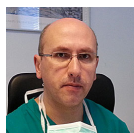


PUNTI DI VISTA

Ipoglicemizzanti orali nella malattia renale cronica: quali limiti nell'uso clinico



Antonio Granata¹, Monica Insalaco¹, Pierpaolo Di Nicolò², Viviana R. Scarfia³, Leo Russo¹, Giuseppe D'anna¹, Paolo Lentini⁴, Fulvio Fiorini⁵, Pasquale Fatuzzo⁶

(1) Dipartimento di Nefrologia-Dialisi e Medicina Interna - Ospedale "San Giovanni di Dio", Agrigento

(2) UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale "S. Maria della Scaletta", Imola (BO)

(3) Dipartimento di Nefrologia-Dialisi e Medicina Interna - Ospedale "San Giovanni di Dio", Agrigento

(4) UOC Nefrologia e Dialisi - Ospedale "San Bassiano", Bassano del Grappa (VI)

(5) UOC Nefrologia e Dialisi - Ospedale "Santa Maria della Consolazione", Rovigo

(6) Cattedra di Nefrologia - Scuola di Specializzazione in Nefrologia, AOU "Vittorio Emanuele - Policlinico", Catania

Corrispondenza a: Antonio Granata; Via F. Paradiso n°78/a, I-95024 Acireale (CT) Italy; Tel. +39 0922 442292, Fax +39 0922 442238; mail: antonio.granata4@tin.it

Abstract

Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato come negli ultimi anni vi sia un chiaro aumento dell'incidenza e della prevalenza del diabete mellito di tipo II (DM2) in tutto il mondo, specie nei paesi industrializzati ove rappresenta la causa più frequente di malattia renale cronica (CKD). Nella nefropatia diabetica l'evoluzione verso l'uremia terminale può essere rallentata solo attraverso uno stretto controllo glicemico poiché nessun farmaco ipoglicemizzante ha dimostrato di possedere un effetto nefroprotettivo diretto. Nel 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 (GFR) può determinarne molteplici alterazioni farmacocinetiche ed esporre il paziente a gravi effetti collaterali qualora non se ne consideri una prudente riduzione di dose o addirittura la sospensione. Gli approcci farmacologici al trattamento del DM2 comprendono i farmaci ipoglicemizzanti orali tradizionali (insulino sensibilizzanti, insulino-secretagoghi e farmaci inibitori dell'assorbimento del glucosio), farmaci del sistema incretinico (sia orali che iniettivi) e, laddove tali farmaci siano insufficienti o controindicati si propone l'introduzione in terapia dell'insulina. L'obiettivo di questa rassegna è quello di valutare le evidenze relative all'impiego dei farmaci ipoglicemizzanti orali (con particolare attenzione agli inibitori della DPP-4) nel DM2 con malattia renale cronica da stadio III-IV a terminale, poiché in presenza di eGFR > 60 ml/min solitamente non sono necessari aggiustamenti posologici

Parole chiave: acidosi lattica, diabete mellito tipo II, ipoglicemizzanti orali, malattia renale cronica, terapia

Oral hypoglycemic drugs in chronic kidney disease: which limitations in the clinical setting

A large amount of recent epidemiological studies have shown the worldwide growth on the incidence and prevalence of diabetes mellitus type II (DM2), especially in industrialized countries where DM2 is the most frequent cause of chronic kidney disease. Diabetic nephropathy progression to ESRD (End Stage Renal Disease) may be slowed down only with a tight glycemic control, since no hypoglycemic drugs have been shown to possess renoprotective effects. Treatment with oral hypoglycemic agents should be closely and regularly monitored in patients with diabetic nephropathy since the decline of renal function below

60 ml/min of glomerular filtration rate (GFR) could cause multiple pharmacokinetic alterations. It may expose the patient to serious side effects if cautious dose reduction or even withdrawal of these drugs is not considered. Pharmacological approaches to the treatment of diabetes type 2 include the traditional oral hypoglycemic drugs (insulin sensitizers, insulin secretagogues and drugs inhibiting the absorption of glucose), incretin system drugs (orally or intravenously administered) and insulin therapy, if these drugs are insufficient or are contraindicated. The objective of this review is to evaluate the evidence regarding the use of oral hypoglycemic agents (with particular attention to the DPP-4 inhibitors) in diabetes type 2 with chronic kidney disease stage III- IV and ESRD, while in case of eGFR > 60 ml / min no dosage adjustment is usually required

Key words: chronic kidney disease, lactic acidosis, oral hypoglycemic drugs, therapy, type II diabetes mellitus

Introduzione

Secondo i dati della World Health Organization (OMS) 347 milioni di persone nel mondo sono affette da Diabete Mellito (DM) di cui il 90 % da DM2 e più dell' 80 % dei casi sono riportati in Paesi a tenore economico medio-basso [1]. Negli USA nel 2010 si stimavano circa 25,8 milioni di persone affette da DM, con circa 1,8 milioni di nuovi casi/anno [2] mentre in Italia la prevalenza del DM è salita al 5.5 % della popolazione con oltre 3 milioni di persone affette ed in cui il DM2 costituisce oltre il 90% dei casi con stime di circa 250.000 nuovi casi/anno [3] [4] (full text). La nefropatia diabetica è in aumento in molti paesi industrializzati e rappresenta una complicanza sempre più frequente sia nel DM1 che nel DM2 e si manifesta in genere a 20-25 anni dall'esordio in circa il 30% dei pazienti, diventando la prima causa di uremia terminale. In uno studio longitudinale [5] (full text) coinvolgente 6000 soggetti di età compresa tra i 35 e i 75 anni la malattia renale cronica (CKD), definita dalla presenza di eGFR <60ml/min e/o dalla presenza di microalbuminuria o proteinuria, era presente in circa il 30% dei diabetici. Fox et al. [6], in uno studio longitudinale condotto su 2585 pazienti riportavano che la presenza del DM2 determinava a 20 anni un aumento del rischio di sviluppare CKD *de novo* pari a circa 2,5 volte quello di una persona non diabetica. Secondo altri autori il DM2 aumenta il rischio di CKD di 2.6 volte [7] e il rischio di uremia terminale di 3 volte [8] (full text) Negli USA oltre il 44 % dei pazienti dializzati incidenti è diabetico mentre in Italia la prevalenza dei diabetici in dialisi oscilla intorno al 14 %. Complessivamente, l'aumentata incidenza di DM2, la maggiore sopravvivenza dei pazienti diabetici, l'invecchiamento della popolazione, e l'espansione demografica spiegano il significativo incremento del numero di soggetti diabetici che vivono fino ad andare incontro all'uremia terminale. Per limitare la progressione della malattia diabetica e l'insorgenza delle sue complicanze è riconosciuta l'efficacia di presidi di prima linea quali la dieta ipocalorica e l'esercizio fisico ed in caso di insufficienza delle suddette misure, si rende necessario dapprima l'utilizzo dei farmaci ipoglicemizzanti orali (anche tra loro combinati) ed in ultima istanza la terapia insulinica.

