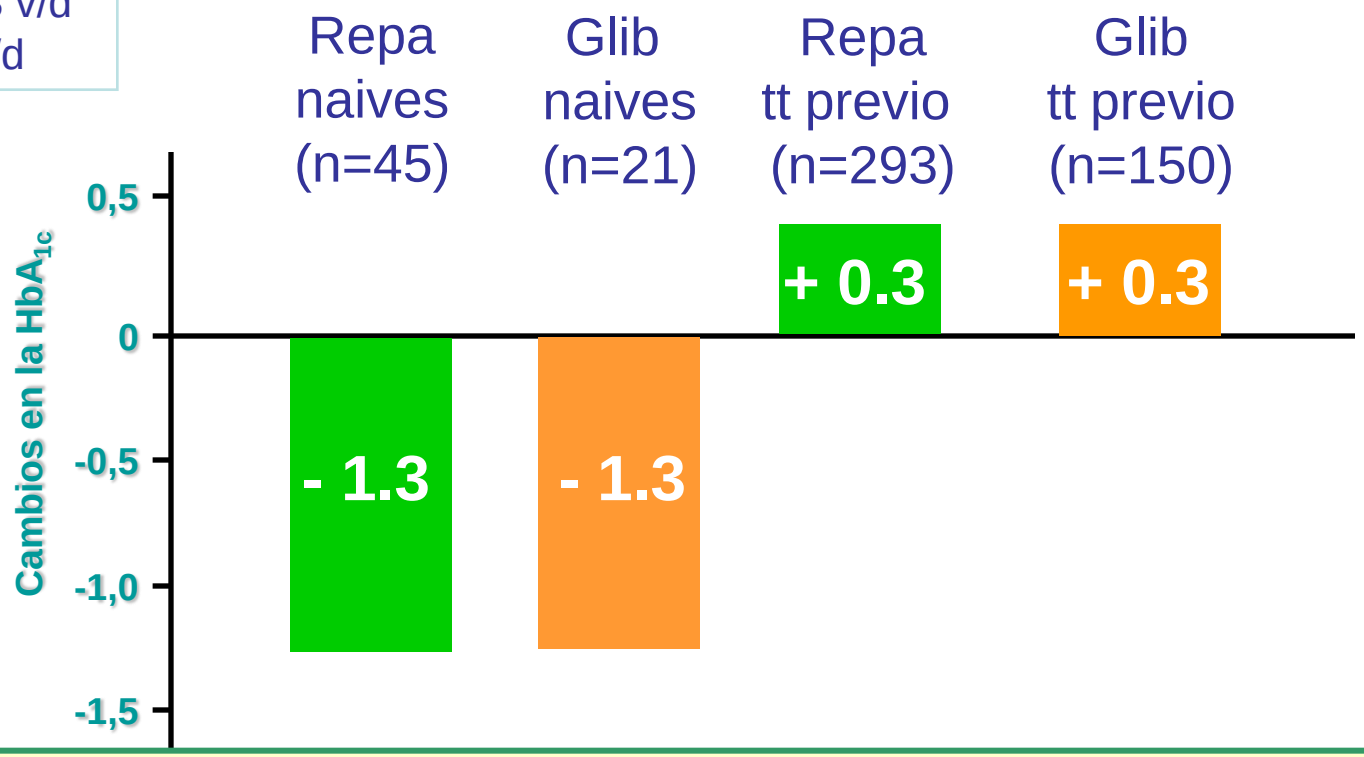
Metformina	**366 (16.2%)**
Sulfonilurees	**292 (12.1%)**
Gliclacida	119 (41%)
Glibenclamida	97 (33%)
Glimepirida	49 (17%)
Glipizida	12 (4%)
Gliquidona*	15 (5%)

*** Ficha técnica Gliquidona (Glurenor®): contraindicado en Ins. renal grave, se requiere control muy riguroso**

Repaglinida

Eficacia comparada Repaglinida vs Glibenclamida

576 pacientes, 1 año
Repa 0,5-4 mg 3 v/d
Glib 2,5-15 mg/d



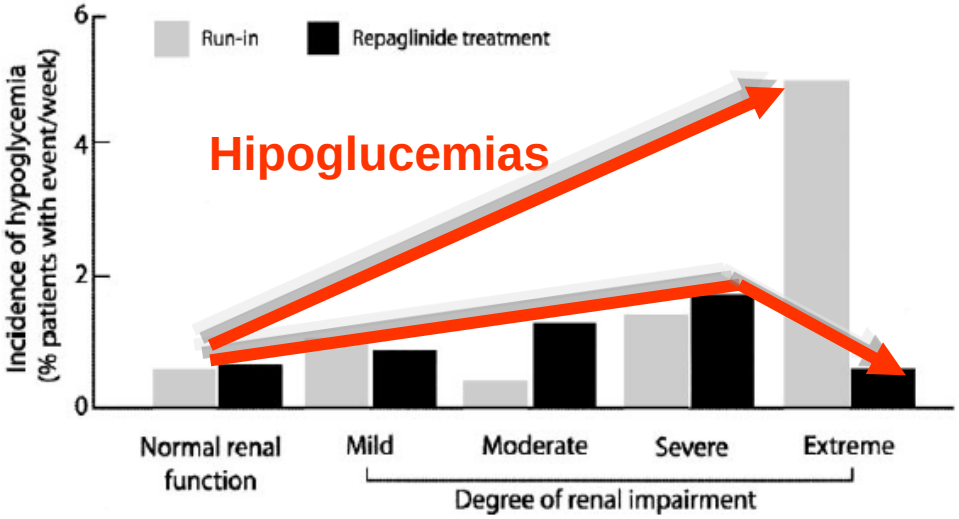
	Repaglinida	Glibenclamida
Hipoglucemias (% pacientes):	19%	15%
↑ peso en “naives”:	+2.5 kg	+3.6 kg

Marbury T et al. Diabetes Res Clin Pract. 1999; 43(3):155-66

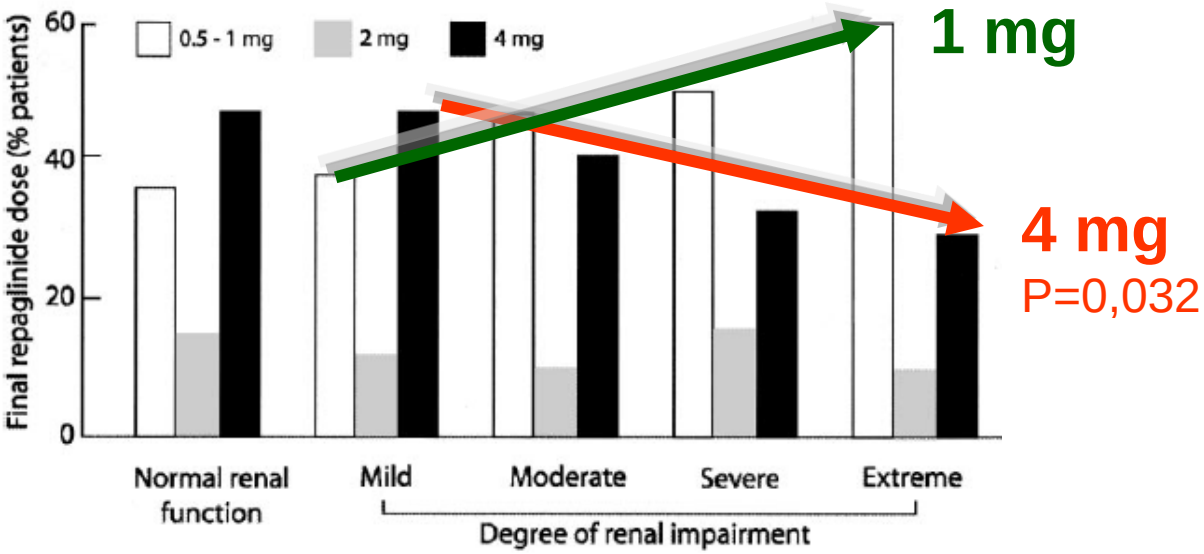
Repaglinida en pacientes con insuficiencia renal

