

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان



Management of Hyperglycemia in CKD

**Dr. Shahrzad Sharzad
Professor of Nephrology
Isfahan University of Medical Sciences**

Objects

- **Mechanism of Hyperglycemia effects**
- **Glycemia-Related Issues in CRF**
- **Adequate Glycemic Control in Diabetic Patients on Chronic Dialysis**
- **Case presentations**

REVIEWS

Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus

Abd A. Tahrani^{1,2}, Anthony H. Barnett^{1,2} and Clifford J. Bailey⁵

Abstract | Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a global epidemic that poses a major challenge to health-care systems. Improving metabolic control to approach normal glycaemia (where practical) greatly benefits long-term prognoses and justifies early, effective, sustained and safety-conscious intervention. Improvements in the understanding of the complex pathogenesis of T2DM have underpinned the development of glucose-lowering therapies with complementary mechanisms of action, which have expanded treatment options and facilitated individualized management strategies. Over the past decade, several new classes of glucose-lowering agents have been licensed, including glucagon-like peptide 1 receptor (GLP-1R) agonists, dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors and sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors. These agents can be used individually or in combination with well-established treatments such as biguanides, sulfonylureas and thiazolidinediones. Although novel agents have potential advantages including low risk of hypoglycaemia and help with weight control, long-term safety has yet to be established. In this Review, we assess the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety profiles, including cardiovascular safety, of currently available therapies for management of hyperglycaemia in patients with T2DM within the context of disease pathogenesis and natural history. In addition, we briefly describe treatment algorithms for patients with T2DM and lessons from present therapies to inform the development of future therapies.

Hyperglycemia

- **Causing:**

- ▶ **Oxidative & nitrosative stress**
- ▶ **Activation of inflammatory pathways**
- ▶ **Endothelial dysfunction**
- ▶ **Precipitating microvascular complications & contributing to macrovascular disease, which are major causes of morbidity & mortality.**

Hyperglycemia

- **The results of several RCTs have demonstrated the short-term & long-term benefits of improving glycaemic control in delaying the onset & reducing the severity of diabetes-related outcomes, particularly retinopathy, nephropathy, neuropathy & CVD, & also mortality.**
- **Attaining normal (or nearly normal) levels of blood glucose (where practical) is a major aim of T2DM treatment.**

Glycemia-Related Issues in CRF

- **↑** Hepatic gluconeogenesis
- **↓** Renal gluconeogenesis
- **↑** Peripheral insulin resistance
- **↓** Degradation of insulin in the peripheral tissue
- **↓** Clearance of insulin when $GFR < 20$ ml/min
- **↓** Clearance of OHAs

Adequate Glycemic Control in Diabetic Patients on Chronic Dialysis

FBS < 140 mg/dL

BS(1hpp) < 200 mg/dL

HbA1c 6 – 7% in type 1 diabetics

HbA1c 7 – 8% in type 2 diabetics

Case Presentation **بیمار اول**

- **57 ys old male with 12 ys DM, HTN, hyperchol.**
- **Stage 2 CKD 2 years ago**
- **BP= 160/70 , BMI = 27 kg/m² , 2+ pitting edema**
- **He is on: Atorvastatin 20 mg/d**
Enalapril 20 mg/d
Metformin 2000 mg/d
Glyburide 10 mg/d
- **Lab: Cr=1.7 mg/dL, eGFR=44 ml/min/1.73m² ,
HbA1c=7.2%**

بیمار اول

• برای کنترل قند این بیمار در رابطه با داروی متفورمین کدامیک از اقدامات زیر را توصیه می کنید؟

۱. قطع متفورمین و شروع انسولین

۲. کاهش دوز متفورمین به 1500 mg/d

۳. کاهش دوز متفورمین به 1000 mg/d

۴. قطع متفورمین و شروع Repaglinide



بیمار اول

• برای کنترل قند این بیمار در رابطه با داروی متفورمین کدامیک از اقدامات زیر را توصیه می کنید؟

۱. قطع متفورمین و شروع انسولین

۲. کاهش دوز متفورمین به 1500 mg/d

۳. کاهش دوز متفورمین به 1000 mg/d

۴. قطع متفورمین و شروع Repaglinide



Biguanides (1957)

