

ARTICOLI ORIGINALI

Farmaci antidiabetici e rene



Riccardo Candido

S.S. Centro Diabetologico Distretto 3 Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste

Corrispondenza a: Riccardo Candido; S.S. Centro Diabetologico Distretto 3 Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste Via Puccini 50 34148 Trieste; E-mail: riccardocandido@yahoo.it

Abstract

Il diabete rappresenta una malattia in continua espansione. L'aumento dell'incidenza e della prevalenza di questa patologia in tutto il mondo si associa ad un aumento della frequenza delle complicanze, specie nei paesi industrializzati, ove il diabete rappresenta la causa più frequente di malattia renale cronica. Ampi studi prospettici randomizzati hanno dimostrato che la gestione intensiva del diabete, con l'obiettivo di raggiungere valori glicemici quanto più possibile vicini alla normoglicemia, è in grado di ritardare l'insorgenza di microalbuminuria e la progressione del danno renale nei pazienti con diabete tipo 1 e tipo 2. Tuttavia molto meno chiaro è il ruolo dello stretto compenso glicemico nei pazienti diabetici con insufficienza renale avanzata e in dialisi. In aggiunta nel paziente nefropatico diabetico la terapia con ipoglicemizzanti orali deve essere attentamente e periodicamente monitorata poiché il declino della funzione renale al di sotto dei 60 ml/min di filtrato glomerulare può

determinarne molteplici alterazioni farmacocinetiche ed esporre il paziente a gravi effetti collaterali (ipoglicemia in primis) qualora non se ne consideri una prudente riduzione di dose o addirittura la sospensione. Le attuali evidenze sembrano suggerire, la metformina come farmaco di prima scelta per i casi con insufficienza renale moderata ed in alternativa o in associazione i DPP4-inibitori, che possono essere utilizzati anche nei pazienti con insufficienza renale terminale o in dialisi, e che hanno il vantaggio di essere neutri sul peso e di non indurre ipoglicemie oltre ad avere studi effettuati ad hoc in questa popolazione. Particolare attenzione va posta con l'utilizzo dei secretagoghi glucosio indipendenti, repaglinide compresa, per il rischio ipoglicemico e per la mancanza di studi con questi farmaci. Infine anche la terapia insulinica gioca un ruolo importante nella terapia dell'iperglicemia in corso di insufficienza renale, ma è assolutamente necessario uno stretto monitoraggio glicemico al fine di ridurre le ipoglicemie.

Introduzione

Il diabete mellito (DM) è una delle patologie maggiormente diffuse a livello mondiale. Secondo l'OMS nel giro di 35 anni, l'incidenza del diabete è quasi quadruplicata, passando dai 108 milioni di persone con diabete del 1980 ai 422 milioni del 2014 [1]. I dati dell'International Diabetes Federation (IDF) relativi al 2014 stimano che la malattia colpisce oltre 415 milioni di persone che sono destinate ad aumentare a 642 milioni nel 2025 [2]. In Italia i dati più recenti stimano una prevalenza del diabete intorno al 6,2%, dato più che doppio rispetto a quello di 30 anni fa [3]. L'aumento dell'incidenza e della prevalenza del diabete mellito in tutto il mondo si associa ad un aumento della frequenza delle complicanze, specie nei paesi industrializzati, ove il diabete rappresenta la causa più frequente di malattia renale cronica (CKD). Le stime attestano che circa un terzo dei pazienti diabetici svilupperà CKD [1].

La combinazione di iperglicemia, ipertensione e dislipidemia, molto frequente nel DM tipo 2, conduce a una prevalenza di CKD in circa il 40% dei pazienti [4]. Dati australiani, hanno evidenziato che il 47% dei pazienti con DM tipo 2 era da considerarsi affetto da CKD [5].

Anche lo studio italiano RIACE ha confermato questi risultati: in una coorte di 15.773 diabetici di tipo 2, il 18,7% presentava elevata microalbuminuria senza riduzione della funzione renale e il 18,8% presentava una velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m². Nei pazienti con ridotta funzione renale il 56% era normoalbuminurico, il 30,8% era microalbuminurico e il 12,6% con macroalbuminuria [6].

Un adeguato controllo glicemico è di grande importanza nel paziente diabetico nefropatico. Diversi studi nel DM tipo 1, come il DCCT [7], e nel DM tipo 2, come lo UKPDS [8] e l'ADVANCE [9], hanno chiaramente dimostrato che uno stretto controllo glicemico può ridurre il rischio e/o la progressione di danno renale nei pazienti diabetici. Anche in fase di insufficienza renale più avanzata sembra che controllo glicemico sia importante, in quanto riduce il rischio di altre complicanze diabetiche (neuropatia, retinopatia, macroangiopatia). Inoltre, è stato recentemente osservato che nei pazienti diabetici in emodialisi un adeguato controllo della glicemia si associa ad un ridotto rischio di mortalità [10]. È interessante notare come il beneficio di un controllo glicemico prolungato perduri anche quando i pazienti non sono più sotto stretto controllo glicemico. Infatti, lo studio EDIC (follow-up del DCCT) [11] e il follow-up dell'UKPDS [12] hanno dimostrato che i pazienti con un controllo glicemico intensivo durante lo studio avevano un minor rischio di sviluppare sia micro che macroalbuminuria.

La presenza di insufficienza renale cronica influenza la scelta della terapia ipoglicemizzante: nel DM tipo 1 modificando il fabbisogno insulinico e nel DM tipo 2 rendendo necessaria la sospensione di alcuni ipoglicemizzanti orali e l'eventuale passaggio alla terapia insulinica.

In aggiunta i pazienti diabetici con CKD dallo stadio 3 allo stadio 5 hanno un aumentato rischio di ipoglicemia legato alla ridotta clearance della insulina e di alcuni ipoglicemizzanti orali e alla alterata gluconeogenesi renale [13].

Nello studio ACCORD, gli episodi ipoglicemici sono stati significativamente associati a un maggiore rischio

di mortalità cardiovascolare, soprattutto nei pazienti con albuminuria o ridotta funzione renale [14]. Appare quindi essenziale nel paziente con malattia renale cronica evitare il più possibile gli episodi ipoglicemici. Di qui la necessità di adeguare l'obiettivo glicemico di questi pazienti personalizzando il target di emoglobina glicata in base al grado di insufficienza renale, alla presenza di altre patologie concomitanti, alla durezza di malattia ed al rischio ipoglicemico [15].