N=281; 4 meses

Necesidad de reducir la dosis conforme empeora la función renal para reducir el riesgo de hipoglucemia



Dosis según función renal



Hasslacher et al. *Diabetes Care.* 2003;26(3):886-91

Metformina

Contraindicaciones de Metformina

Contraindicaciones:

- Creatinina superior 1,5 en hombres y 1,4 en mujeres
- ~~Insuficiencia cardiaca que requi~~ (eliminada en 2006 en EEUU)
- Insuficiencia hepática

Condiciones que requieren precaución:

- Ancianos
- Alcoholismo crónico o consumo agudo de alcohol
- Insuficiencia respiratoria crónica

Otras situaciones: Acidosis metabólica aguda o crónica, fase aguda IAM, sepsis, deshidratación, cirugía, suspender durante las 48 horas siguientes a contraste yodado.

Debate sobre las contraindicaciones de metformina

The phantom of lactic acidosis due to metformin in patients with diabetes

Misbin RI. Diabetes Care. 2004; 27(7):1791-3.

Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence?

Stades AME. J Int Med 2004; 255:179–87.

Metformin and heart failure: innocent until proven guilty

Inzucchi SE. Diabetes Care. 2005; 28(10):2585-7

Contraindications can damage your health- is metformin a case in point?

Holstein A, Diabetologia 2005; 8:2454-9

Metformin's contraindications should be contraindicated

McCormack J CMAJ. 2005; 173(5):502-4.

Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease?

Nye HJ. Nephron Clin Pract. 2011;118(4):c380-3

No hay pruebas de causalidad entre Metformina y la Acidosis láctica

La revisión Cochrane (2002, 2006, 2010)[1] concluye que NO se ha demostrado ninguna relación de metformina con la acidosis láctica ni con los niveles de ácido láctico:
Ningún caso en 70.490 pacientes-año en 307 ensayos clínicos y estudios prospectivos. Incluye 37.360 pacientes-año con IRC.

ACP Journal Club[2]

- No existe ninguna evidencia ***creíble*** *de* que metformina aumente el riesgo de Acidosis láctica.
- Las contraindicaciones restrictivas pueden negar los beneficios de un fármaco excelente a muchas personas.

1. Salpeter S. Cochrane Database Syst Rev 2010; 4:CD002967
2. Segal RJ. ACPJC 2002: 137: 3-088 htm

Casos de acidosis láctica en estudios observacionales en pacientes con alguna contraindicación a Metformina

Estudio		Nº pacientes Metformina	Duración	pacientes con contraindicación	Casos de acidosis láctica
Sulkin	1997	89	3 meses	54%	0
Holstein	1999	308	3,5 años	73%	0
Emslie-Smith	2000	1.847	2,5 años	24,5%	1*
Calabrese	2002	204	6 meses	44%	0
Eurich	2003	1.160	5 años	100% Ins. cardiaca	0
Massoudi	2005	1.861	3 años	100% Ins. cardiaca	0
Cryer	2005	7.227	1 año	**100% (creat >1,4 o 1,5)**	0

* 1 paciente con Infarto de miocardio + insuficiencia renal aguda

Mata Cases M. *Aten Primaria.* 2008;40:147-53

Metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: reconsideration of traditional contraindications

Rita Rachmani, Inna Slavachevski, Zohar Levi, Bat-Sheva Zadok, Yoav Kedar, Mordchai Ravid*

N = 393 (edad media 65 a), seguidos 4 años, ECA, análisis por ITT.
Al menos 2 contraindicaciones: creatinina 1,3-2,2 mg/dl +
Cardiopatía isquémica (266) o Insuficiencia Cardiaca (94) o EPOC (91)

Table 5
Cardiovascular end points and mortality in the patients who stopped metformin and those who continued metformin

	Metformin stopped No. (%)	Metformin continued No. (%)	*P*-value
Myocardial infarction	53 (27)	51 (26)	NS
All CVD events	108 (55)	102 (55)	NS
Cardiovascular mortality	52 (26)	50 (26)	NS
Total mortality	64 (34)	62 (32)	NS

No hubo ningún caso de acidosis láctica ni aumentaron los niveles de ácido láctico. No diferencias en ECV, ni mortalidad CV o total.

Conclusión: Metformina NO debería suspenderse en los pacientes que desarrollan una o más contraindicaciones, al menos hasta valores de creatinina de 2,2 mg/dl.

Rachmani R. Eur J Intern Med, 2002; 13:428-33

Metformin:
the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease?

Metformin is likely to be tolerated at eGFRs of <30 ml/min/1.73 m ^{2}, particularly in patients with stable CKD with no other significant hepatic or respiratory failure.

Physicians should weigh this evidence carefully before deciding to withdraw metformin therapy in their patients with stable chronic kidney disease.

…reducing metformin doses in renal impairment was safe and sufficient to preclude accumulation, but careful monitoring might even allow metformin to be administered three times weekly post-dialysis in patients with end-stage renal disease.

Nye HJ. *Nephron Clin Pract.* 2011;118(4):c380-3

Oxford Kidney Unit, The Churchill Hospital. Oxford (UK)

Conclusión:
Es hora de cambiar la lista de contraindicaciones de Metformina

Contraindicaciones:

Filtrado glomerular (MDRD) < 30 ml/min

NHS
National Institute for Health and Clinical Excellence

- Review metformin dose if serum creatinine > 130 µmol/litre or estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 45 ml/minute/1.73-m^2.
- Stop metformin if serum creatinine > 150 µmol/litre or the eGFR < 30 ml/minute/1.73-m^2.

NICE. CGG 66.28 may 2008

Suspensión temporal:

Estudios radiológicos con contraste yodado (mismo día y dos días después)

Cirugía mayor (desde 48 horas antes, hasta reanudación de la ingesta)

En situaciones agudas: diarrea, deshidratación, IAM, EAP, infecciones con riesgo de sepsis (neumonía, pielonefritis)

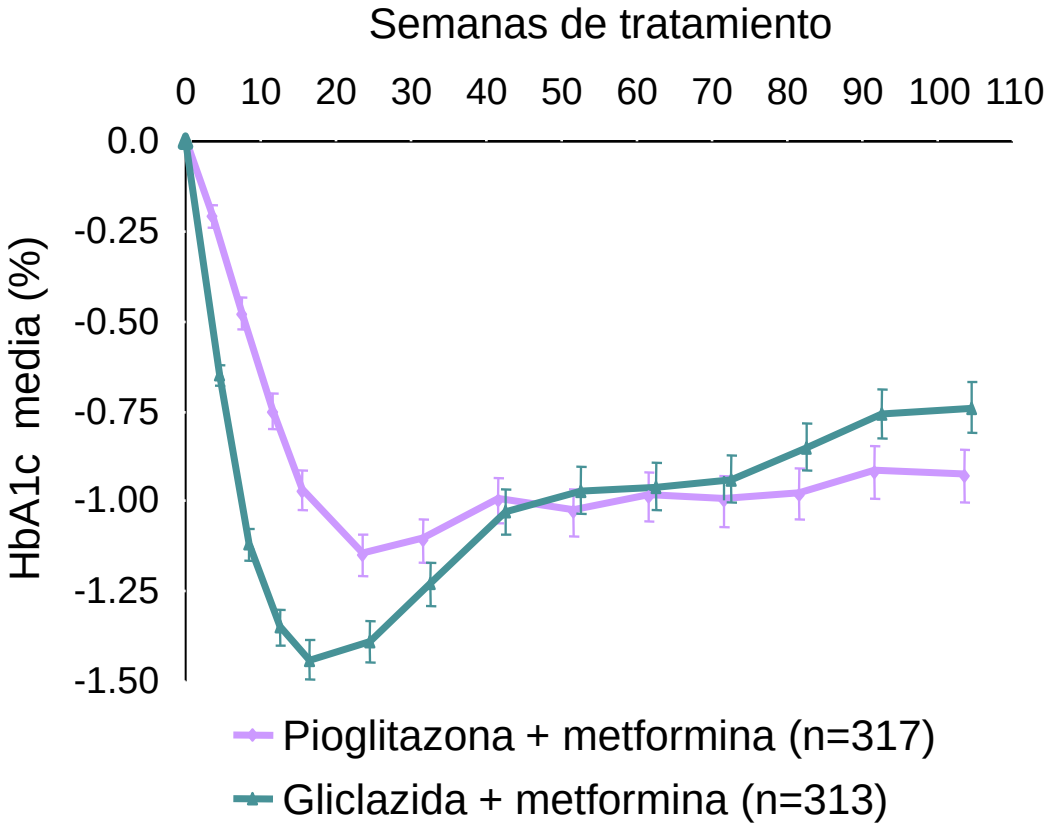
Use of Metformin in the Setting of Mild-to-Moderate Renal Insufficiency