- **Metformin**
- **Dosing: OD • BD**
- **Physiological effects : Reduce hepatic glucose output, Improve insulin sensitivity • Increase GLP-1 levels**
- **Glucose-lowering efficacy: High**
- **Advantages: Good long-term safety • Weight neutral • Low risk of hypoglycaemia**
- **Disadvantages: GI adverse effects • Multiple possible contraindications, especially renal impairment & hypoxaemia**
- **Cost: Low**

Biguanides

- **Incidence of lactic acidosis: 0.03 cases/1000 patient-years with 30-50% mortality**

بیمار اول

• برای کنترل قند این بیمار در رابطه با داروی گلی بوراید (گلی بن کلامید) کدامیک از اقدامات زیر را توصیه می کنید؟

۱. قطع گلی بن کلامید و شروع انسولین

۲. قطع گلی بن کلامید و شروع گلی کلازید

۳. قطع گلی بنکلامید و شروع Repaglinide

۴. کاهش دوز گلی بن کلامید به 5 mg/d



بیمار اول

• برای کنترل قند این بیمار در رابطه با داروی گلی بوراید (گلی بن کلامید) کدامیک از اقدامات زیر را توصیه می کنید؟

۱. قطع گلی بن کلامید و شروع انسولین

۲. قطع گلی بن کلامید و شروع گلی کلازید

۳. قطع گلی بنکلامید و شروع Repaglinide

۴. کاهش دوز گلی بن کلامید به 5 mg/d



Sulfonylureas (1956)

- **Gliclazide • Glipizide • Glimepiride • Glyburide (glibenclamide)**
- **Dosing: OD or BD**
- **Physiologic effect: Increase insulin secretion**
- **Glucose lowering efficacy: High**
- **Advantages: Good long-term safety**
- **Disadvantages: Hypoglycaemia • Weight gain • Need for SMBG • Need for dose titration**
- **Cost: Low**
- **Glipizide** is the oral hypoglycemic drug of choice in patients with CRF.

Dose Adjustment for Insulin Compounds & Oral Medicines for Diabetes in CKD (KDIGO 2012)

Medication Class & Agents **CKD stages 3, 4, and 5 ND**

Insulin **No advised dose adjustment***

First-generation SUs

- **Acetohexamide** **Avoid use**
- **Chlorpropamide** **GFR 50-80 mL/min/1.73 m²: reduce dose 50%**
 GFR 50 mL/min/1.73 m²: avoid use
- **Tolazamide** **Avoid use**
- **Tolbutamide** **Avoid use**

Case Presentation **بیمار دوم**

- **62 ys old female with 17 ys DM, HTN.**
- **CKD since \wedge years ago.**
- **BP= 140/70 , BMI = 29 kg/m² , 3+ pitting edema**
- **She is on: Atorvastatin 40 mg/d since 7 ys ago**
Losaten H X 1 /d since 8 ys ago
Metformin 500 mg/d since 8 ys ago
Pioglitazone 30 mg/d since 7 ys ago
- **Lab: Cr=2.3 mg/d, eGFR= 22 ml/min/1.73m² ,**
HbA1c= 8.7%

بیمار دوم

• برای کنترل قند این بیمار در رابطه با داروی پیوگلیتازون کدامیک از اقدامات زیر را توصیه می کنید؟

۱. قطع پیوگلیتازون و شروع انسولین
۲. قطع پیوگلیتازون و شروع گلی کلازید
۳. قطع پیوگلیتازون و شروع Acarbose
۴. کاهش دوز پیوگلیتازون به 15 mg/d



بیمار دوم

• برای کنترل قند این بیمار در رابطه با داروی پیوگلیتازون کدامیک از اقدامات زیر را توصیه می کنید؟

۱. قطع پیوگلیتازون و شروع انسولین

۲. قطع پیوگلیتازون و شروع گلی کلازید

۳. قطع پیوگلیتازون و شروع Acarbose

۴. کاهش دوز پیوگلیتازون به 15 mg/d



Thiazolidinediones (1997)