Nel paziente diabetico con CKD iniziale (stadio 1-2), non vi sono sostanziali limitazioni all'utilizzo delle diverse classi di agenti ipoglicemizzanti. Negli stadi di malattia 3-5, viceversa, la scelta della terapia deve essere attenta tenendo in considerazione le diverse caratteristiche dei diversi farmaci [16]. Un ulteriore aspetto da considerare quando si parla del trattamento ipoglicemizzante nel paziente con diabete e CKD è che spesso vi sono divergenze di opinione e raccomandazioni differenti tra le diverse linee guida nelle indicazioni all'utilizzo dei farmaci.

In questo articolo verrà esaminato l'utilizzo dei farmaci ipoglicemizzanti orali oggi disponibili e dell'insulina nei pazienti affetti da DM tipo 2 e CKD.

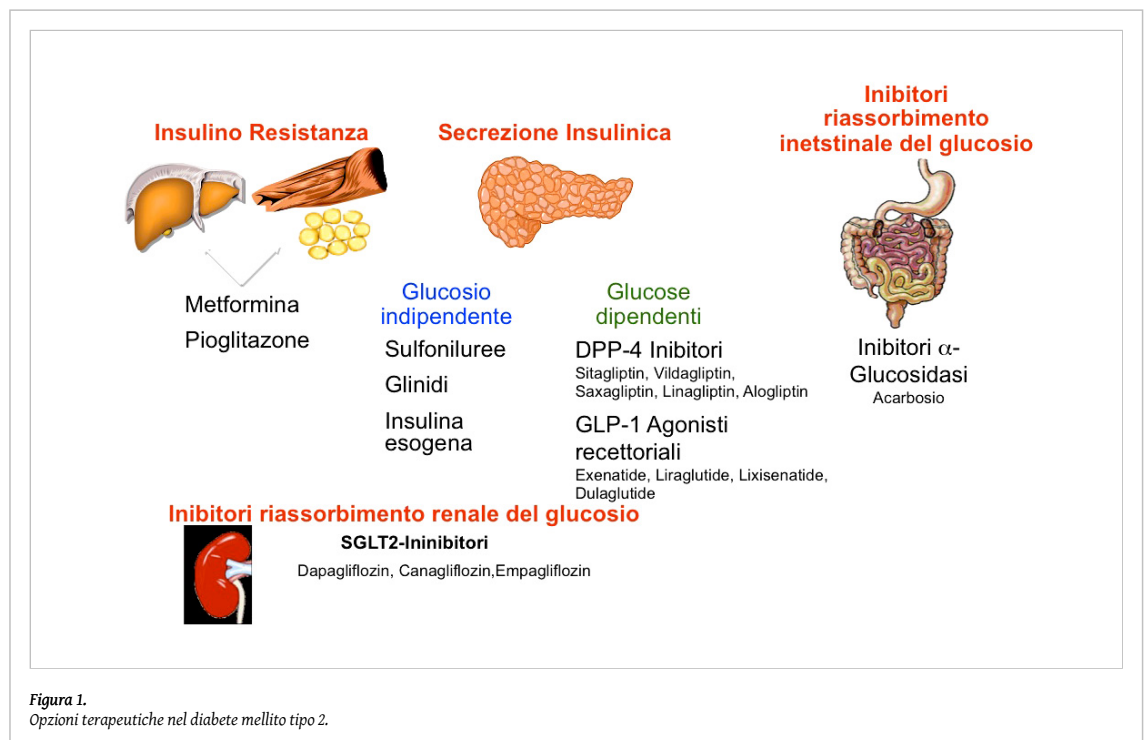
La terapia del paziente con diabete ed insufficienza renale cronica

Gli approcci farmacologici al trattamento del DM2 comprendono i farmaci ipoglicemizzanti orali tradizionali (insulino-sensibilizzanti, insulino-secretagoghi e farmaci inibitori dell'assorbimento intestinale del glucosio), i farmaci incretinici (sia orali che iniettivi), gli inibitori del riassorbimento tubulare del glucosio (SGLT2 inibitori) e, laddove tali farmaci siano insufficienti o controindicati, la terapia insulinica (Figura 1).

Farmaci insulino-sensibilizzanti

Metformina

Il meccanismo d'azione della metformina coinvolge prevalentemente la riduzione della produzione epatica di glucosio [17]. In considerazione della confermata efficacia in monoterapia, del basso profilo di rischio per effetti collaterali e del bassissimo costo, la metformina resta il farmaco di prima scelta per il DM tipo 2 in particolare nelle persone diabetiche in sovrappeso o obese [18]. Le più importanti linee-guida suggeriscono l'impiego della metformina come trattamento iniziale preferenziale, salvo controindicazioni o intolleranza. L'efficacia della metformina è dose-dipendente, raggiungendo il massimo con 2 g/die [19] ed è mantenuta anche in terapia di combinazione con gli altri farmaci ipoglicemizzanti [20]. È stata descritta la comparsa di episodi di acidosi lattica grave con un'incidenza stimata in 4,3 casi per 100.000 pazienti-anno, che controindica l'utilizzo di questo farmaco in pazienti a rischio di insufficienza renale acuta (intervento chirurgico, utilizzo di mezzo di contrasto iodato) o con insufficienza renale cronica. Il farmaco, che è escreto immodificato a livello renale, è utilizzabile, secondo numerose evidenze, con cautela fino a 30 ml/min/1,73 m², purché siano attentamente considerati i fattori di rischio di peggioramento della funzione renale e sia ridotta la dose al di sotto dei 45 ml/min/1,73 m² (Tabella 1 e Figura 2). Non ci sono evidenze da studi prospettici comparativi o da studi di coorte osservazionali che il trattamento con metformina sia associato a un aumentato rischio di acidosi lattica o ad aumento dei livelli di lattato, rispetto ad altri trattamenti antiperglicemici [21].



È importante ricordare che la metformina non causa danno renale diretto in alcun modo.