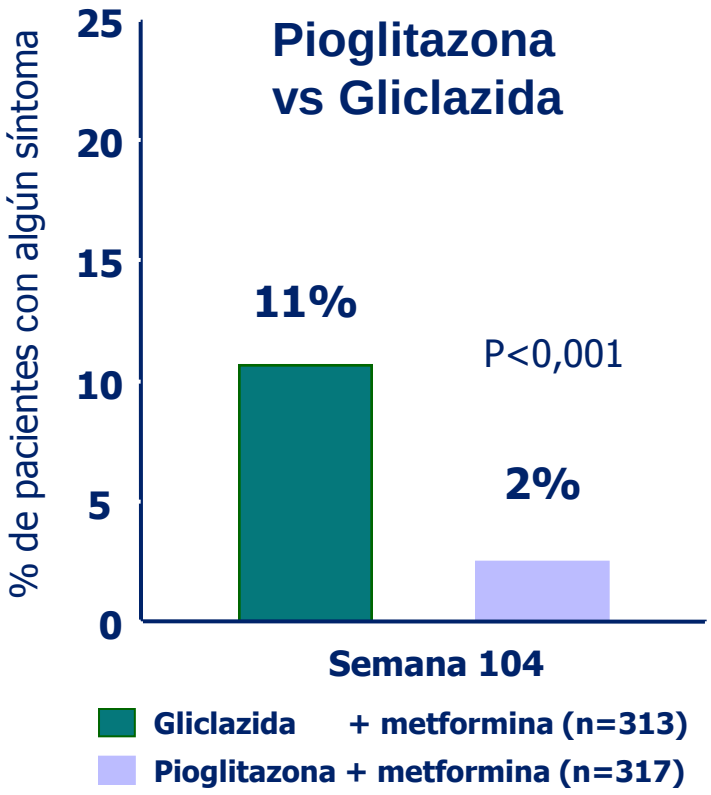
eGFR level (mL/min per 1.73 m^2)	Action
≥ 60	No renal contraindication to metformin Monitor renal function annually
45–59	Continue use Increase monitoring of renal function (every 3–6 months)
30–44	Prescribe metformin with caution Use lower dose (e.g., 50%, or half-maximal dose) Closely monitor renal function (every 3 months) Do not start new patients on metformin
< 30	Stop metformin

Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Diabetes Care. 2011; 34 (6): 1431-1437

Pioglitazona

Eficacia y riesgo de hipoglucemia de Pioglitazona (hasta 45 mg/día) en comparación con Gliclazida (hasta 160 mg/12 horas), ambas añadidas a metformina durante 2 años





Matthews *et al. Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21:167-74

Pioglitazona y ECV: estudio PROactive

(PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macrovascular eVEnts)

N= 5238 DM2 con ECV (Prev Secundaria), 3 años

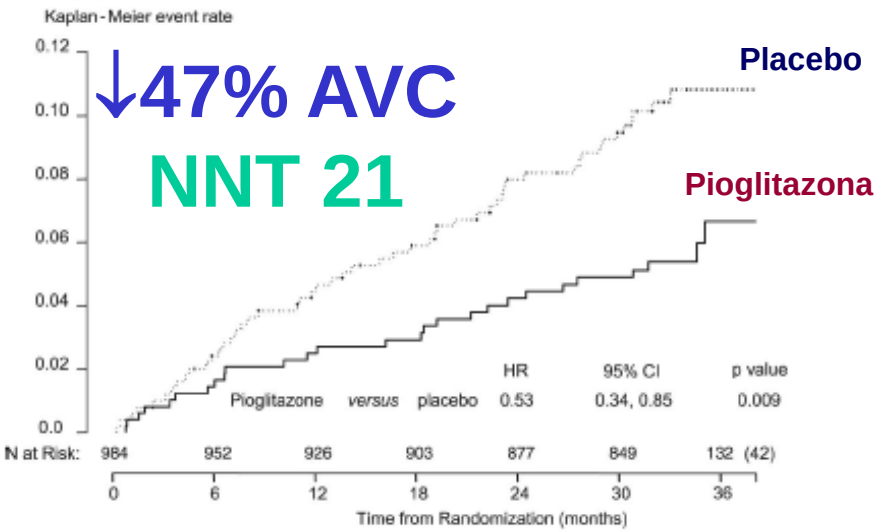
La adición de Pio 45 mg (vs placebo) redujo:

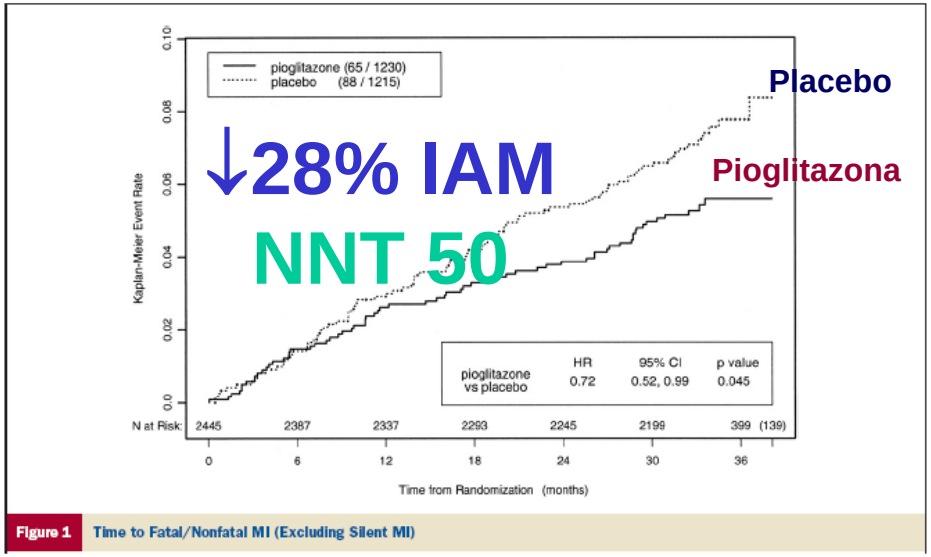
10% Cualquier evento CV (p=0.095)

16% IAM+AVC+Muerte (p=0.027)