Studi quali DCCT [9] (full text), UKPDS [10] e ADVANCE [11] (full text), hanno dimostrato il ruolo chiave dello stretto controllo glicemico nel ridurre rischio e/o progressione di danno renale nei pazienti diabetici e nei diabetici in emodialisi un ridotto rischio di mortalità [12] (full text). Nei pazienti con eGFR < di 60 ml/min/1,73m² alcuni antidiabetici orali sono formalmente controindicati, altri necessitano solo di una riduzione della dose. Nonostante queste raccomandazioni, l'aggiustamento della dose viene effettuata raramente tanto che Meyers et al. [7] in un'indagine retrospettiva riportavano che solo il 15 % dei pazienti in terapia con sitagliptin e lo 0,1 % di quelli in trattamento con metformina ricevevano dosi appropriate di farmaco rispetto al grado di CKD. Il rischio di ipoglicemia aumenta con il peggioramento della funzione renale e l'ipoglicemia secondaria a terapia ipoglicemizzante è la

quarta causa di ospedalizzazione per reazioni avverse ai farmaci tra gli anziani [8] (full text). Questa rassegna riesamina l'uso degli ipoglicemizzanti orali nei pazienti con CKD e discute delle possibili opzioni terapeutiche, inclusi i recenti dati sulle incretine.

Caratterizzazione renale dei pazienti con DM2

Almeno un monitoraggio annuale della funzione renale è raccomandato per tutti i soggetti adulti diabetici con la determinazione dei livelli di creatinemia, il calcolo del eGFR, utilizzando una delle formule disponibili (MDRD-4 variabili o CKD-Epi; entrambe presentano buona performance per valori di $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2 > 20 \text{ ml/min/1,73m}^2$), e la determinazione del rapporto albuminuria/creatinuria [13]. L'equazione secondo lo studio MDRD, che richiede solo la creatinemia e l'età del paziente, è la formula più comunemente utilizzata anche se presenta tendenza alla sottostima per valori di $GFR > 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Entrambe le formule (MDRD-4 variabili e CKD-Epi) presentano tendenza alla sovrastima quando $GFR < 20 \text{ ml/min/1,73m}^2$ mentre la CKD-Epi è da preferire quando $GFR > 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Per tutti i livelli di GFR ed in presenza di normale funzione tiroidea la formula GFR basata sulla Cistatina-C ($GFR = (86,7/\text{Cistatina-C}) - 4,2$), risulta essere la più affidabile anche se non è portata di tutti i centri di nefrologia e/o diabetologia.

Trattamenti ipoglicemizzanti e rene

Il controllo glicemico è l'unico intervento terapeutico efficace per la prevenzione primaria della nefropatia diabetica in soggetti normoalbuminurici e normotesi. Nei soggetti affetti da DM2, lo studio UKPDS [10] ha dimostrato che il trattamento ipoglicemizzante intensivo riduce l'incidenza e la progressione della microalbuminuria indipendentemente dal tipo di trattamento antidiabetico utilizzato (ad es., biguanidi, glitazoni, insulina, etc). Ad oggi, non è possibile dimostrare se un determinato farmaco antidiabetico sia più efficace di un altro nel dar luogo a nefroprotezione. Il principale obiettivo è di raggiungere valori di HbA1c < 7% assicurandosi che l'uso di un dato farmaco antidiabetico sia compatibile con la funzione renale (Tabella 1) [14].

Ipoglicemizzanti orali nella malattia renale cronica

Il farmaco antidiabetico ideale riduce la glicemia senza aumentare il rischio di ipoglicemia o di incremento ponderale. Tra i possibili farmaci antidiabetici orali, le sulfaniluree e le glinidi

Tabella 1. Classi di farmaci ipoglicemizzanti orali

Sulfaniluree	glibenclamide, glimepiride, glicazide, glipizide
Glinidi	repaglinide, nateglinide, mitiglinide
Biguanidi	metformina
Glitazoni	rosiglitazone, pioglitazone
Inibitori dell' α -glucosidasi intestinale	acarbose, miglitolo, voglibose
Incretine	GLP-1 agonisti exenatide, liraglutide* DPP-4 inibitori sitagliptin, vidagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin
Analoghi della Amilina	pramlintide*
Agonisti del recettore della dopamina	bromocriptina mesilato*

*somministrazione sc

sono associate a rischio di ipoglicemia. Questi farmaci stimolano il rilascio di insulina dalle cellule β -pancreatiche a seguito dell'interazione con i canali del potassio ATP-dipendenti, indipendentemente dai livelli di glucosio. Quando le sulfaniluree sono associate ad insulina, il rischio di ipoglicemia può aumentare di più di 14 volte [15] e la presenza di CKD ne costituisce il maggiore fattore di rischio.