Tiazolidinedioni (glitazoni)

I tiazolidinedioni, più comunemente definiti glitazoni, sono agonisti del recettore PPARgamma (alcuni debolmente anche del PPAR-alfa), recettore nucleare presente in molti tessuti ma prevalentemente negli adipociti. Attualmente, in Europa è disponibile il solo il pioglitazone. L'efficacia massima dei glitazoni sulla glicemia è raggiunta in un tempo più lungo (4-6 settimane) rispetto ad altri farmaci. Il pioglitazone è completamente metabolizzato a livello epatico e non induce ipoglicemia [20].

Nello studio PROactive (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events) di outcome cardiovascolare, condotto in soggetti con DM tipo 2 e preesistente malattia macrovascolare, il trattamento con pioglitazone era associato con una significativa riduzione dell'endpoint composito secondario, costituito da mortalità generale, infarto miocardico non fatale e ictus in un follow-up medio di 34,5 mesi [22]. Il trattamento con pioglitazone è stato associato al rischio di sviluppare scompenso cardiaco, probabilmente secondario a ritenzione idrica [23], e questo ne controindica l'uso nei pazienti con insufficienza cardiaca o a rischio per tale complicanza. In aggiunta sono stati osservati casi di aumentato rischio di fratture ossee nelle donne [24] che deve essere preso in considerazione nella terapia a lungo termine nelle donne trattate con pioglitazone, in particolare nel periodo post-menopausale.

Il trattamento con pioglitazone è stato recentemente associato a un possibile aumentato rischio di cancro della vescica [25] [26] che ha indotto le autorità

regolatorie a controindicarne l'impiego in caso di carcinoma della vescica in fase attiva o anamnesi positiva per carcinoma della vescica e in presenza di ematuria macroscopica di natura non accertata. Successivi studi epidemiologici più ampi hanno fornito dati discordanti sull'aumento di rischio [27]. I trial randomizzati nel loro complesso mostrano un trend verso la riduzione dell'incidenza complessiva di tumori, ma non hanno dimensioni sufficienti per confermare o escludere un aumento del rischio di tumori della vescica [27].

Per quanto riguarda i pazienti con CKD può essere utilizzato, senza aggiustamenti della dose sino a un eGFR di 5 ml/min/1,73 m² (Tabella 1).

In uno studio che ha coinvolto pazienti con diabete tipo 2 dializzati il pioglitazone associato alla terapia insulinica ha determinato un miglioramento del controllo glicemico ed una riduzione della dose di insulina senza determinare aumento di edema, scompenso cardiaco ed ipoglicemie [28].

L'altro farmaco appartenente alla classe dei glitazoni, il rosiglitazone, non è più disponibile per un presunto e controverso aumento del rischio d'infarto del miocardio [29].

Farmaci inibitori dell'assorbimento intestinale del glucosio (inibitori dell'alfa-glucosidasi)

Gli inibitori dell'alfa-glucosidasi, come acarbosio e miglitolo, quest'ultimo non in commercio in Italia, agendo sull'enzima che scinde i carboidrati complessi e i disaccaridi trasformandoli in monosaccaridi, ritardano l'assorbimento dei carboidrati dal tratto gastrointestinale riducendo conseguentemente le escursioni glicemiche postprandiali. L'acarbosio è un'alternativa efficace nella terapia orale del DM tipo 2, in particolare, aggiunto a metformina, determina una riduzione dell'emoglobina glicata dello 0,6-0,7% [30].

VFG	METFORMINA
> 60 ml/min	Dosaggio massimo 2.550 mg/die Non controindicazioni renali per metformina Monitorare funzionalità renale annualmente
45 ÷ 60 ml/min	Dosaggio massimo 2.000 mg/die Continuare l'uso se la funzione renale è stabile Controllo della funzionalità renale ogni 3-6 mesi
30 ÷ 45 ml/min	Dosaggio massimo 1.000 mg/die Non iniziare terapia con metformina a questo stadio Il farmaco può essere continuato se VFG stabile Controllare molto frequentemente la funzione renale (ogni 3mesi)
< 30 m/min	Interrompere metformina

Figura 2.

Indicazioni all'uso della metformina in pazienti con diabete mellito tipo 2 ed insufficienza renale. Adattato da Inzucchi SE et al. JAMA. 2014;312(24):2668-2675.

L'acarbosio, come la metformina, e al contrario di altre terapie farmacologiche, non ha effetti negativi sul peso corporeo e non causa ipoglicemie. L'acarbosio può essere associato anche all'insulina, con effetti favorevoli sul controllo glicometabolico e sul peso corporeo [31]; in questo caso, però, occorre istruire il paziente che eventuali ipoglicemie non dovranno essere corrette con il saccarosio, ma con il glucosio.

Può essere utilizzato in pazienti con insufficienza epatica e con insufficienza renale sino a un eGFR >25 ml/min/1,73 m² (Tabella 1). Può provocare effetti collaterali gastrointestinali (diarrea, flatulenza) che spesso interferiscono sull'adesione alla terapia.

Farmaci insulino secretagoghi glucosio indipendenti

Sulfoniluree

Le sulfoniluree e le glinidi esercitano la loro azione ipoglicemizzante stimolando la secrezione insulinica in modo glucosio-indipendente attraverso il legame a un recettore presente sulle beta- cellule (SulphonylUrea Receptor 1), evocando un'immediata liberazione dell'ormone dai granuli intracellulari e sostenendo un rilascio prolungato dai granuli di nuova sintesi [31] [32]

In considerazione della loro azione glucosio indipendente il trattamento con sulfoniluree si associa a maggior rischio di ipoglicemie per tale motivo è essenziale nei pazienti con ridotta funzione renale utilizzare le molecole a più breve durata d'azione, in aggiunta sono caratterizzate da incremento ponderale [20] e limitata persistenza dell'efficacia poiché inducono esaurimento beta cellulare [33].

C'è da rilevare che non tutte le sulfoniluree sono uguali in termini di rischio ipoglicemico ed effetti collaterali per cui è necessario fare una distinzione tra le diverse molecole di questa classe.

Studi di confronto tra glibenclamide e altri secretagoghi (clorpropamide, glimepiride, gliclazide MR, glipizide, e repaglinide) suggeriscono che il trattamento con glibenclamide è associato a un maggior rischio di ipoglicemia, e quello con gliclazide a un rischio inferiore, rispetto ad altri secretagoghi [34] [35].