NNT 48

Análisis de subgrupos: pacientes con IAM o AVC





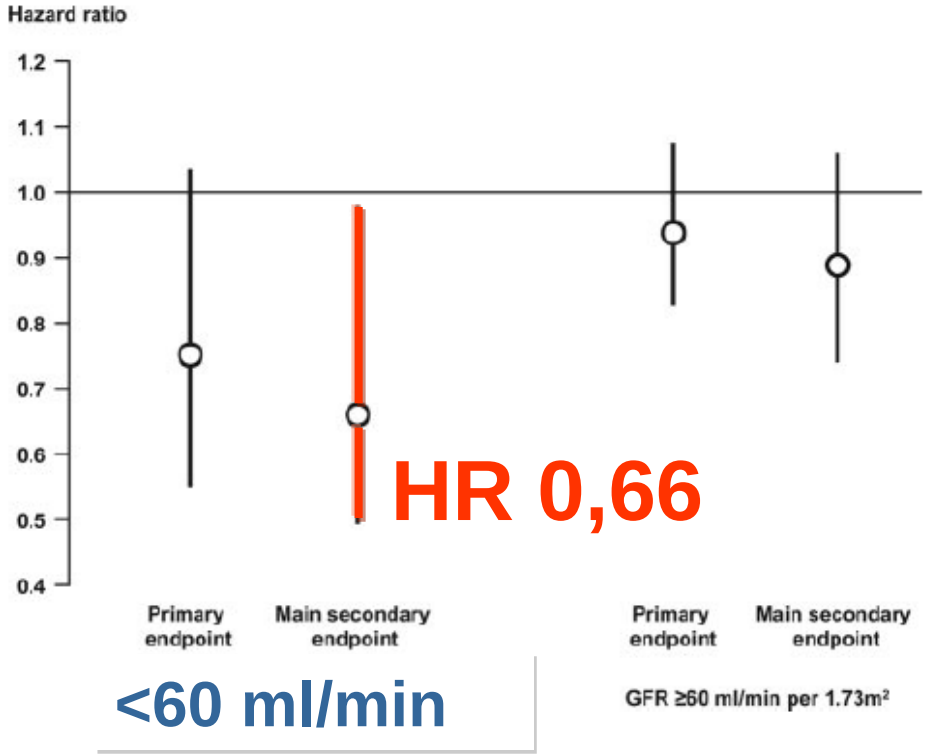
Dormandy JA et al. Lancet 2005;366:1279-89; Wilcox R, et al. Stroke 2007; Erdmann E, et al. JACC 2007

Estudio PROACTIVE (Pioglitazona vs placebo)

N= 5238 DM2 con ECV (Prev Secundaria), 3 años

Análisis de subgrupos: Pacientes con IRC

Los pacientes con IRC tratados con Pioglitazona tuvieron una reducción significativa del 33% en el endpoint secundario principal (IAM+AVC+Muerte) independiente de la severidad del fallo renal



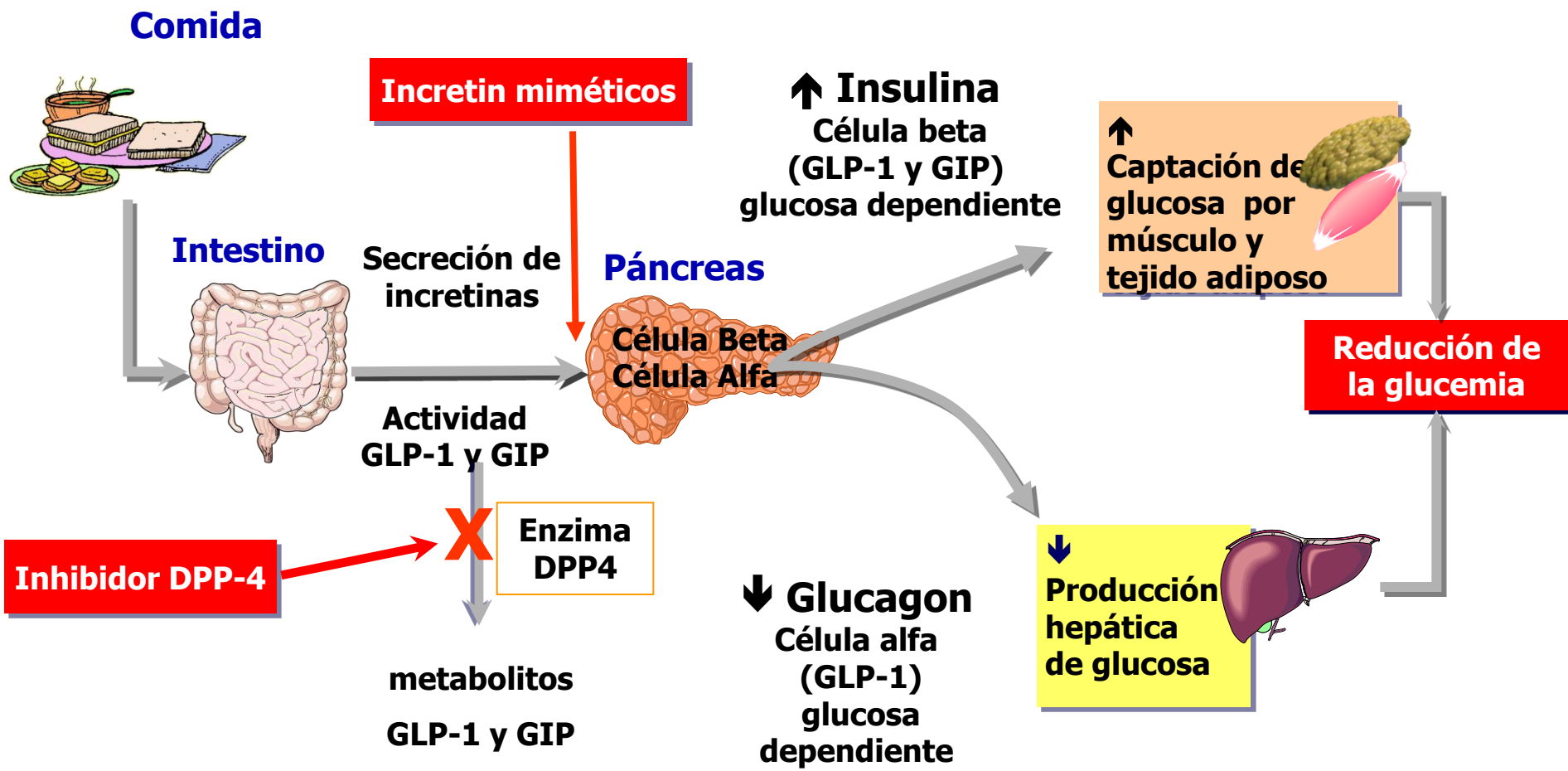
n= 5.238
597 (11,6%) IRC
3 años

Schneider CA, et al. J Am Soc Nephrol. 2008;19(1):182-7.