Sulfaniluree

Le sulfaniluree sono utilizzate per il trattamento del DM2 da più di 50 anni. Le sulfaniluree di prima generazione (clorpropamide, tolbutamide) sono state abbandonate a causa del rischio di ipoglicemia prolungata. Le sulfaniluree di seconda generazione (glipizide, glibenclamide=gliburide, glimepiride e gliclazide) hanno una breve emivita (5-15 ore), ma la loro durata d'azione può essere anche di 24 ore. I farmaci appartenenti a questa classe sono denominati anche "secretagoghi", in quanto il loro principale meccanismo d'azione è rappresentato dall'aumento della secrezione insulinica. L'effetto ipoglicemizzante delle sulfaniluree è più rapido e più potente se comparato alla metformina o al rosiglitazone, ma può diminuire nel tempo [16] (full text). Il rischio di ipoglicemia indotto dalle sulfaniluree nella CKD è dovuto all'accumulo di metaboliti attivi. Altri fattori possono contribuire al rischio di ipoglicemia, come la dose, l'assenza di carboidrati nel pasto, la malnutrizione, l'eccessiva assunzione di alcool, l'insufficienza epatica, lo scompenso cardiaco e l'età avanzata mentre l'interazione delle sulfaniluree con altri farmaci (antidiabetici orali, ACE-inibitori, ciclofosfamide, chinolonici, β -bloccanti, salicilati, claritromicina, etc.) può aumentarne l'effetto ipoglicemizzante aumentando il rischio di ipoglicemia. Gli inibitori di pompa protonica ne favoriscono l'assorbimento a livello intestinale, mentre il Warfarin ed i FANS ne spiazzano il legame con le proteine plasmatiche potenziandone l'effetto. La loro eliminazione sia con l'emodialisi che con la dialisi peritoneale non è significativa.

Glipizide: (Minidiab[®]; 2,5-20 mg/die) è un farmaco a rapido assorbimento, rapida azione e metabolismo completamente epatico. Questa ultima caratteristica associata all'inattività dei suoi metaboliti rende la glipizide un farmaco di scelta negli stadi CKD-3/5 poiché non incrementa il rischio di ipoglicemia e non necessita di aggiustamenti posologici [17].

Glibenclamide (=gliburide) (Daonil[®], Euglucon[®]; 2,5-10 mg/die) è metabolizzato dal fegato, ed è eliminato in uguale misura con la bile e con le urine. Alcuni dei suoi metaboliti sono attivi e possono accumularsi nella CKD sebbene l'eliminazione epatobiliare possa parzialmente compensare la ridotta eliminazione renale. Episodi di ipoglicemia possono essere severi e durare più di 24 ore in presenza di CKD. La glibenclamide può essere usata con cautela in pazienti con CKD-2 (eGFR 60-90 ml/min/1,73m²) ed è controindicata dalla CKD-3 stadio in poi (eGFR <60 ml/min/1,73m²). Potrebbe determinare un incremento delle concentrazioni plasmatiche di ciclosporina, aumentandone significativamente la tossicità.

Glimepiride (Amaryl[®], Solosa[®]; 1-8 mg/die) è metabolizzata dal fegato in due principali metaboliti, uno dei quali ha attività ipoglicemizzante. In pazienti con CKD, questi metaboliti possono accumularsi e malgrado la sua emivita sia di 5-7 ore, il farmaco può causare severi episodi di ipoglicemia che nei nefropatici possono persistere per più di 24 h. Un aggiustamento della dose è necessario nella CKD lieve mentre secondo le K-DOQI 2012 negli stadi CKD-3/5, non in dialisi, può essere impiegata partendo con la dose minima di 1 mg/die [17].

Gliclazide (Diamicron RM[®], Diabrezide[®]; 30-120 mg/die) è metabolizzata dal fegato in metaboliti inattivi, che sono eliminati prevalentemente con le urine (80%). Poiché i suoi metaboliti non hanno effetto ipoglicemizzante presenta un minore rischio di ipoglicemia severa

rispetto a glibenclamide e glimepiride e sebbene non siano disponibili dati in pazienti con CKD-5, diversi studi hanno dimostrato che non si verificano modifiche di farmacocinetica e che non c'è rischio di ipoglicemia in pazienti con GFR >40 ml/min/1,73m². Secondo le K-DOQI 2012 non sono richiesti aggiustamenti di dose per la gliclazide negli stadi CKD-3/5 non in dialisi [17].

Glinidi

A differenza delle sulfaniluree questi farmaci stimolano la secrezione insulinica in maniera rapida e di breve durata. Le tre glinidi disponibili sono: repaglinide, nateglinide e mitiglinide. Questi farmaci sono caratterizzati da rapido inizio, breve durata d'azione e minor potenza rispetto alle sulfaniluree. Vanno assunte solamente prima di un pasto contenente carboidrati, e riducono efficacemente la glicemia postprandiale. Il rischio di ipoglicemia è più basso rispetto alle sulfaniluree. La loro eliminazione sia con l'emodialisi che con la dialisi peritoneale non è significativa.

La **Repaglinide** (Novonorm[®]; 0.5-12 mg/die) è l'unico attualmente in commercio in Italia ed agisce legandosi ad un recettore della membrana β -cellula che è diverso da quello della sulfaniluree, ma ha una attività simile e cioè stimola la secrezione di insulina. Il legame è rapido e di breve durata e questo spiega l'efficacia selettiva sulla glicemia post-prandiale. E' prevalentemente metabolizzata a livello epatico, e meno del 10% si trova nelle urine. Sebbene l'insufficienza renale possa leggermente prolungarne l'emivita, l'uso di repaglinide non è controindicato nei pazienti con stadio CKD-3/5 o in trattamento dialitico. Dovrebbe essere somministrata una dose pre-prandiale di 0.5-4 mg in accordo con la risposta della glicemia post-prandiale, considerando che se il GFR è minore di 30 mL/min/1.73 m² si consiglia una dose di partenza di 0.5 mg con i pasti [17].

La **Nateglinide** (Starlix[®]; 60-360 mg/die) è metabolizzata dal fegato con un'emivita di 1.2-1.8 ore. Il farmaco originario o alcuni metaboliti attivi possono accumularsi in caso di CKD per cui il suo impiego in tale contesto clinico deve essere effettuato con cautela.

La **Mitiglinide** (Glufast[®]; 7.5-30 mg) presenta una affinità recettoriale superiore a quella delle altre glinidi (mitiglinide > repaglinide > nateglinide) con un rapido effetto ipoglicemico ed una altrettanta veloce scomparsa dal circolo con scarsa eliminazione renale. La sua notevole selettività suggerisce un'azione specifica sulle cellule β -pancreatiche con scarsi effetti indesiderati sul sistema cardiovascolare e scarso rischio di ipoglicemia. A partire da valori di GFR <60 mL/min/1.73 m² si realizza un raddoppio dell'emivita del farmaco per cui ne è consigliata una riduzione posologica ed alla dose minore non ne sarebbe controindicato l'impiego in dialisi [18].