Dibattuta è la sicurezza cardiovascolare delle sulfoniluree sin dai risultati dello studio UGPD (University Group Diabetes Program), in cui la tolbutamide, non più in commercio, era associata ad un aumento di mortalità cardiovascolare [36], attribuito ad un possibile effetto miocardico diretto delle sulfoniluree. Metanalisi di studi clinici randomizzati hanno confermato

Tabella 1. Terapia non insulinica nel diabete di tipo 2 con insufficienza renale cronica

Stadio IRC	Lieve	Moderata	Grave	Dialisi
eGFR	>60 ml/min	30-60 ml/min	15-30 ml/min	<15 ml/min
Metformina	≥2 g/die	Non indicato (utilizzabile)	NO	NO
Acarbosio	Da titolare	Da titolare	NO	NO
Gliptine				
Sitagliptin	100 mg/die	50 mg/die	25 mg/die	25 mg/die
Vildagliptin	100 mg/die	50 mg/die	50 mg/die	50 mg/die
Saxagliptin	5 mg/die	2.5 mg/die	2.5 mg/die	NO
Linagliptin	5 mg/die	5 mg/die	5 mg/die	5 mg/die
Alogliptin	25 mg/die	12.5 mg/die	6.25 mg/die	6.25 mg/die
GLP1 agonisti				
Exenatide	Dosi usuali	Cautelab	NO	NO
Exenatide LAR	Dosi usuali	NOc	NO	NO
Liraglutide	Dosi usuali	Dosi usuali	NO	NO
Lixisenatide	Dosi usuali	Cautelab	NO	NO
Dulaglutide	Dosi usuali	Dosi usuali	NO	NO
Sulfoniluree	Da titolare (preferendo gliclazide o glipizide)	Da titolare (preferendo gliclazide o glipizide)	NO	NO
Repaglinide	Da titolare	Non indicato (utilizzato)	NO	NO
Pioglitazone	Dosi usuali	Dosi usuali	Dosi usuali	NOe
Gliflozine				
Dapagliflozin	Dosi usuali	NO	NO	NO
Empagliflozin	Dosi usuali	NO	NO	NO
Canagliflozin	Dosi usuali	NO	NO	NO

(adattato da Standard Italiani per la cura del diabete mellito AMD-SID, 2016)

Note:

^aLa riduzione della dose da 25 a 12.5 mg/die è prevista quando eGFR scende sotto 50 ml/min.

^bCautela necessaria quando eGFR è inferiore a 50 ml/min

^cFarmaco non indicato quando eGFR è inferiore a 50 ml/min

^dAlcune sulfoniluree (gliquidione, glimepiride) hanno metabolismo prevalentemente epatico, ma non sono state comunemente studiate in modo esteso in pazienti con insufficienza renale; una accurata titolazione della dose è comunque raccomandabile, almeno per eGFR inferiore a 60 ml/min

^eIlpioglitazone è controindicato per eGFR inferiore a 5 ml/min

l'assenza di aumento di rischio per eventi cardiovascolari maggiori nei soggetti trattati con sulfoniluree [37], a fronte, però, di un aumento significativo (di oltre il 20%) della mortalità da tutte le cause rispetto all'insieme dei gruppi di controllo [37]. È possibile che sulfoniluree a bassa affinità miocardica, come la gliclazide, abbiano una maggior sicurezza cardiovascolare rispetto ad altre molecole della stessa classe, come suggerito da alcuni studi osservazionali mentre, al contrario, la glibenclamide risulta associata ad un rischio aumentato di eventi e/o mortalità cardiovascolare rispetto ad altre sulfoniluree [37] [38]. In base a tali studi, così come a seguito delle differenze nell'incidenza di ipoglicemie nei trial randomizzati, la glibenclamide dovrebbe sempre essere evitata, mentre la gliclazide, qualora si intenda utilizzare una sulfonilurea, sembra preferibile alle altre molecole della classe.

Nei pazienti con CKD glipizide e gliclazide, risultano indicate nello stadio 3 in quanto vengono metabolizzate a livello epatico (Tabella 1). In fasi più avanzate, l'esiguità dei dati disponibili in letteratura ne sconsiglia l'utilizzo, pur non risultando di per se controindicate in modo assoluto [39].

Glinidi

I dati concernenti il rapporto efficacia/sicurezza delle glinidi (repaglinide e nateglinide, quest'ultima non in commercio in Italia) sono molto più ridotti rispetto a quelli disponibili per le sulfoniluree. La repaglinide è un potente secretagogo a breve durata d'azione che agisce simulando la prima fase di secrezione insulinica [40]. Ha una efficacia simile alle sulfoniluree [20] con un maggiore effetto sull'iperglicemia postprandiale e un minore rischio di ipoglicemia rispetto alla glibenclamide ma non rispetto alla gliclazide [40] [41]; ha eliminazione prevalentemente epatica e potrebbe essere pertanto impiegata in pazienti con CKD (fino ad un eGFR di 20-30 ml/min/1,73 m²) [42], anche se non esiste tale indicazione in scheda tecnica che invece controindica l'uso del farmaco nell'insufficienza renale (Tabella 1).

Anche con repaglinide si riscontra un incremento ponderale [20]. Nonostante la scheda tecnica menzioni un aumento del rischio di cardiopatia ischemica, dagli studi osservazionali non sono emerse differenze significative nei pazienti trattati con repaglinide o metformina riguardo al rischio di mortalità per tutte le cause, mortalità cardiovascolare e per l'endpoint composito, indipendentemente dalla presenza di un pregresso evento cardiaco [38]; non esistono comunque trial clinici di dimensioni e durata sufficienti per verificare la sicurezza cardiovascolare della repaglinide, che ha un'affinità miocardica analoga alla glibenclamide.

Per tutti i farmaci appartenenti alla classe dei secretagoghi dell'insulina glucosio indipendenti sia sulfoniluree che glinidi (o per effettivo metabolismo renale, o per mancanza di studi, o per mancanza di indicazione in scheda tecnica) è consigliabile cautela nell'utilizzo in pazienti con insufficienza renale anche moderata (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (Tabella 1).