Fármacos con efecto incretínico

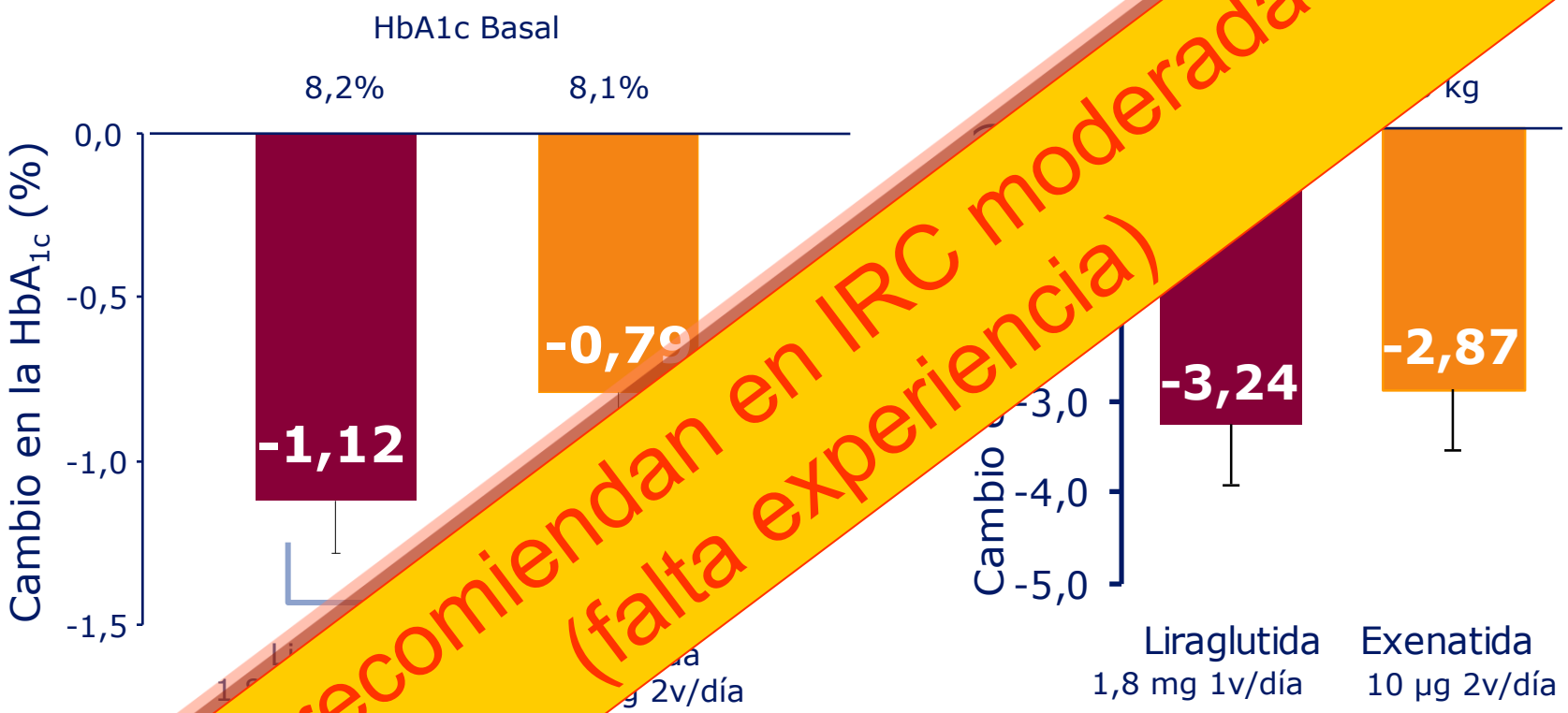
Mecanismo de acción de los fármacos con efecto incretina

El GLP-1 está disminuido en la DM2
El GIP no está disminuido pero es menos eficaz en la DM2



GLP-: Glucagon like-peptide
GIP: Glucose-dependent insulinotropic polypeptide
DPP4: Dipeptidil Peptidasa 4

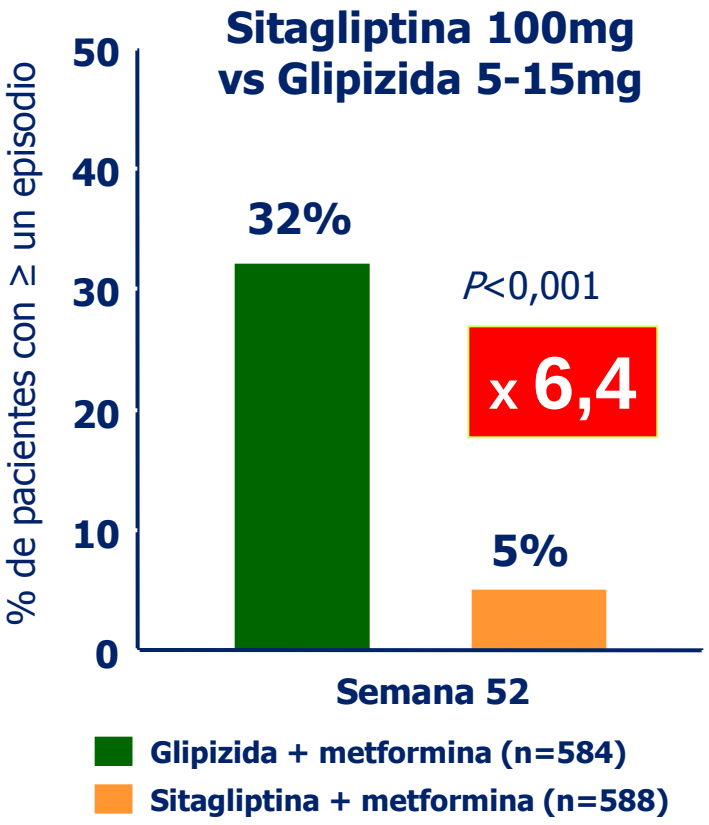
Comparación directa entre Liraglutida y Exenatida
Cambios en la HbA1c y el peso a las 26 se[illegible]s

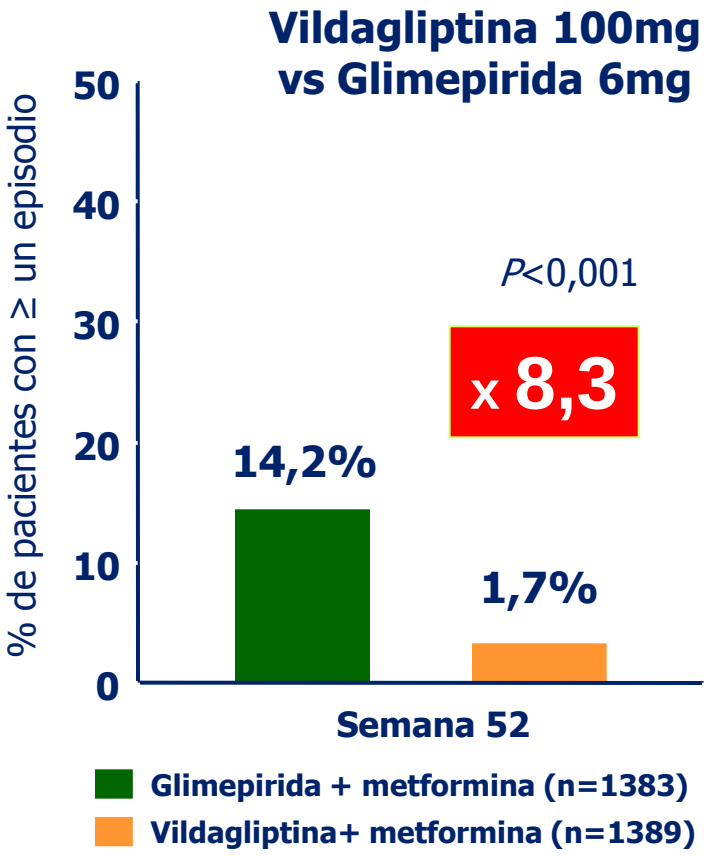


No se recomiendan en IRC moderada-grave (falta experiencia)

Buse J e[illegible] *et* 2009;374:39–47 (LEAD-6)

Riesgo de Hipoglucemia
Inhibidores de DPP-4 vs Sulfonilureas
(añadidos a metformina)