Biguanidi

Le biguanidi sono state introdotte nella terapia del DM2 nel corso degli anni 50. Questa classe di farmaci comprende la fenformina e la metformina, quest'ultima è l'unica utilizzata in Italia. A differenza di altri farmaci antidiabetici, come ad esempio le sulfaniluree, non determinano un aumento di rilascio di insulina per cui non causano ipoglicemia.

Metformina (Glucophage[®], Metforal[®]; 500-3.000 mg/die). Le linee guida internazionali individuano nella metformina il farmaco di prima scelta per il trattamento del DM2. Ha il vantaggio di ridurre efficacemente i livelli di glicemia e favorire la perdita di peso, senza aumentare il rischio di ipoglicemia. La sua azione ipoglicemizzante è legata principalmente alla riduzione della produzione epatica di glucosio ed alla utilizzazione del glucosio da parte

dei tessuti periferici. Riduce, inoltre, l'assorbimento intestinale del glucosio e migliora la risposta secretoria del pancreas. Un volta somministrato viene assorbito per circa il 50-60% ed eliminato immutato per via renale attraverso la filtrazione glomerulare e la secrezione tubulare. Pertanto in caso di CKD esiste il rischio di accumulo del farmaco ed in questo contesto l'acidosi lattica è una evenienza rara (circa 6,3 casi ogni 100.000 pazienti/anno) ma molto seria con una mortalità intorno al 50 % [19]. L'acidosi lattica è spesso favorita dalla presenza di altre condizioni quali lo scompenso cardiaco, l'insufficienza epatica, l'età avanzata, l'eccessiva assunzione di alcool, la somministrazione di mezzo di contrasto iodato, l'ipossiemia e lo shock. La relazione causale tra acidosi lattica e accumulo di metformina non è mai stata dimostrata con chiarezza e la causa principale dell'acidosi sembra essere soprattutto correlata alla co-presenza di ipossia [20] (full text) [21]. Nella pratica clinica quotidiana l'acidosi lattica la si riscontra solitamente nel paziente anziano in terapia con metformina che si presenta disidratato e con CKD. Inoltre, un sovradosaggio di metformina (per esempio in caso di tentato suicidio) è stato associato a severa e letale acidosi lattica, anche in soggetti in buona salute [22]. È fondamentale sottolineare l'importanza di sospendere la metformina in caso di vomito, diarrea, o altre cause di disidratazione come anche esami strumentali con mezzo di contrasto iodato. Consigliamo, dunque, di usare con cautela il farmaco e aggiustare la dose sulla base di una valutazione della funzione renale più di una volta l'anno nei pazienti con GFR compreso tra 45 e 60 mL/min/1.73m² e di sospendere il trattamento non appena il GFR scenda sotto i 45 mL/min/1.73m². Questo approccio è più restrittivo, ma anche più sicuro, del limite di 30 mL/min/1.73m² proposto da Lipska [21]. Utile ricordare che nei soggetti sottoposti a bypass gastrico si ha un aumento della biodisponibilità della metformina del 50% per cui la dose, in questi casi, deve essere ridotta già con gradi più lievi di CKD. L'emodialisi a differenza della dialisi peritoneale rimuove il farmaco (Tabella 2).

Glitazoni

I glitazoni sono potenti insulino-sensibilizzanti usati nel trattamento del DM2 da oltre un decennio. L'effetto metabolico deriva dal miglioramento dell'insulino-sensibilità nel fegato, nel tessuto adiposo e nel muscolo, conducendo ad un controllo glicemico duraturo. Il loro arrivo nel mercato statunitense era stato accolto con entusiasmo, portando ad una diffusa prescrizione nonostante l'evidenza dell'efficacia a lungo termine fosse ancora carente. Il rischio di ritenzione idrosalina, aumentato dalla CKD e dalla terapia insulinica, fu individuato solo dopo la loro commercializzazione. Questo rischio, interessa circa il 5-15% dei pazienti trattati con rosiglitazone (Avandia[®]) o pioglitazone (Actos[®], 15-45 mg/die) e le esperienze accumulate nei sette anni successivi alla commercializzazione specie sulla sicurezza cardiovascolare hanno determinato nel 2010 il ritiro dal commercio del rosiglitazone. Gli studi sulla sicurezza cardiovascolare del pioglitazone sono, per il momento, rassicuranti. I glitazoni sono anche associati a rischio di osteoporosi, soprattutto nelle donne in post-menopausa. La recente identificazione di un possibile rischio di tumore della vescica con il pioglitazone ha condotto alla raccomandazione di evitarne l'uso nei pazienti con anamnesi positiva per neoplasia vescicale e di usarlo con cautela in presenza di fattori di rischio per neoplasia vescicale (età, fumo di sigaretta, esposizione ad alcuni agenti chemioterapici). Né le autorità europee né quelle degli Stati Uniti, tuttavia, hanno richiesto il ritiro dal commercio del pioglitazone. Questo farmaco continua ad essere approvato per il trattamento del DM2 in pazienti intolleranti o inadeguatamente controllati con la metformina. Comunque, la Francia e la Germania hanno ritirato dal mercato il pioglitazone e recentemente Swissmedic limita l'uso del pioglitazone a due anni e raccomanda di continuare la terapia solo se i benefici del farmaco superano il rischio di tumore della vescica. La farmacocinetica del pioglitazone non

è alterata in caso di CKD, per cui negli stadi 3-5 non sembra necessario un aggiustamento della dose [17]. Nonostante questo vantaggio ed il fatto che il pioglitazone non induca ipoglicemia, il farmaco dovrebbe essere utilizzato con cautela nella CKD a causa del rischio di ritenzione idrosalina e di scompenso cardiaco. I dati relativi alla sua sicurezza nei pazienti in dialisi sono ancora molto limitati. Appare pertanto prudente raccomandare cautela nell'uso del pioglitazone in tutti i pazienti con eGFR <60 ml/min/1,73m².