Farmaci insulino secretagoghi glucosio dipendenti (incretine)

Le incretine sono peptidi di origine intestinale che vengono secreti in risposta all'ingestione di un pasto e che, a concentrazioni fisiologiche, sono in grado di indurre il rilascio di insulina. Dal punto di vista fisiologico e fisiopatologico, le incretine più importanti [43] sono rappresentate dal *Glucagon-like peptide 1* (GLP-1) e dal *Glucose-mediated insulinotropic polypeptide* (GIP). Il GLP-1 è una molecola sintetizzata e rilasciata dalle cellule L dell'intestino tenue distale e del colon, che possiede multipli siti d'azione: cellule beta e alfa pancreatiche, tratto gastro-enterico, polmone, cuore e vasi. Il GIP è sintetizzato e rilasciato dalle cellule K di duodeno, digiuno e ileo; agisce prevalentemente sulle beta cellule pancreatiche ma anche su adipociti, cellule progenitrici neurali e osteoblasti.

Le incretine complessivamente causano: aumento del senso di sazietà e riduzione dell'appetito, aumento della secrezione insulinica e riduzione dei livelli di glucagone. L'effetto incretinico è responsabile del 60% circa della secrezione insulinica dopo un pasto e spiega la maggiore quantità di insulina secreta in seguito all'assunzione di glucosio per os rispetto alla secrezione stimolata dall'iniezione di glucosio endovena.

Lo stimolo incretinico è glucosio dipendente per cui è assente o molto ridotto il rischio di ipoglicemia.

I peptidi GLP-1 e GIP hanno una breve emivita, di circa 2 e 7 minuti rispettivamente, a causa della loro degradazione da parte dell'enzima dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4) che è presente sia in circolo che nei tessuti [44]. In considerazione della brevissima durata d'azione, non potrebbero pertanto essere utilizzati anche se ottenuti sinteticamente, in quanto ne sarebbe necessaria una infusione continua.

Lo sviluppo di molecole che agiscano sul sistema incretinico ha perciò seguito due strade per poter utilizzare in clinica le incretine, attraverso la sintesi di peptidi resistenti all'azione della DPP-4 ma con la stessa attività biologica (agonisti recettoriali del GLP-1), o attraverso la sintesi di inibitori specifici della DPP-4 (Figura 3).

Inibitori dall'enzima Dipeptidil-Peptidasi-4 (DPP-4) o Gliptine

Gli inibitori dell'enzima DPP-4 o gliptine (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin e alogliptin) esplicano la propria azione inibendo l'enzima DPP-4, determinando così l'aumento dei livelli circolanti di GLP-1 e GIP [43]. Le gliptine sono in grado di determinare una riduzione dei livelli di HbA1c pari a circa 0,9% in monoterapia [45], senza differenze tra le varie molecole all'interno della classe [43]. Tre recenti trial, condotti con saxagliptin, alogliptin e sitagliptin confrontati con placebo, hanno confermato la sicurezza cardiovascolare delle gliptine [46] [47] [48]. Nello studio SAVOR-TIMI53, il trattamento con saxagliptin è risultato associato a un aumento, modesto ma significativo, dell'incidenza di ricovero per scompenso cardiaco, senza differenze nella mortalità specifica [46]; un analogo trend, seppure non significativo, è stato osservato nello studio EXAMINE con alogliptin

[49], mentre nessun segnale di rischio è emerso nello studio TECOS con sitagliptin [48], nei precedenti trial con endpoint metabolico, indipendentemente dalla molecola usata ed in un recente studio osservazionale su coorti multiple [50].

Tutte le molecole appartenenti alla categoria delle gliptine possono essere utilizzate in pazienti con insufficienza renale anche grave (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) con adeguamento della dose; l'unica eccezione è il saxagliptin, che, a dose ridotta, può essere usato solo fino a un eGFR uguale a 30 ml/min/1,73 m² (Tabella 1). In particolare linagliptin, eliminato per il 90% immodificato per via enterobiliare, è utilizzabile senza adeguamento della dose in tutti i gradi di funzionalità epatica e renale. È possibile che questa classe di farmaci possieda un effetto nefroprotettivo, indipendentemente dalla loro azione sul controllo glicemico, avendo dimostrato la capacità di ridurre la microalbuminuria in pazienti con diabete tipo 2 anche con ridotta funzione renale e indipendentemente dalla loro azione ipoglicemizzante [46] [51] [52].

Da quanto sopra esposto ed in considerazione che questa classe di farmaci ha studi dedicati ad hoc sia nei pazienti con CKD, che nei pazienti anziani, appare evidente come questi farmaci abbiano un ruolo di primo piano nel trattamento del paziente diabetico con riduzione della funzione renale.

Agonisti del recettore di GLP-1 (GLP-1 RA)

Gli agonisti del recettore del GLP-1 o analoghi del GLP-1 (exenatide, liraglutide, exenatide LAR, lixisenatide e dulaglutide) esplicano la propria azione potenziando la biosintesi e la secrezione di insulina indotta dal glucosio (riducendo pertanto il rischio di ipoglicemia), inibendo la secrezione di glucagone, rallentando lo svuotamento gastrico e riducendo l'appetito [43].

Studi di confronto testa a testa suggeriscono che gli analoghi a emivita più lunga (liraglutide, exenatide LAR, dulaglutide) inducano una maggiore riduzione di HbA1c e di glicemia a digiuno rispetto agli analoghi del GLP-1 a emivita più breve (exenatide, lixisenatide) [53] [54] [55] [56] [57]. D'altra parte, gli analoghi del GLP-1 a emivita più breve (exenatide, lixisenatide) mostrano un effetto più marcato sullo svuotamento gastrico [58] [59], che si traduce, rispetto agli analoghi del GLP-1 a emivita più lunga (liraglutide, exenatide LAR), in una maggiore riduzione dell'incremento postprandiale della glicemia in concomitanza con il pasto prima del quale viene eseguita la somministrazione.

Nausea e vomito sono eventi avversi lievi e transitori che si riscontrano nelle settimane iniziali di trattamento con i GLP-1RA [53] [54] [55] [56]. Il trattamento con agonisti del recettore del GLP-1 induce un significativo calo ponderale [59], una significativa riduzione della pressione arteriosa [60] [61] e non si associa a rischio di ipoglicemie (tranne che in combinazione con sulfoniluree o insulina) [20].