- **Pioglitazone, Rosiglitazone**
- **Dosing: OD**
- **Physiological effects : Increase insulin sensitivity. Reduce FFA release**
- **Glucose-lowering efficacy: High**
- **Advantages: Low risk of hypoglycemia, might reduce BP, possible effect on nonalcoholic steatohepatitis**
- **Disadvantages: Unresolved long term safety, Fx, weight gain, edema & HF**
- **Cost: Low**

Thiazolidinediones

- **Given the risk of edema formation and HF with these drugs, they should be avoided in patients with advanced kidney failure, especially if they have preexisting HF.**
- **The mechanism of edema formation with these agents appears to be related to stimulation of PPAR gamma-mediated sodium reabsorption by renal epithelial sodium channels in the distal tubule.**
- **Although unproven clinically, amiloride, spironolactone, or similar agents may therefore be effective for managing this fluid retention, which may not pose a problem for oliguric or anuric dialysis patients.**

α -Glucosidase inhibitors (1995)

- **Acarbose , Miglitol , Voglibose**
- **Dosing: Up to TDS with meals**
- **Mechanism of action: Inhibit α -glucosidase in the gut**
- **Physiological effects: Slow intestinal carbohydrate digestion & delay absorption**
- **Glucose-lowering efficacy: Modest**
- **Advantages: Weight neutral**
- **Disadvantages: GI adverse effects**
- **Cost: Moderate**

بیمار دوم

• برای این بیمار تمامی اقدامات زیر توصیه می شود بجز؟

۱. قطع متفورمین

۲. شروع قطعی انسولین با توجه به eGFR

۳. آموزش LSM

۴. آموزش انواع روشهای RRT

بیمار دوم

• برای این بیمار تمامی اقدامات زیر توصیه می شود بجز؟

۱. قطع متفورمین

۲. شروع قطعی انسولین با توجه به eGFR

۳. آموزش LSM

۴. آموزش انواع روشهای RRT

Dose Adjustment for Insulin Compounds & Oral Medicines for Diabetes in CKD (KDIGO 2012)

Medication Class & Agents

CKD stages 3, 4, and 5 ND

Biguanides

- **Metformin**

FDA, “do not use if SCr 1.5 mg/dL in men, 1.4 mg/dL in women”

British National Formulary & the Japanese Society of Nephrology recommend cessation if eGFR 30 mL/min/1.73 m²

Case Presentation

بیمار سوم

- ۴۵ ys old male with 3 ys DM.
- BP= 12۰/70 , BMI = 2۶ kg/m²
- He is on: Metformin 1000 mg/d
- Lab: Cr=1.۶ mg/dL, eGFR= ۵۱ ml/min/1.73m² , HbA1c=8.۷%

▶ FBS	BS(2hpp)
▶ 79	260
▶ 85	220
▶ 90	215

بیمار سوم

• برای این بیمار کدامیک از اقدامات زیر ارجح است؟

۱. افزایش دوز متفورمین

۲. شروع قطعی انسولین

۳. شروع گلی کلازید

۴. شروع ریپاگلیناید

۵. شروع لیراگلویتاید

بیمار سوم

• برای این بیمار کدامیک از اقدامات زیر ارجح است؟

۱. افزایش دوز متفورمین

۲. شروع قطعی انسولین

۳. شروع گلی کلازید

۴. شروع ریپاگلیناید

۵. شروع لیراگلویتاید

Meglitinides (1997)

- **Nateglinide, Repaglinide**
- **Dosing: with meals**
- **Physiological effects : Increase insulin secretion**
- **Glucose-lowering efficacy: Intermediate to high**
- **Advantages: Rapid onset, short duration, suitable for prandial use**
- **Disadvantages: Weight gain, hypoglycemia, need for SMBG**
- **Cost: Moderate**

Meglitinides

- Meglitinides are insulin secretagogue agents that differ from SFUs because they have **glucose-dependent insulinotropic activity**, & they are therefore associated with a lower hypoglycemia risk.