Inibitori dell'alfa-glucosidasi

Questi farmaci (acarbose, miglitolo, voglibose) rallentano l'assorbimento intestinale di carboidrati attraverso l'inibizione dell'enzima intestinale alfa-glucosidasi. La loro efficacia ipoglicemizzante è bassa, ed effetti collaterali come flatulenza e diarrea ne limitano l'utilizzo. Questi farmaci sono occasionalmente prescritti per l'ipoglicemia reattiva in pazienti che hanno subito un intervento di by-pass gastrico. L'uso di acarbose (Glucobay[®], 50-300 mg/

Tabella 2. Dosetabelle degli ipoglicemizzanti orali in base alla funzione renale

Classe	CKD stadio	I-II	IIIa	IIIb	IV	V
	eGFR (ml/min)	>60	45-60	30-45	15-30	<15-dialisi
Sulfaniluree	Glibenclamide	_____				
	Glimepiride	_____				
	Glicazide	_____	_____	_____	_____	_____
	Glipizide	_____	_____	_____	_____	_____
Glinidi	Repaglinide	_____	_____	_____	_____	_____
	Nateglinide	_____	_____	_____		
	Mitiglinide	_____	_____	_____		
	Metformina	_____	_____	_____		
Glitazoni	Rosiglitazone	_____	_____	_____	_____	_____
	Pioglitazone	_____	_____	_____	_____	_____
Inib. α-glucosid.	Acarbose	_____	_____	_____		
	Miglitolo	_____	_____	_____		
	Voglibose	_____	_____	_____		
GLP-1 Agonisti	Exenatide	_____	_____	_____		
	Liraglutide	_____	_____			
DPP-4 inibitori	Sitagliptin	_____	_____	_____	_____	_____
	Vidagliptin	_____	_____	_____		
	Saxagliptin	_____	_____	_____	_____	_____
	Linagliptin	_____	_____	_____	_____	_____
	Alogliptin	_____	_____	_____	_____	_____
Analoghi della Amilina	Pramlintide	_____	_____	_____		
Agonisti del recettore della dopamina	Bromocriptina*					
Insulina		_____	_____	_____	_____	_____

Legenda: "_____" = dose piena; "_____" = dose ridotta/cautela

* Dopamine Receptor Agonist: nessuno studio è stato condotto nei pazienti con deficit della funzione renale

die), l'unico in commercio in Italia, non è considerato di prima linea nei nefropatici 3 stadio a causa del rischio di accumulo e della scarsa esperienza, mentre è controindicato se $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

Agonisti del recettore per il GLP-1 e inibitori del DPP-IV

Il meccanismo d'azione degli agonisti del recettore per il GLP-1 e degli inibitori dell'enzima DPP-IV si basa sulla fisiologia delle incretine. Essi possono essere tenuti in considerazione occasionalmente nei pazienti con insufficienza renale. L'ormone GLP-1 gioca un ruolo centrale nell'omeostasi del glucosio. È secreto dalle L-cellule della mucosa intestinale in risposta all'introduzione di cibo. Il GLP-1 riduce i livelli di glicemia post-prandiale stimolando la produzione e secrezione di insulina con modalità glucosio-dipendente. Questa stimolazione si verifica solo in presenza di elevati livelli di glucosio plasmatico. Il rischio estremamente basso di ipoglicemia associato a questi farmaci è un aspetto importante quando si consideri il loro uso in pazienti con CKD. Oltre a stimolare la secrezione di insulina, il GLP-1 riduce la secrezione di glucagone e la produzione epatica di glucosio. Gli agonisti del recettore per il GLP-1, in particolare quelli a breve durata d'azione (Exenatide) rallentano considerevolmente lo svuotamento gastrico, e aumentano la sazietà con una ridotta introduzione di cibo come fanno gli agonisti a lunga durata d'azione (liraglutide o exenatide a rilascio prolungato) (Tabella 3).

Agonisti del recettore per il GLP-1

Gli agonisti del recettore del GLP-1 costituiscono un'opzione terapeutica per pazienti che non riescono a raggiungere un adeguato controllo glicemico con la metformina da sola o con più antidiabetici orali. Questi farmaci sono particolarmente utili quando l'obiettivo non è solo migliorare il trattamento del diabete, ma anche favorire la perdita di peso, soprattutto in pazienti con obesità severa a rischio di ulteriore incremento ponderale in caso di inizio di terapia insulinica.

L'exenatide (Byetta[®]; 5-20 mcg/die) viene somministrato sottocute a dose di 5-10 mcg due volte al giorno e riduce l'emoglobina glicosilata dallo 0,7 al 1,5% a seconda del suo valore basale. L'exenatide viene escreta prevalentemente attraverso la filtrazione glomerulare, a seguito della rottura proteolitica. Nei pazienti con CKD lieve la clearance dell'exenatide è leggermente ridotta rispetto ai soggetti con normale funzione renale (- 13%), mentre nella CKD moderata/severa il dato assume maggiore entità con riduzioni sino al 36% e 64% rispettivamente per GFR sino a $45 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ed al di sotto di $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Nei pazienti con CKD-5 o nei dializzati, la clearance si riduce dell'84% e sono stati riportati casi di insufficienza renale acuta o di peggioramento della funzione renale associati all'impiego di exenatide. L'exenatide non è raccomandata nei pazienti con $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Nei pazienti con CKD-3, l'exenatide dovrebbe essere utilizzato con grande cautela e a dose più bassa, poiché l'incidenza e l'intensità degli effetti collaterali gastrointestinali potrebbe aumentare. L'esperienza clinica in questi pazienti è molto limitata. L'uso di Bydureon[®] (exenatide a rilascio prolungato) non è raccomandato nella CKD3-5. I recettori per il GLP-1 sono espressi a livello tubulare renale, ed è stato visto che gli agonisti di questi recettori hanno proprietà diuretiche. Come risultato, l'effetto diuretico di tale terapia può peggiorare la funzione renale, specie in coloro che assumono inibitori del sistema renina-angiotensina o diuretici. La contrazione del volume extracellulare può anche essere peggiorata dagli effetti collaterali gastrointestinali (vomito) e precipitare verso l'insufficienza renale acuta. I dia-

Tabella 3. Caratteristiche farmacocinetiche delle varie classi di ipoglicemizzanti orali e loro impiego nei vari stadi di CKD