La terapia combinata con insulina basale è stata studiata con exenatide, liraglutide e lixisenatide, dimostrando che tale associazione permette di ridurre

l'emoglobina glicata, il peso corporeo ed il fabbisogno insulinico giornaliero [62] [63] [64]. Per dulaglutide, la combinazione con insulina prandiale ha fornito risultati più favorevoli della tradizionale terapia insulinica basal bolus [65].

In pazienti con CKD (eGFR pari a 30-59 ml/min/1,73 m²) (vLira study) liraglutide si è dimostrata efficace e sicura (nessuna aumento del rischio ipoglicemico) a fronte di un aumento degli effetti collaterali gastrointestinali osservati in questa popolazione [66].

Risultati simili sono stati ottenuti con exenatide in pazienti con diversi gradi di CKD compresi soggetti in trattamento dialitico [67].

Questa classe di farmaci è generalmente non indicata nei pazienti con insufficienza renale cronica di grado avanzato (eGFR <30 ml/min/1,73m²) sia perché la loro clearance è in parte renale, sia perché non ci sono sufficienti studi clinici disponibili in questa popolazione (Tabella 1).

Inibitori del riassorbimento tubulare del glucosio (SGLT2 inibitori)

Il cotrasportatore di sodio-glucosio 2 (SGLT2) è una proteina espressa quasi esclusivamente nel rene ed è responsabile sino al 90% del riassorbimento del glucosio nel filtrato urinario [68] [69]. Gli inibitori di SGLT2 o gliflozine (dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin) sono una classe di farmaci di recente sviluppo che bloccano tale riassorbimento, lasciando che circa il 40% del glucosio filtrato venga eliminato con le urine [68] [69].

Il trattamento con inibitori di SGLT2 si associa a una significativa riduzione del peso corporeo, della pressione sistolica e diastolica rispetto al placebo [69]. Il trattamento con inibitori di SGLT2 non si associa a rischio di ipoglicemie, a meno che non vengano utilizzati in combinazione con sulfoniluree o insulina. In questa ultima associazione, gli inibitori SGLT2 determinano una riduzione dell'emoglobina glicata, del peso corporeo e delle dosi di insulina [68] [69] [70].

L'effetto collaterale più frequente di questa classe di farmaci è rappresentato dalle infezioni del tratto genitale che interessano più frequentemente le donne ed in particolare quelle che hanno una anamnesi positiva per infezioni genitali ricorrenti [69] [70]. È stata inoltre segnalata la possibilità che gli inibitori SGLT-2, soprattutto quando usati fuori dalle indicazioni (es. DM tipo 1), possano associarsi ad un aumento del rischio di chetoacidosi [71]. Inoltre, una delle molecole della classe, il canagliflozin, è stata associata con un possibile aumento del rischio di fratture [72] e più recentemente ad un più elevato rischio di amputazione a livello degli arti inferiori (soprattutto a carico delle dita del piede) [73].

Il primo studio di outcome cardiovascolare con SGLT-2 inibitori, lo studio EMPA-REG OUTCOME con empagliflozin, in pazienti con pregressi eventi cardiovascolari, ha mostrato, rispetto al placebo, una riduzione del 14% degli eventi cardiovascolari maggiori, una riduzione del 38% della mortalità cardiovascolare e del 32% della mortalità totale [74]. Dato interessante evidenziato dall'analisi per sottogruppi dello studio è che l'effetto positivo cardiovascolare del farmaco era particolarmente evidente nei pazienti con eGFR compreso tra 60 e 90 ml/min/1,73m². L'entità di tali ri-

sultati, che non sono stati osservati con altri farmaci per il diabete, inducono a preferire gli SGLT-2, rispetto alle altre opzioni terapeutiche disponibili, nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari maggiori.

I dati disponibili dimostrano una minore efficacia di questa classe di farmaci nei pazienti con ridotta funzione renale [75]. Possono essere usati con prudenza nei pazienti con eGFR tra 60 e 30 ml/min/1,73 m², ma sono controindicati nei pazienti con insufficienza renale severa (Tabella 1). Alcuni dati preliminari mostrano un possibile effetto di riduzione dell'albuminuria con questi farmaci [76], ma il significato di queste osservazioni andrà confermato in trial clinici già in corso su pazienti con danno renale e albuminuria.

Insulina

L'insulina può essere somministrata in qualsiasi stadio della malattia renale, ma va tenuto presente che si associa a rischio d'ipoglicemia e alla necessità di un più frequente e corretto monitoraggio delle glicemie.

La sensibilità all'insulina è ridotta nei pazienti con CKD, anche nelle fasi iniziali [77]. Tuttavia in questi pazienti si verifica spesso un marcato calo del fabbisogno insulinico, che in taluni casi può portare alla sospensione del trattamento [78]. Le spiegazioni di questo calo possono essere legate al fatto che a differenza dell'insulina endogena, che è sostanzialmente degradata dal fegato, l'insulina esogena è principalmente eliminata dal rene e dal fatto che spesso l'uremia comporta una condizione di anoressia e perdita di peso. Come regola generale si suggerisce di ridurre del 25% il dosaggio insulinico rispetto a quello usuale per un GFR compreso tra 10 e 50 ml/min/1,73 m² e una riduzione del 50% in presenza di GFR inferiore a 10 ml/min/1,73 m² [79]. Dopo l'inizio della terapia emodialitica spesso il fabbisogno insulinico si riduce ulteriormente, poiché la dialisi riduce l'insulino-resistenza [79] [80]. Nei pazienti diabetici in trattamento con dialisi peritoneale la somministrazione intraperitoneale di insulina spesso ottiene un migliore controllo glicemico con più bassi dosaggi insulinici rispetto alla somministrazione sottocutanea [81].

Pochi sono i dati in letteratura riguardanti lo schema insulinico più appropriato per un paziente con CKD. In generale l'utilizzo di analoghi dell'insulina con uno schema multiniettivo può essere più vantaggioso per la maggior flessibilità; il meccanismo d'azione più fisiologico, dose e sede indipendente; il minor rischio di ipoglicemie e la minor variabilità glicemica [82].