GLP-1RAs (2005)

- **Exenatide, Liraglutide,**
- **Dosing: OD . BD . QW**
- **Physiological effects : Glucose dependent increase in insulin secretion & inhibition of glucagon secretion, Reduce postprandial glucose excretion, increase satiety**
- **Glucose-lowering efficacy: High**



GLP-1RAs (2005)

- **Exenatide, Liraglutide,**
- **Advantages: Weight loss, Low risk of hypoglycemia, possible effect on β -cell survival, possible sustained HbA1C reduction**
- **Disadvantages: Injectable, GI adverse effect, unknown long term safety, unconfirmed increased risk of pancreatitis**
- **Cost: High**



بیمار چهارم

• بیمار دیابتی تحت درمان روزانه با سیتاگلیپتین 50 mg ، ریپاگلیناید 3 mg دچار EDRD شده و قرار است همودیالیز شود $\text{HbA1C}=7.5\%$ می باشد کدامیک از اقدامات زیر ارجح است؟

۱. قطع داروهای خوراکی و شروع قطعی انسولین

۲. قطع سیتاگلیپتین و شروع گلی کلازید

۳. قطع ریپاگلیناید و شروع کاناگلیف لوزین

۴. کاهش دوز سیتاگلیپتین



بیمار چهارم

• بیمار دیابتی تحت درمان روزانه با سیتاگلیپتین ۵۰ mg ، ریپاگلیناید ۳ mg دچار EDRD شده و قرار است همودیالیز شود $HbA1C=7.5\%$ می باشد کدامیک از اقدامات زیر ارجح است؟

۱. قطع داروهای خوراکی و شروع قطعی انسولین

۲. قطع سیتاگلیپتین و شروع گلی کلازید

۳. قطع ریپاگلیناید و شروع کاناگلیف لوزین

۴. کاهش دوز سیتاگلیپتین



DPP-4 inhibitors (2006)

- **Sitagliptine, Vidagliptine,**
- **Dosing: OD . BD**
- **Physiological effects : Glucose dependent increase in insulin secretion & inhibition of glucagon secretion**
- **Glucose-lowering efficacy: Intermediate**
- **Advantages: Weight neutral, Low risk of hypoglycemia, possible benefit on β -cell survival**
- **Disadvantages: Unknown long term safety, increase risk of pancreatitis**
- **Cost: High**

SGLT2 inhibitors (2012)

- **Canagliflozin, Dapagliflozin,.....**
- **Dosing: OD**
- **Physiological effects : Increase urinary glucose excretion**
- **Glucose-lowering efficacy: Intermediate to high**
- **Advantages: Weight loss, BP reduction, Low risk of hypoglycemia, possible benefit on β -cell survival, possible sustained HbA1C reduction**
- **Disadvantages: Unknown long term safety, associated with genital & possibly UTI, Osmotic diuresis, possible increased risk of Fx**
- **Cost: High**



Dopamine-2 agonists (2012)

- **Bromocriptine quick release**
- **Dosing: OD**
- **Physiological effects : Suppression of hepatic glucose output, Increase glucose disposal**
- **Glucose-lowering efficacy: Modest**
- **Advantages: Weight neutral, Low risk of hypoglycemia,**
- **Disadvantages: Dizziness, Nausea, fatigue**
- **Cost: High**

Bile-acid sequestrant (2008)

- **Colesvelam**
- **Dosing: OD . BD**
- **Physiological effects : Possibly reduces hepatic glucose output & Increase incretin secretion**
- **Glucose-lowering efficacy: Modest**
- **Advantages: Weight neutral, Low risk of hypoglycemia, Reduces LDL & increases HDL**
- **Disadvantages: Constipation, increases TG, Could affect absorption of some drugs**
- **Cost: High**

Amyline analogue (2005)

- **Pramlintide**
- **Dosing: TDS**
- **Physiological effects : Reduces glucagon secretion, Increase satiety, slows gastric emptying**
- **Glucose-lowering efficacy: Modest**
- **Advantages: Weight loss, Reduced insulin dose**
- **Disadvantages: Injectable, unknown long term safety, Increased risk of hypoglycemia, only used with mealtime insulin**
- **Cost: High**