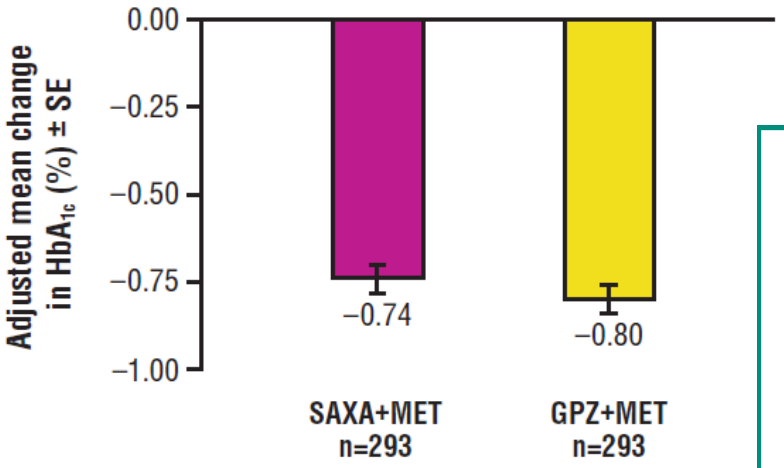


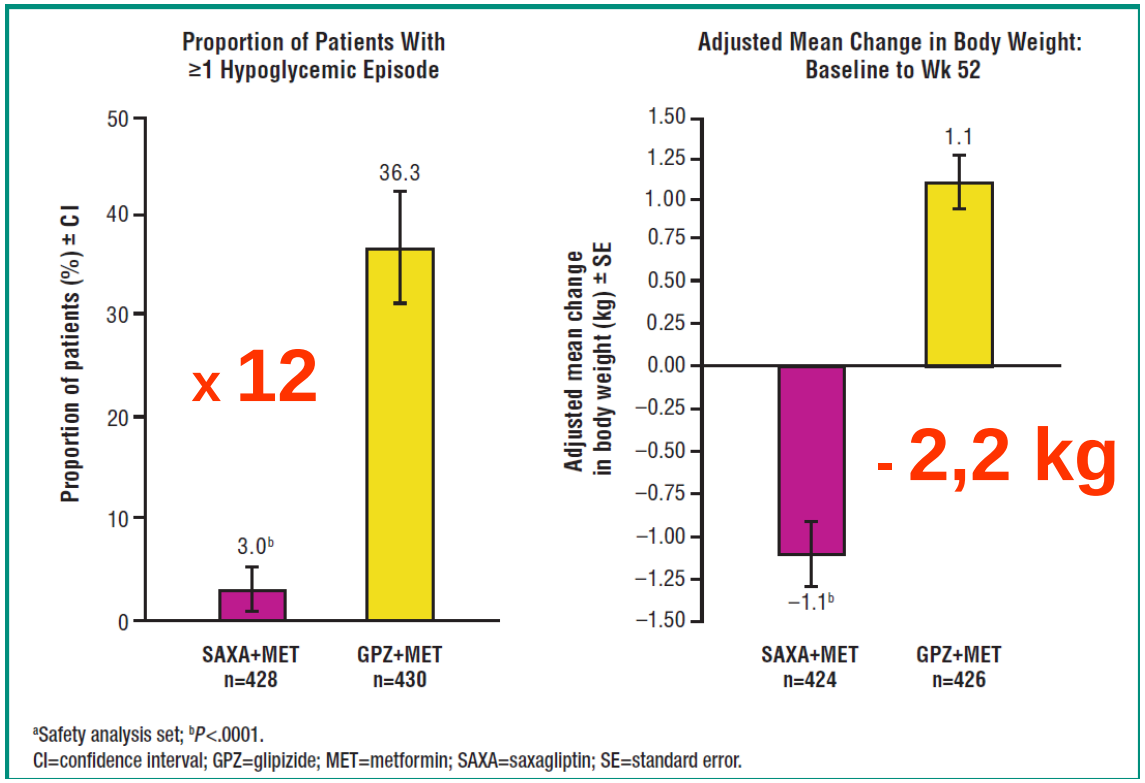
Análisis por protocolo
Nauck et al. Diabetes Obes Metab. 2007;9:194–205

Análisis por protocolo.
Ferrannini E at al. Diabetes Obes Metab. 2009; 11:157-66

Saxagliptina comparada con Glipizida en pacientes tratados con metformina

Estudio de 52 semanas de duración. Diferencias respecto a placebo

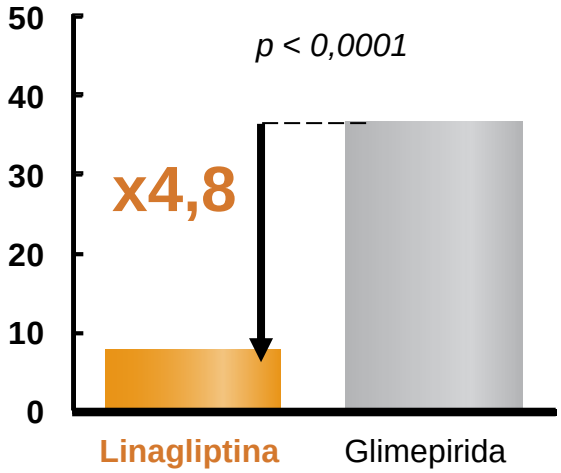




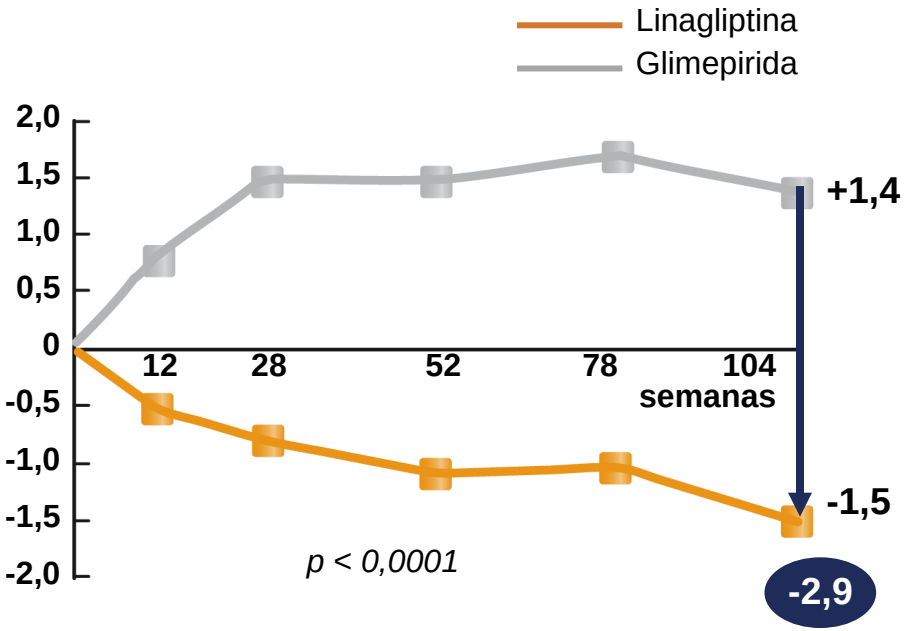
Göke B et al. Int J Clin Pract. 2010; 64(12):1619-31.