Conclusioni

Anche se è ormai ben stabilito che un buon controllo glicemico, applicato precocemente, è in grado di ridurre sia la comparsa sia la progressione delle complicanze nel paziente diabetico, molto meno chiaro è il ruolo dello stretto compenso glicemico nei pazienti diabetici con insufficienza renale avanzata e in dialisi. Inoltre, tali pazienti hanno frequenti crisi ipoglicemiche e presentano spesso concomitanti patologie cardiovascolari, per cui l'obiettivo glicemico deve essere il più possibile personalizzato. La presenza di CKD non deve precludere l'uso di un trattamento ipoglicemizzante orale, metformina compresa, ma la scelta del trattamento farmacologico in questi pazienti non è semplice e richiede una perfetta conoscenza della farmacocinetica delle molecole utilizzate, dei loro possibili effetti collaterali e delle loro indicazioni d'uso. Le attuali evidenze sembrano suggerire, la metformina per i casi con insufficienza renale moderata ed in alternativa o in associazione i DPP4-inibitori che possono essere utilizzati anche nei pazienti con insufficienza renale terminale o in dialisi e che hanno il vantaggio di essere neutri sul peso e di non indurre ipoglicemie oltre ad avere studi effettuati ad hoc in questa popolazione. Particolare attenzione va posta con l'utilizzo dei secretagoghi glucosio indipendenti, repaglinide compresa, per il rischio ipoglicemico e per la mancanza di studi con questi farmaci. Infine anche la terapia insulinica gioca un ruolo importante nella terapia dell'iperglicemia in corso di insufficienza renale, ma è assolutamente necessario uno stretto monitoraggio glicemico al fine di ridurre il rischio di ipoglicemie.

Bibliografia

[1] WHO. Global report on diabetes (www.who.int - accesso il 12 giugno 2016)

[2] International Diabetes Federation (IDF) 2015. Diabetes Atlas, 7th Edition (www.diabetesatlas.org - accesso il 12 giugno 2016)

[3] Rapporto ARNO 2015. Osservatorio ARNO. Diabetell profilo assistenziale della popolazione con diabete (osservatorioarno.cineca.org - accesso il 12 giugno 2016)

[4] Koro CE, Lee BH, Bowlin SJ et al. Antidiabetic medication use and prevalence of chronic kidney disease among patients with type 2 diabetes mellitus in the United States. *Clinical therapeutics* 2009 Nov;31(11):2608-17

[5] Thomas MC, Weekes AJ, Broadley OJ et al. The burden of chronic kidney disease in Australian patients with type 2 diabetes (the NEFRON study). *The Medical journal of Australia* 2006 Aug 7;185(3):140-4

[6] Pugliese G, Solini A, Bonora E et al. Chronic kidney disease in type 2 diabetes: lessons from the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicentre Study. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 2014 Aug;24(8):815-22

[7] The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The New England journal of medicine* 1993 Sep 30;329(14):977-86

[8] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet (London, England)* 1998 Sep 12;352(9131):837-53

- [9] ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2008 Jun 12;358(24):2560-72
- [10] Hayashino Y, Fukuhara S, Akiba T et al. Diabetes, glycaemic control and mortality risk in patients on haemodialysis: the Japan Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study. *Diabetologia* 2007 Jun;50(6):1170-7
- [11] DCCT/EDIC Research Group, de Boer IH, Sun W et al. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *The New England journal of medicine* 2011 Dec 22;365(25):2366-76
- [12] Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2008 Oct 9;359(15):1577-89
- [13] KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2007 Feb;49(2 Suppl 2):S12-154
- [14] Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2010 Jan 8;340:b5444
- [15] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care* 2015 Jan;38(1):140-9
- [16] Lubowsky ND, Siegel R, Pittas AG et al. Management of glycemia in patients with diabetes mellitus and CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2007 Nov;50(5):865-79
- [17] DeFronzo RA, Barzilai N, Simonson DC et al. Mechanism of metformin action in obese and lean noninsulin-dependent diabetic subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1991 Dec;73(6):1294-301
- [18] Associazione Medici Diabetologi (AMD) – Società Italiana di Diabetologia (SID). *Standard Italiani per la cura del diabete mellito*, 2016.
- [19] Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *The American journal of medicine* 1997 Dec;103(6):491-7
- [20] McIntosh B, Cameron C, Singh SR et al. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open medicine : a peer-reviewed, independent, open-access journal* 2011;5(1):e35-48
- [21] Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews* 2010 Apr 14;(4):CD002967
- [22] Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2005 Oct 8;366(9493):1279-89
- [23] Nesto RW, Bell D, Bonow RO et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. October 7, 2003. *Circulation* 2003 Dec 9;108(23):2941-8
- [24] Loke YK, Singh S, Furberg CD et al. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2009 Jan 6;180(1):32-9
- [25] Lewis JD, Ferrara A, Peng T et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes care* 2011 Apr;34(4):916-22
- [26] Neumann A, Weill A, Ricordeau P et al. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2012 Jul;55(7):1953-62
- [27] Monami M, Dicembrini I, Mannucci E et al. Thiazolidinediones and cancer: results of a meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta diabetologica* 2014 Feb;51(1):91-101
- [28] Galle J, Kleophas W, Dellanna F et al. 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: Results from the PIOren Study. *Nephron extra* 2012 Jan;2(1):104-14
- [29] Nissen SE, Wolski K Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *The New England journal of medicine* 2007 Jun 14;356(24):2457-71
- [30] Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP et al. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews* 2005 Apr 18;(2):CD003639
- [31] Schnell O, Mertes G, Standl E et al. Acarbose and metabolic control in patients with type 2 diabetes with newly initiated insulin therapy. *Diabetes, obesity & metabolism* 2007 Nov;9(6):853-8
- [32] DA TOGLIERE
- [33] Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *The New England journal of medicine* 2006 Dec 7;355(23):2427-43
- [34] Holstein A, Plaschke A, Egberts EH et al. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glibenclamide versus glibenclamide. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2001 Nov-Dec;17(6):467-73
- [35] Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes care* 2007 Feb;30(2):389-94
- [36] A study of the effects of hypoglycemia agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. VI. Supplementary report on nonfatal events in patients treated with tolbutamide. *Diabetes* 1976 Dec;25(12):1129-53
- [37] Monami M, Genovese S, Mannucci E et al. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, obesity & metabolism* 2013 Oct;15(10):938-53
- [38] Schramm TK, Gislason GH, Vaag A et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *European heart journal* 2011 Aug;32(15):1900-8
- [39] Sampanis Ch Management of hyperglycemia in patients with diabetes mellitus and chronic renal failure. *Hippokratia* 2008 Jan;12(1):22-7
- [40] Hollingdal M, Sturis J, Gall MA et al. Repaglinide treatment amplifies first-phase insulin secretion and high-frequency pulsatile insulin release in Type 2 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2005 Oct;22(10):1408-13
- [41] Holstein A, Egberts EH Risk of hypoglycaemia with oral antidiabetic agents in patients with Type 2 diabetes. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 2003 Oct;111(7):405-14
- [42] Hasslacher C, Multinational Repaglinide Renal Study Group Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes care* 2003 Mar;26(3):886-91
- [43] Drucker DJ, Nauck MA The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet (London, England)* 2006 Nov 11;368(9548):1696-705
- [44] Mest HJ, Mentlein R Dipeptidyl peptidase inhibitors as new drugs for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005 Apr;48(4):616-20