Classe	Farmaco	Emivita/ Durata azione	Riduzione Hb glicata (%)	Uso CKD stadio 3-5 non D		Uso CKD stadio 5 D	Note
Sulfaniluree	Glibenclamide	6-10 h/ 18-24 h	1,5	GFR<60	No	No	Tutti possono interagire con azione inibente o inductiva sul CYP2C9.
	Gliclazide	6-15 h/ 18-24 h	1,5	GFR<60>15	Si	Si con cautela	
	Glimepiride	5-7 h/>24 h	1,0 - 1,5	GFR<60>15	Cautela. Iniziare a 1 mg/die	No	
	Glipizide	3-4h/2-4h	1,0	GFR<60>15	Si	Si	non richiesti aggiustamenti di dose
Glinidi	Mitiglinide	1,5h/2-4h	1,0	GFR<60	Si. Riduzione dose	Cautela. Iniziare a 5 mg ai pasti	
	Nateglinide	1,2-1,8 h /4 h	0,9	GFR<30	Cautela. Iniziare 60 mg ai pasti	No	
	Repaglinide	0,6-1,8 h/ 4-6 h	1,0-1,5	GFR<60>30 GFR<30	Si Cautela. Iniziare 0,5 mg ai pasti	Si, con cautela	
Biguanidi	Metformina	4-9 h	1,5	GFR>60 GFR<60>45	Si Cautela considerando fattori di rischio per acidosi lattica	No	Attenzione in presenza di età avanzata-disidratazione franca-insuff. cardiaca-insuff. epatica-impiego mdc e alcool
Glitazoni	Rosiglitazone	RITIRATO dal commercio					
	Pioglitazone	3-7 h/ Metaboliti attivi e inattivi: 16-24 h	1,1	GFR<60	Cautela x rischio di ritenzione idrosalina x segnalazione oncogenicità (Ca vescicale)	Esperienza limitata: impiego con cautela	- non richiesti aggiustamenti di dose - cautela in scompenso cardiaco - attenzione in presenza di età avanzata-fumo-chemioterapici
Inibitori α-galattosidasi	Acarbose	2h/14-24h	0,5-0,8	GFR<60>30 GFR<30	Seconda scelta No	No	
	Miglitololo	2h	0,4-0,6	GFR<25	No	No	
	Voglibose	Non assorbita	0,4	GFR<60>30	In Giappone non è previsto alcun aggiustamento posologico	Negli USA non è raccomandato. In Giappone non è previsto alcun aggiustamento posologico	
Incretine GLP-1 agonisti	Exenatide	2,4 h/ lunga	1,3	GFR<60>30 GFR<30	Cautela x esperienza limitata No	No	somm. parenterale; rallenta svuotamento gastrico; pPossibili notevoli effetti collaterali gastroenterici.
	Liraglutide	13 h/lunga	1,1-1,3	GFR<60	No	No	somm. parenterale
Incretine DPP-4 inibitori	Sitagliptin	8-24 h	0,5 - 0,9%	GFR>50 GFR<50>30 GFR<30	100 mg/die 50 mg/die	25 mg/die e cautela x esperienza limitata	

				25 mg/die esperienza li- mitata			
Vidagliptin	1.5–4.5 h	0,6-0,8	GFR>50 GFR<50	50 mg x 2/die 50 mg/die	No		
Saxagliptin	2–4 h	0,7-0,8	GFR>50 GFR<50>30 GFR<30>15	Si 2.5 mg/die esperienza li- mitata	No		
Linagliptin	10–40 h	0,5-0,7	GFR>50 GFR<50	Si Si, cautela x esperienza li- mitata	cautela x espe- rienza limitata	non richiesti aggiusta- menti di dose	
Alogliptin	12-21h	0,4-0,6	GFR<50>30 GFR<30	12.5 mg/die 6.25 mg/die	6.25 mg/die		
Analoghi dell'Amilina	Pramlintide	48'	GFR<50>20	non è previsto alcun aggiu- stamento po- sologico	non sono disponibili risultati	somm. parenterale	

betici con CKD4-5, inoltre, spesso presentano neuropatia autonoma che può esacerbare ulteriormente gli effetti gastrointestinali degli agonisti del recettore per il GLP-1.

La **liraglutide** (Victoza[®]; 0,6-1,8 mg/die) è somministrata con iniezioni sottocute e la sua efficacia nel ridurre i livelli di HbA1c è superiore a quella degli analoghi a breve durata d'azione (exenatide) dovuta all'abbassamento della glicemia a digiuno, mentre l'effetto sul peso è sovrapposibile [23]. Presenta una emivita di circa 13 ore e nessun organo in particolare è responsabile della sua eliminazione. A differenza della exenatide, la liraglutide non presenta un incremento della emivita e quindi non va incontro a riduzione della clearance nei pazienti con lieve, moderata, o anche severa insufficienza renale. Pertanto, il rene non è un importante sito di eliminazione della liraglutide. I pazienti con CKD1-2 non richiedono aggiustamento della dose. L'esperienza con la liraglutide è comunque molto limitata in pazienti con CKD-3 e inesistente in quelli con CKD-4. Pertanto, questo trattamento risulta controindicato al di sotto dei 60 ml/min/1,73m² di GFR [17].

Inibitori del DPP-IV

Gli inibitori dell'enzima DPP-IV (gliptine) non costituiscono una omogenea classe di farmaci; hanno differenti proprietà chimiche e farmacocinetiche, ma hanno lo stesso meccanismo d'azione: inibizione dell'enzima DPP-IV. Le gliptine sono in media meno efficaci degli agonisti del recettore per il GLP-1 in quanto inducono una riduzione della HbA1c dallo 0,6 all'1,0%. Entrambi sono usati in combinazione con la metformina o come terapia aggiuntiva ad una combinazione di due farmaci antidiabetici.

Il **sitagliptin** (Januvia[®], Xelevia[®]; 25-100 mg/die) presenta un alto legame alle proteine plasmatiche e viene eliminato prevalentemente immodificato attraverso le urine (87%) e le feci (13%). Nei pazienti con CKD lieve, moderata o severa e nei dializzati, l'aumento dei livelli plasmatici di sitagliptin è rispettivamente di 1,7, 2,3, 3,8 e 4,5 volte maggiore se comparato ai normofunzione renale. Pertanto, l'emivita del sitagliptin nei pazienti con CKD è aumentata e correlata con il grado di deficit della funzione renale. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con GFR >50 ml/min/1,73m². I pazienti con GFR da >30 a <50 ml/min/1,73m² la dose consigliata è di 50 mg/die, mentre nei nefropatici con

GFR < 30 ml/min/1,73m² o che necessitano del trattamento dialitico la dose è di 25 mg/die. Durante la una seduta standard di emodialisi solo il 13% della dose di sitagliptin viene eliminata. Deve comunque essere ricordato che l'esperienza clinica in merito all'uso del sitagliptin negli stadi avanzati di disfunzione renale è ancora molto limitata [24] (full text). Quando il sitagliptin è combinato con la metformina, si devono tenere in considerazione le controindicazioni della metformina, soprattutto se il GFR è < 45 ml/min/1,73m² e questo vale per tutte le gliptine usate in combinazione con la metformina.