Dose Adjustment for Insulin Compounds & Oral Medicines for Diabetes in CKD (KDIGO 2012)

Medication Class & Agents

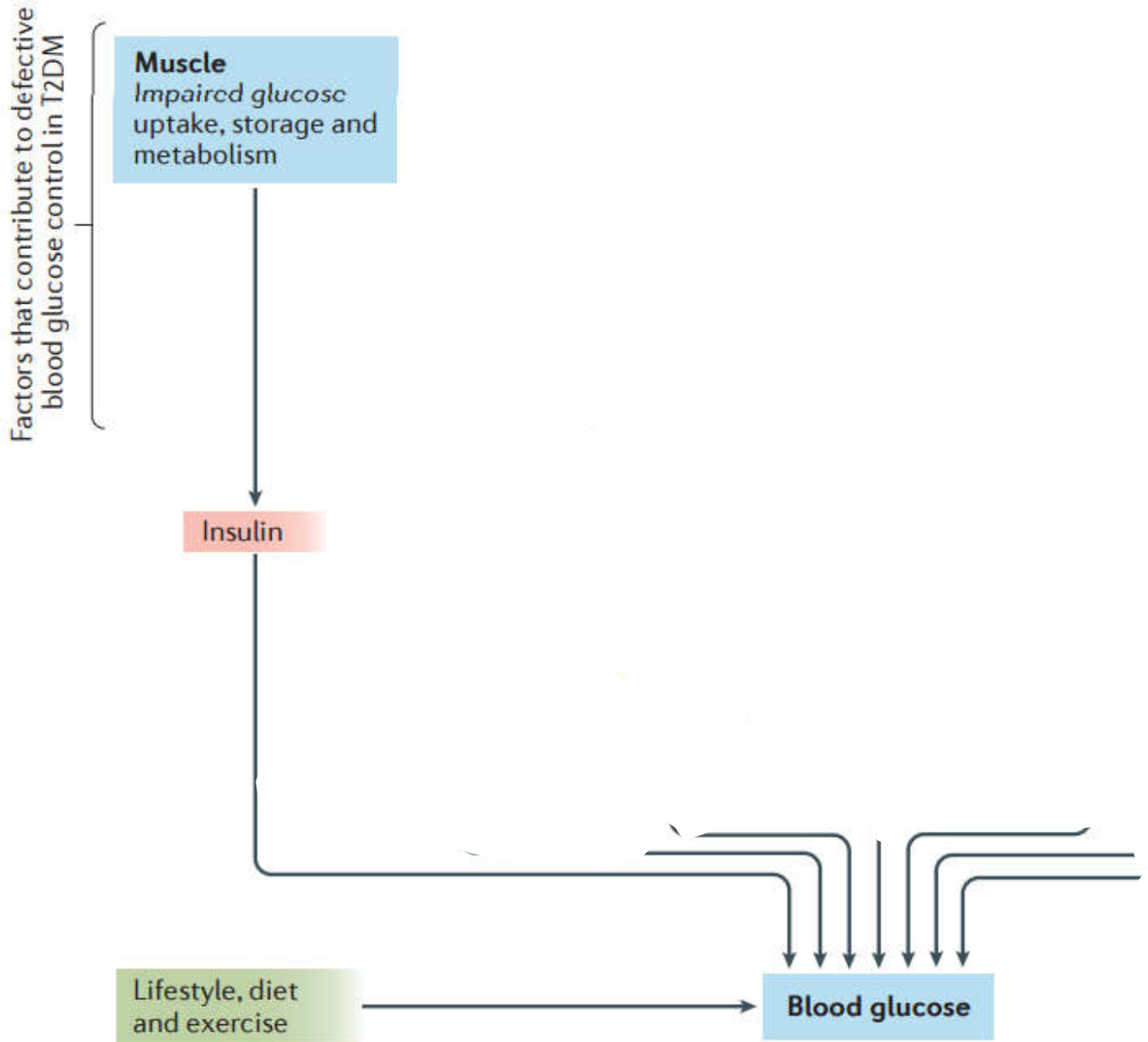
CKD stages 3, 4, and 5 ND