Menor incremento de peso e incidencia de hipoglucemia con linagliptina en comparación con glimepirida

Incidencia de hipoglucemia[1]
Porcentaje de pacientes – Grupo tratado[2]



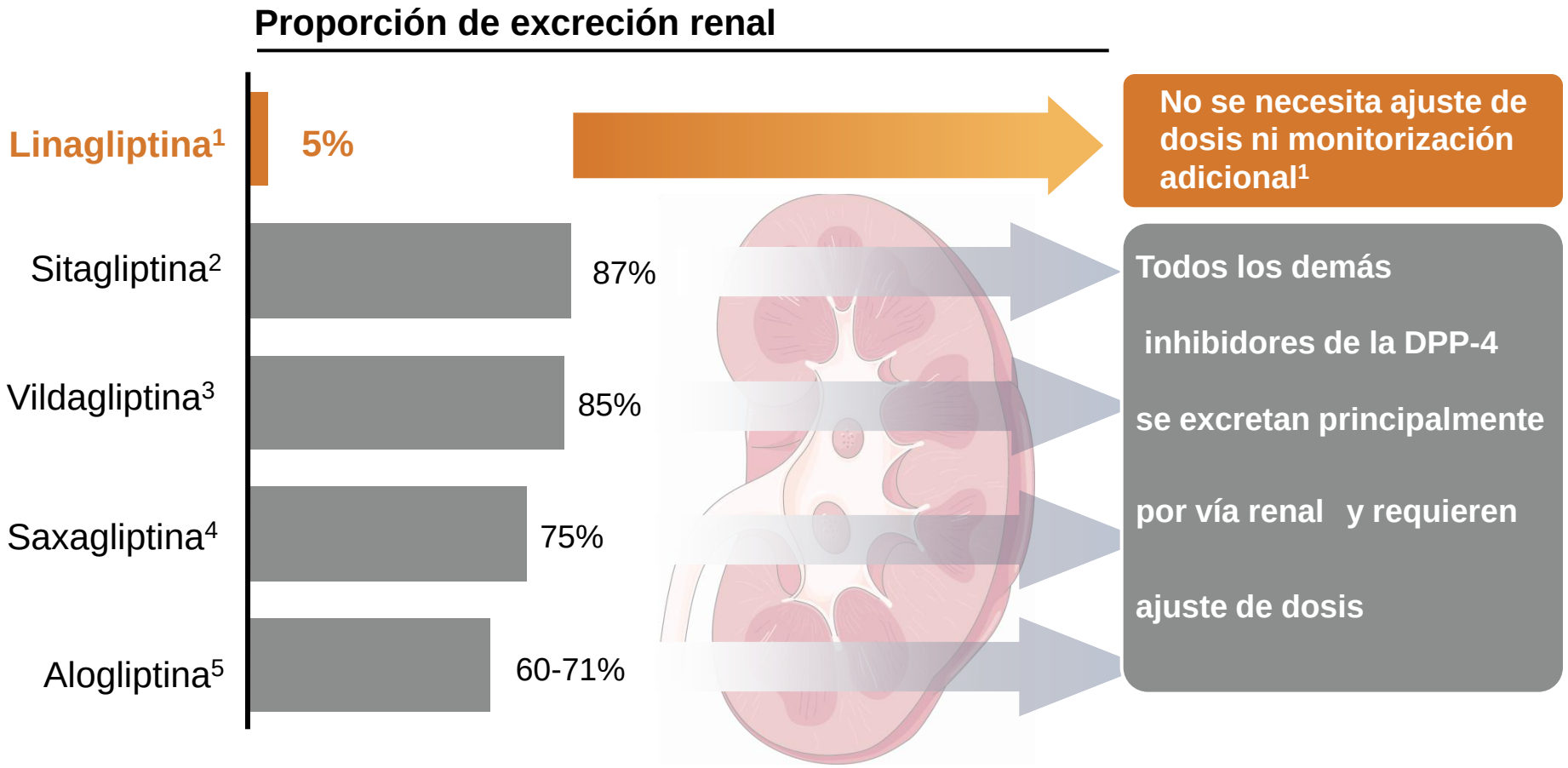
Medias ajustadas[3] para el cambio del peso corporal desde el inicio ± SE
kg – Grupo de análisis completo (OC)



1. Episodio hipoglucémico definido por una glucemia ≤ 70 mg/dl. **2.** Grupo tratado: linagliptina n = 776, glimepirida n = 775. **3.** El modelo incluye el HbA_{1c} inicial, el peso inicial, el n.º anterior de OADs, tratamiento, semana repetida dentro de los pacientes y semana por interacción de tratamiento.

Gallwitz B, et al. Linagliptin has similar efficacy to glimepiride but improved cardiovascular safery over 2 years in patients with type 2 diabetes inadequately controllen on Metformin. The ADA 71st scientific sessions,24-28 Junio 2011, San Diego; CA, USA. Póster no. 30-LB.

Linagliptina se excreta principalmente por la bilis y el intestino y por tanto no requiere ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal



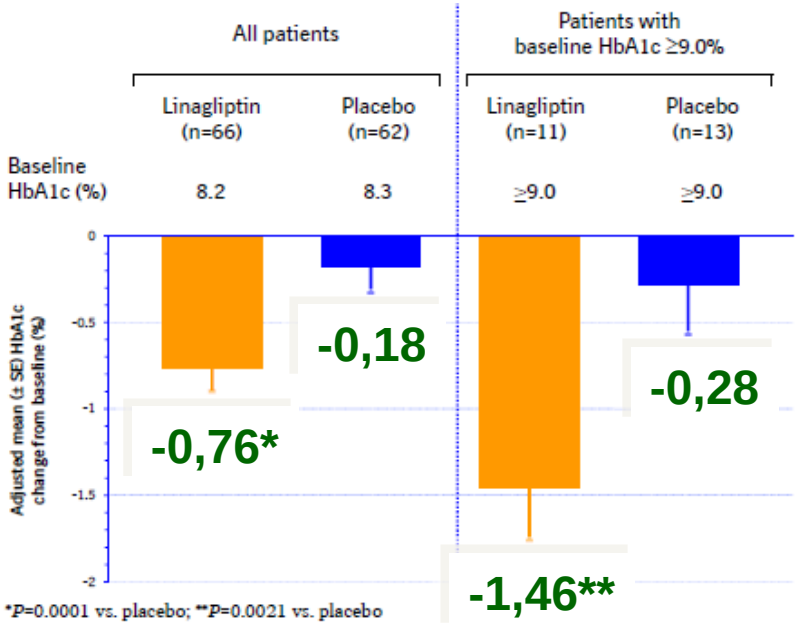
* De los inhibidores de DPP-4 aprobados actualmente a nivel mundial.
Datos de múltiples estudios; incluye metabolitos y fármacos sin alterar: excreción tras administrar una sola dosis del fármaco marcado [14C].

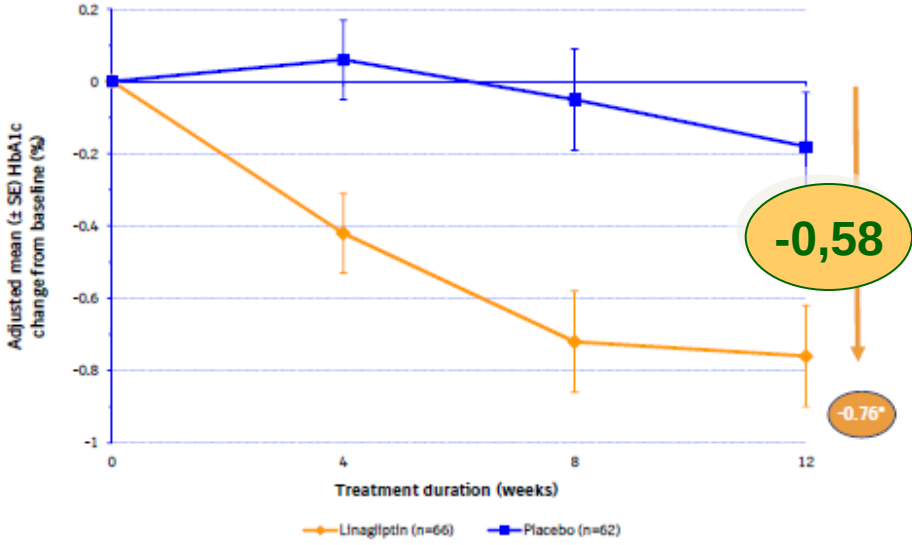
1. Ficha Técnica de EE.UU. de linagliptina. **2.** Vincent SH, Reed JR, Bergman AJ, Elmore CS, Zhu B, Xu S, et al. Metabolism and excretion of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor [14C]sitagliptin in humans. Drug Metab Dispos 2007;35(4):533-8. **3.** He H, Tran P, Yin H, Smith H, Flood D, Kramp R, et al. Disposition of vildagliptin, a novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, in rats and dogs. Drug Metab Dispos 2009;37(3):545-54. **4.** Ficha Técnica de EE.UU. de la saxagliptina. **5.** Christopher R, Covington P, Davenport M, Fleck P, Mekki QA, Wann ER, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of single increasing doses of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in healthy male subjects. Clin Ther 2008;30(3):513-27.