Circa l'80% della dose di **Vidagliptin** (Galvus[®] 50-100 mg/die) è metabolizzata in metaboliti inattivi con diversi meccanismi che non coinvolgono gli enzimi del citocromo P450; il 20% della dose non viene metabolizzata. Circa l'85% della dose di vidagliptin viene eliminato con le urine e il 15% si ritrova nelle feci. Il vidagliptin può essere usato senza aggiustamento di dose nei pazienti con GFR > 50 ml/min/1,73m². Sebbene questo farmaco sia, in linea di principio, controindicato in pazienti con CKD3-4, un recente studio di 24 settimane suggerisce che 50 mg di vidagliptin siano efficaci e ben tollerati in questi pazienti [25].

Il **saxagliptin** (Onglyza[®]; 2,5-5 mg/die) è escreto prevalentemente dal rene, con un 20% circa della dose escreta immutato con le urine ed un 20-50% in forma di metaboliti. Il metabolismo del saxagliptin è essenzialmente mediato dagli enzimi del citocromo 3A4/5, per cui la somministrazione di saxagliptin associata ad inibitori del citocromo 3A4/5 richiede il dimezzamento della dose. I metaboliti del saxagliptin presentano ancora il 50% dell'attività della molecola originaria. Il saxagliptin è dunque eliminato sia attraverso la biotrasformazione sia attraverso l'escrezione renale. Nei pazienti con CKD1-2 l'esposizione al saxagliptin ed ai suoi maggiori metaboliti è rispettivamente di 1,2 e 1,7 volte maggiore rispetto ai normofunzione renale. I valori nei pazienti con CKD-3 erano di 1,4 e 2,9 volte maggiori ed in quelli con CKD-4 da 2,1 a 4,5 volte. Pertanto, non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con CKD1-2, mentre un dimezzamento della dose è necessario per pazienti con CKD-3. L'uso di saxagliptin non è raccomandato per pazienti con CKD-4 anche se dati recenti suggeriscono elevata efficacia e buona tolleranza in questa classe di pazienti a dosi non superiori a 2,5 mg/die [17].

Il **linagliptin** (Trajenta[®]; 5 mg/die) fu ammesso in Italia nel Gennaio 2011 per il trattamento del DM2. Presenta alto legame alle proteine plasmatiche ed è soggetto a scarsa biotrasformazione e la sua eliminazione avviene essenzialmente attraverso le feci. Poiché l'eliminazione renale del linagliptin è estremamente bassa (circa 1%), non è richiesto alcun aggiustamento della dose nell'insufficienza renale [26].

L'**alogliptin** (Vipidia[®], Nesina[®], 6,25-25 mg/die) non ancora in commercio in Italia, viene rapidamente assorbito (1-2 h) ed eliminato lentamente soprattutto attraverso le urine. Nei pazienti con insufficienza renale vi è maggiore esposizione all'effetto del farmaco quantificabile in 1,7, 2,1, 3,2 e 3,8 volte rispettivamente in CKD lieve, moderata, severa e terminale. Per questo motivo sono consigliati aggiustamenti posologici di dose nei pazienti con CKD a partire dallo stadio 3 [27].

In ultima analisi (Tabella 2 e Tabella 3) ci sono differenze significative tra le varie gliptine. Il sitagliptin ha una emivita relativamente lunga, non ha metaboliti attivi, e presenta una significativa escrezione renale; è pertanto necessario aggiustarne la dose se presente insufficienza renale. Il vidagliptin ha una emivita molto più breve, e solo un quarto dei metaboliti attivi viene eliminato dal rene. Non è necessario alcun aggiustamento della dose con insufficienza renale lieve, mentre ciò è necessario negli stadi più avanzati di insufficienza renale. Anche il saxagliptin ha una breve emivita, ma ha metaboliti attivi. Sia il saxagliptin che i suoi metaboliti attivi sono eliminati attraverso il rene e pertanto è necessario un aggiusta-

mento della dose in caso di insufficienza renale. Il linagliptin è soggetto ad un alto legame alle proteine plasmatiche, ha una emivita relativamente lunga, e virtualmente non è sottoposto ad escrezione renale, pertanto non richiede aggiustamento della dose in pazienti con insufficienza renale. Sia l'alogliptin che i suoi metaboliti attivi sono eliminati attraverso il rene e pertanto è necessario un aggiustamento della dose in caso di insufficienza renale. Oltre che nella degradazione del GLP-1, l'enzima DPP-4 è coinvolto nel catabolismo di altre importanti proteine come la sostanza P. Noi rimaniamo cauti circa l'utilizzo degli inibitori del DPP-4 in situazioni metabolicamente complesse come la CKD-4. Poiché l'aumento della sostanza P è stato correlato all'angioedema indotto dagli ACE-inibitori, è insorta la preoccupazione che l'associazione di un ACE-I con un inibitore del DPP-4 possa esacerbare il rischio di angioedema [28] (full text). Una metanalisi di fase 3 ha mostrato che sebbene la terapia con un inibitore del DPP-4 da solo non aumentasse il rischio di angioedema, si verificavano chiaramente molti casi di angioedema nei casi in cui era associato con un ACE-I, ma non con un inibitore del recettore dell'angiotensina [28] (full text). Questi riscontri devono essere ulteriormente confermati ma potrebbero costituire un argomento a favore dell'associazione degli inibitori del DPP-4 con un ARB piuttosto che con un ACE-I.

Analoghi Amilina

L'**amilina** è un piccolo **ormone peptidico** che viene messo in circolo dalle cellule β **pancreatiche** assieme all'**insulina** per contrastare i picchi iperglicemici postprandiali. Così come l'insulina anche l'amilina è carente nei pazienti diabetici.