Incretin mimetic

- Exenatide
- Liraglutide

Not recommended in GFR 30 mL/min/1.73 m²

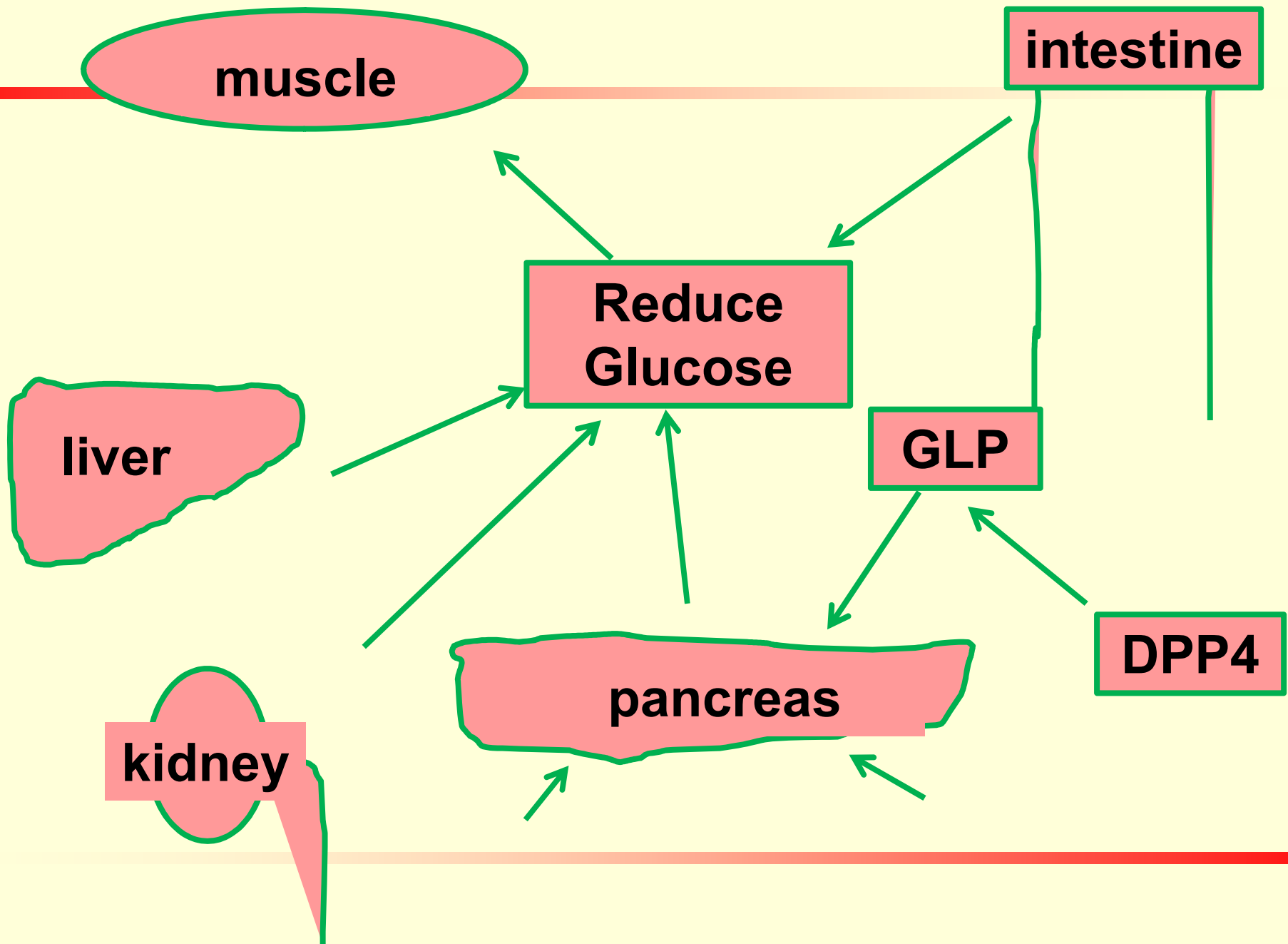
Not recommended in GFR 60 mL/min/1.73 m²