- [45] Deacon CF, Mannucci E, Ahrén B et al. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes—a review and meta analysis. *Diabetes, obesity & metabolism* 2012 Aug;14(8):762-7
- [46] Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine* 2013 Oct 3;369(14):1317-26
- [47] White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2013 Oct 3;369(14):1327-35
- [48] Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2015 Jul 16;373(3):232-42
- [49] Zannad F, Cannon CP, Cushman WC et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet (London, England)* 2015 May 23;385(9982):2067-76
- [50] Filion KB, Azoulay L, Platt RW et al. A Multicenter Observational Study of Incretin-based Drugs and Heart Failure. *The New England journal of medicine* 2016 Mar 24;374(12):1145-54
- [51] Groop PH, Cooper ME, Perkovic V et al. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. *Diabetes care* 2013 Nov;36(11):3460-8
- [52] Udell JA, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: observations from the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes care* 2015 Apr;38(4):696-705
- [53] Buse JB, Rosenstock J, Sesti G et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet (London, England)* 2009 Jul 4;374(9683):39-47
- [54] Drucker DJ, Buse JB, Taylor K et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet (London, England)* 2008 Oct 4;372(9645):1240-50
- [55] Blevins T, Pullman J, Malloy J et al. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011 May;96(5):1301-10
- [56] Rosenstock J, Raccach D, Korányi L et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). *Diabetes care* 2013 Oct;36(10):2945-51
- [57] Wysham C, Blevins T, Arakaki R et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes care* 2014 Aug;37(8):2159-67
- [58] Kapitza C, Forst T, Coester HV et al. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin. *Diabetes, obesity & metabolism* 2013 Jul;15(7):642-9
- [59] Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews. Endocrinology* 2012 Dec;8(12):728-42
- [60] Robinson LE, Holt TA, Rees K et al. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. *BMJ open* 2013 Jan 24;3(1)
- [61] Wang B, Zhong J, Lin H et al. Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. *Diabetes, obesity & metabolism* 2013 Aug;15(8):737-49
- [62] Seino Y, Min KW, Niemoeller E et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). *Diabetes, obesity & metabolism* 2012 Oct;14(10):910-7
- [63] Riddle MC, Forst T, Aronson R et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo 1). *Diabetes care* 2013 Sep;36(9):2497-503
- [64] Riddle MC, Aronson R, Home P et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). *Diabetes care* 2013 Sep;36(9):2489-96
- [65] Blonde L, Jendle J, Gross J et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet (London, England)* 2015 May 23;385(9982):2057-66
- [66] Davies MJ, Bain SC, Atkin SL et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Placebo as Add-on to Glucose-Lowering Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment (LIRA-RENAL): A Randomized Clinical Trial. *Diabetes care* 2016 Feb;39(2):222-30
- [67] Linnebjerg H, Kothare PA, Park S et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of exenatide. *British journal of clinical pharmacology* 2007 Sep;64(3):317-27
- [68] DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S et al. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes, obesity & metabolism* 2012 Jan;14(1):5-14
- [69] Chen LH, Leung PS. Inhibition of the sodium glucose co-transporter-2: its beneficial action and potential combination therapy for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, obesity & metabolism* 2013 May;15(5):392-402
- [70] Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine* 2013 Aug 20;159(4):262-74
- [71] Taylor SI, Blau JE, Rother KI et al. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2015 Aug;100(8):2849-52
- [72] Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K et al. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2016 Jan;101(1):157-66
- [73] AIFA: Nota Informativa Importante sui medicinali a base di canagliflozin (02/05/2016) (www.agenziafarmaco.gov.it - accesso il 12 giugno 2016)
- [74] Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2015 Nov 26;373(22):2117-28
- [75] Kohan DE, Fioretto P, Tang W et al. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney international* 2014 Apr;85(4):962-71
- [76] Barnett AH, Mithal A, Manassie J et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The lancet. Diabetes & endocrinology* 2014 May;2(5):369-84
- [77] Schmitz O, Alberti KG, Christensen NJ et al. Aspects of glucose homeostasis in uremia as assessed by the hyperinsulinemic euglycemic clamp technique. *Metabolism: clinical and experimental* 1985 May;34(5):465-73
- [78] Weinrauch LA, Healy RW, Leland OS Jr et al. Decreased insulin requirement in acute renal failure in diabetic nephropathy. *Archives of internal medicine* 1978 Mar;138(3):399-402
- [79] Charpentier G, Riveline JP, Varroud-Vial M et al. Management of drugs affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure. *Diabetes & metabolism* 2000 Jul;26 Suppl 4:73-85

[80] Mak RH Impact of end-stage renal disease and dialysis on glycemic control. *Seminars in dialysis* 2000 Jan-Feb;13(1):4-8

[81] Quellhorst E Insulin therapy during peritoneal dialysis: pros and cons of various forms of administration. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2002 Jan;13 Suppl 1:S92-6

[82] Williams ME, Garg R Glycemic management in ESRD and earlier stages of CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2014 Feb;63(2 Suppl 2):S22-38