Il **Pramlintide** (Symlin[®]; 15 mcg-240mcg/die), è l'analogo sintetico dell'amilina ed è stato autorizzato come medicinale per il trattamento del **diabete mellito**, sia di tipo I che di tipo II, in sinergia con l'**insulina**. Proprio come quest'ultima, la pramlintide dev'essere somministrata per **iniezione sottocutanea**, dato che una volta ingerita sarebbe completamente inattivata. Agisce principalmente rallentando lo **svuotamento gastrico**, riducendo la secrezione del glucagone ed aumentando il senso di sazietà determinando calo ponderale che è proporzionale alla dose somministrata (da 0,4 a 1,8 Kg). A seguito del rallentamento gastrico può interferire sull'assorbimento dei farmaci assunti per os per cui si consiglia posticipare quest'ultimi 1-2 ore dopo la somministrazione. I pazienti con CKD3-5 non mostrano modificazioni significative nella farmacocinetica del pramlintide rispetto ai normofunzione. In atto non sono disponibili dati relativi ai nefropatici in CKD5 o in trattamento dialitico e in questi pazienti, pertanto non ne è consigliato l'uso.

Agonisti del recettore dopaminergico

La bromocriptina mesilato potrebbe costituire un nuovo trattamento per gli adulti con DM2. In Italia non è approvata per tale indicazione. Il meccanismo d'azione attraverso il quale tale farmaco migliora la glicemia non è noto ma si sa che aumenta l'attività dopaminergica a livello ipotalamico. Quando aggiunta ad altri farmaci antidiabetici orali riduce l'HbA1c dello 0,6% al 0,9% rispetto al placebo e troverebbe indicazione in particolar modo negli adulti che non sono adeguatamente controllati con la dieta, l'esercizio fisico, la metformina, le sulfoniluree o i tiazolidinedioni. Nessuno studio ha valutato la sicurezza della bromocriptina nei nefropatici diabetici e pertanto non se ne consiglia la somministrazione.

Conclusioni

Con l'aumentata incidenza della malattia renale cronica nei pazienti affetti da diabete di tipo 2, sono sempre più importanti il monitoraggio regolare della funzione renale e l'aggiustamento della terapia con antidiabetici orali in accordo al grado di deficit di funzione renale ed ai dati di farmacocinetica. Poiché mancano grandi studi sulla sicurezza degli ipo-glicemizzanti orali nell'insufficienza renale, queste raccomandazioni dovranno essere regolarmente aggiornate in base ai risultati di studi randomizzati su popolazioni più vaste e con un periodo più lungo di follow-up. Per il momento, tranne nei casi in cui la sicurezza dell'ipoglicemizzante orale è stata ampiamente dimostrata, si consiglia estrema prudenza nella prescrizione specie nei casi di malattia renale cronica avanzata o in dialisi.

Bibliografia

- [1] World Health Organization Data – Fact Sheet n 312, Reviewed October 2013
- [2] Centers for Disease Control and prevention. US Department of Health and Human Service "Diabetes Report Card 2012: National and state profile of Diabetes and its complications"
- [3] Istat. Annuario statistico italiano 2012 Capitolo 3 "Sanità e salute"
- [4] Bonora E, Kiechl S, Willeit J et al. Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in white individuals: the Bruneck study. *Diabetes* 2004 Jul;53(7):1782-9 (full text)
- [5] Firmann M, Mayor V, Vidal PM et al. The CoLaus study: a population-based study to investigate the epidemiology and genetic determinants of cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. *BMC cardiovascular disorders* 2008 Mar 17;8:6 (full text)
- [6] Fox CS, Larson MG, Leip EP et al. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2004 Feb 18;291(7):844-50
- [7] Meyers JL, Candrilli SD, Kovacs B et al. Type 2 diabetes mellitus and renal impairment in a large outpatient electronic medical records database: rates of diagnosis and antihyperglycemic medication dose adjustment. *Postgraduate medicine* 2011 May;123(3):133-43
- [8] Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N et al. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *The New England journal of medicine* 2011 Nov 24;365(21):2002-12 (full text)
- [9] 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 (full text)
- [10] 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* 1998 Sep 12;352(9131):837-53
- [11] 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 (full text)
- [12] Ricks J, Molnar MZ, Kovesdy CP et al. Glycemic control and cardiovascular mortality in hemodialysis patients with diabetes: a 6-year cohort study. *Diabetes* 2012 Mar;61(3):708-15 (full text)
- [13] Jerums G, Panagiotopoulos S, Premaratne E et al. Integrating albuminuria and GFR in the assessment of diabetic nephropathy. *Nature reviews. Nephrology* 2009 Jul;5(7):397-406
- [14] Reilly JB, Berns JS Selection and dosing of medications for management of diabetes in patients with advanced kidney disease. *Seminars in dialysis* 2010 Mar-Apr;23(2):163-8
- [15] Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S et al. Metformin, sulphonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes care* 2008 Nov;31(11):2086-91
- [16] 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 (full text)
- [17] National Kidney Foundation KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2012 Nov;60(5):850-86
- [18] Abe M, Okada K, Soma M et al. Antidiabetic agents in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease on dialysis: metabolism and clinical practice. *Current drug metabolism* 2011 Jan;12(1):57-69
- [19] Salpeter S, Greyber E, Pasternak G et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews* 2006 Jan 25;(1):CD002967
- [20] Nye HJ, Herrington WG Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? *Nephron. Clinical practice* 2011;118(4):c380-3 (full text)
- [21] Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE et al. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes care* 2011 Jun;34(6):1431-7
- [22] von Mach MA, Gauer M, Meyer S et al. Antidiabetic medications in overdose: a comparison of the inquiries made to a

regional poisons unit regarding original sulfonylureas, biguanides and insulin. International journal of clinical pharmacology and therapeutics 2006 Feb;44(2):51-6

[23] Pratley RE, Nauck M, Bailey T et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. Lancet 2010 Apr 24;375(9724):1447-56

[24] Eligar VS, Bain SC A review of sitagliptin with special emphasis on its use in moderate to severe renal impairment. Drug design, development and therapy 2013 Aug 30;7:893-903 (full text)

[25] Nowicki M, Rychlik I, Haller H et al. Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: a randomised controlled

52-week efficacy and safety study. International journal of clinical practice 2011 Dec;65(12):1230-9

[26] Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin(*). Diabetes, obesity & metabolism 2011 Oct;13(10):939-46

[27] Pratley RE Alogliptin: a new, highly selective dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. Expert opinion on pharmacotherapy 2009 Feb;10(3):503-12

[28] Brown NJ, Byiers S, Carr D et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. Hypertension 2009 Sep;54(3):516-23 (full text)