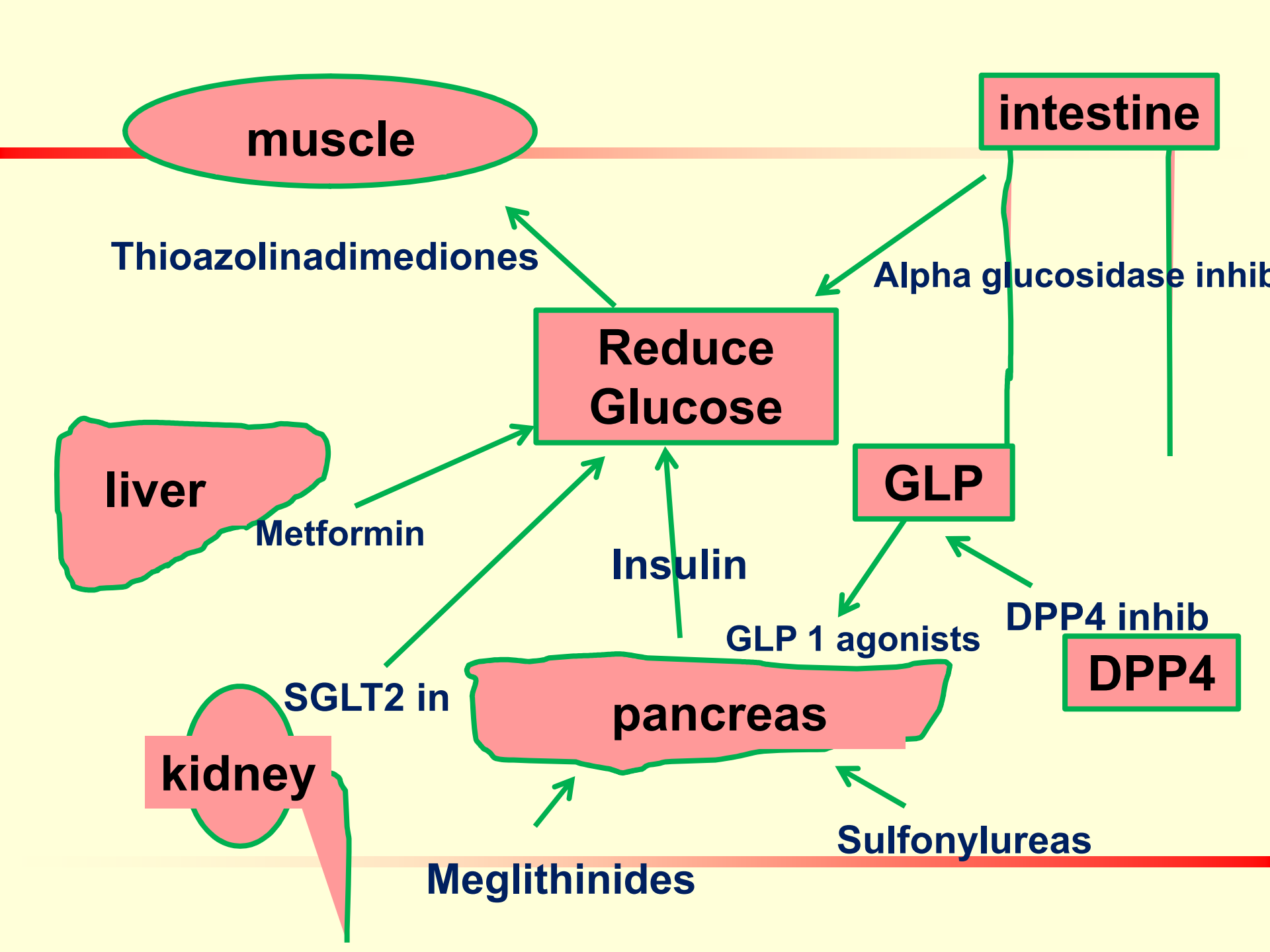


Tissue-specific effects in T2DM

 Weight gain	 Weight neutral
---	--

Activate Windows
Go to Settings to activate Windows







DiComp

45

© 2009