Safety and Efficacy of Linagliptin in Type 2 Diabetes Patients With Severe Renal Impairment

Lance Sloan[1], Jennifer Newman[2], Christophe Sauce[3], Maximilian von Eynatten[4], Sanjay Patel[5], Hans-Juergen Woerle[4]

[1]Texas Institute for Kidney and Endocrine Disorders, Lufkin, Texas, US; [2]Boehringer Ingelheim, Ridgefield, Connecticut, US; [3]Boehringer Ingelheim, Reims, France; [4]Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany; [5]Boehringer Ingelheim, Bracknell, UK





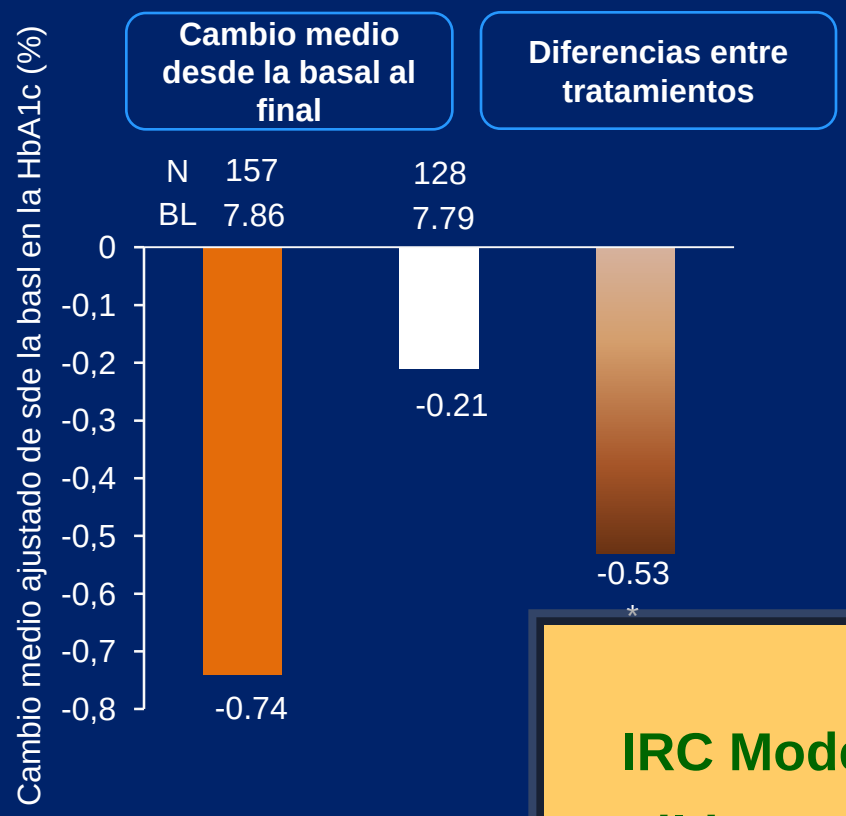
* Treatment difference: -0.59 (95% confidence interval, -0.88; -0.29) vs. placebo, *P*=0.0001

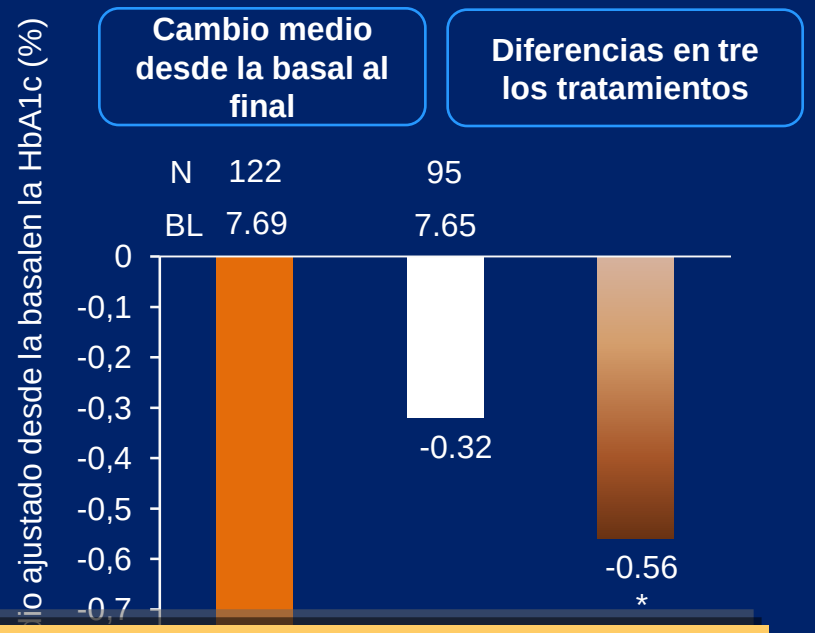
80% tratados con insulina (sola o combinada)
18% tratados con SU (sola o combinada)
1,5% otros ADOs

	Treatment group	
	Linagliptin (n=68)	Placebo (n=65)
Hypoglycemia by intensity[†], *% of patients with hypoglycemia*		
Any asymptomatic	75.8	70.6
Any symptomatic, glucose ≥54 and ≤70 mg/dL	30.3	35.3
Any symptomatic, glucose <54 mg/dL	21.2	35.3
Severe[‡]	3.0	0.0

Sloan L. The ADA 71st scientific sessions,24-28 Junio 2011, San Diego; CA, USA . Poster.

Vildagliptina en pacientes con DM2 e IR moderada o severa





Hipoglucemias n (%)

IRC Moderada		IRC Severa	
Vilda	Placebo	Vilda	Placebo
28 (17,2)	15 (11,6)	19 (15,3)	12 (12,4)

* p<0.0001 vs. placebo; BL=Baseline

Full analysis set
Source: PT-Table 14.2-1.1b

Lukashevich V, et al. Diabetes, Obesity and Metabolism 2011; 13: 947-954.

Inhibidores DPP-4

Precauciones de uso en la insuficiencia renal

- Condiciones de autorización en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave:
  - Linagliptina (no requiere ajuste de dosis)
  - Saxagliptina (2,5 mg/día)
  - Vildagliptina (50 mg/día)
  - Sitagliptina (50 –moderada- y 25 –severa- mg/día)
- No se precisa ajuste de dosis en función de la edad

MENSAJES PARA LLEVAR A CASA

1. La prevalencia de IRC en la DM2 es superior al 20% y en ancianos de hasta un 50%. La IRC aumenta el riesgo de hipoglucemia

2. Un objetivo de HbA1c <8% es adecuado en pacientes con IRC

3. No prescribir Sulfonilureas y Metformina si FG<30

4. Repaglinida y Pioglitazona autorizadas en IRC moderada-grave

5. Los I-DPP4 pueden utilizarse en IRC ajustando la dosis (saxagliptina, sitagliptina y vildagliptina) o sin ajuste de dosis (linagliptina)

6. Análogos de GLP-1 no recomendados en insuficiencia renal moderada-grave por falta de experiencia.

Moltes gràcies