

ARTICOLI ORIGINALI

Effetto nefroprotettivo del saxagliptin in pazienti affetti da diabete mellito tipo 2: uno studio pilota



Nicolangelo Iazzetta¹, Carlo Garofalo², Manuela Savino², Adelia Saggiocca², Sara Santangelo², Mario Pacilio², Maria Elena Liberti², Andrea Camocardi², Camilla Ambrosca¹, Roberto Minutolo², Luca De Nicola², Giuseppe Conte²

(1) Servizio di Medicina Interna; P.O. S.M.d.P. Incurabili e P.O. Loreto Crispi, Napoli

(2) Cattedra di Nefrologia - Seconda Università di Napoli

Corrispondenza a: Prof. Giuseppe Conte; Cattedra di Nefrologia, Seconda Università di Napoli Dip. Scienze Mediche, Chirurgiche, Metaboliche e dell'invecchiamento - Piazza Miraglia 80138 Napoli; Tel:+39 0812549409 Fax:+39 0812549409 Mail: giuseppe.conte@unina2.it

Abstract

L'efficacia nefroprotettiva di alcune classi di antidiabetici orali sul sistema delle incretine è suggerita da studi preclinici; tuttavia, non ci sono studi che hanno valutato come obiettivo primario l'effetto nel lungo termine di tali farmaci nel setting clinico diabetologico. Pertanto, è stato disegnato uno studio pilota osservazionale che coinvolgeva due centri di diabetologia col fine di evidenziare l'effetto nefroprotettivo a lungo termine del saxagliptin in pazienti affetti da diabete mellito tipo 2. I pazienti erano arruolabili se trattati almeno per 12 mesi con saxagliptin in assenza di variazioni della terapia anti-ipertensiva ed ipolipemizzante. Scopo primario dello studio era valutare l'effetto su albuminuria e filtrato glomerulare stimato. Obiettivi secondari erano gli effetti del trattamento sui comuni parametri clinico-laboratoristici. Sono stati arruolati 63 pazienti. Dopo 12 mesi di trattamento con saxagliptin si osservava la riduzione dell'albuminuria da un valore medio (95%IC) di 39 mg/l (25-52) a 22 (14-30) mg/l (P<0.001) e del 27% la percentuale dei soggetti albuminurici (>20 mg/L). L'effetto anti-albuminurico era indipendente dal controllo glicemico e pressorio. Il GFR era invariato dopo un anno di trattamento, in presenza di un migliorato controllo glicemico (emoglobina glicosilata da 7.1 a 6.7%). Questo studio suggerisce che l'utilizzo del saxagliptin si associa a riduzione dell'albuminuria e stabilità del filtrato glomerulare in soggetti diabetici ad alto rischio. Sono necessari ulteriori trials disegnati ad hoc per confermare il potenziale nefroprotettivo del saxagliptin.

Parole chiave: ckd, diabete mellito, DPP-4 inibitori, malattia renale cronica

Introduzione

Nel corso degli ultimi anni, sono state immesse in commercio numerose classi di antidiabetici orali (ADO) per cercare di ottimizzare il controllo della glicemia nei pazienti affetti da diabete mellito (DM) tipo 2. Tuttavia, nonostante un miglioramento del profilo glicemico con la terapia, circa un terzo dei pazienti diabetici sviluppa nel corso della malattia complicanze di carattere micro-vascolare tra cui la nefropatia diabetica [1], causa principale di malattia renale cronica (CKD) terminale [2]. Al momento, non sono ancora disponibili evidenze cliniche a lungo termine sugli effetti nefroprotettivi dei nuovi ADO. In particolare,

studi sperimentali hanno dimostrato sia in vitro che nel ratto [3] (full text) [4] (full text) [5] [6] (full text) il potenziale anti-fibrotico e conseguentemente antiproteinurico e nefroprotettivo di alcuni inibitori dell'enzima dipeptidil peptidasi 4 (DPP4i). Tuttavia, nonostante alcuni lavori con breve follow-up abbiano evidenziato una riduzione dell'albuminuria nei soggetti trattati con DPP4i [7] (full text) [8] [9] [10], non sono stati finora effettuati studi che valutavano come obiettivo primario gli effetti renali nel lungo termine di un trattamento con DPP4i. In particolare, una valutazione adeguata del potenziale nefroprotettivo dei DPP4i richiede l'assenza di variazioni di altre terapie antialbuminuriche, quali il trattamento anti-ipertensivo e la terapia con statine.

Obiettivo primario del nostro studio è stato di valutare l'effetto di un anno di trattamento con saxagliptin, farmaco inibitore del DPP4, sugli indici di danno e funzione renale in una coorte di pazienti affetti da DM tipo 2 e seguiti presso due centri diabetologici campani.

Materiali e metodi

Criteri di inclusione ed esclusione

Abbiamo condotto uno studio osservazionale retrospettivo includendo pazienti seguiti stabilmente presso gli ambulatori di diabetologia dell'Ospedale S.M.d.P. Incurabili e dell'Ospedale Loreto Crispi di Napoli. Venivano considerati arruolabili tutti i pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 da almeno 1 anno in trattamento con ADO tradizionali ai quali era stato aggiunto in terapia il saxagliptin e che avessero praticato senza modifiche negli ultimi 6 mesi la terapia anti-ipertensiva ed ipolipemizzante. Erano esclusi i pazienti affetti da DM tipo 1, diabete gestazionale, patologie neoplastiche in atto, cirrosi epatica in fase avanzata, scompenso cardiaco. L'ipertensione arteriosa era definita da valori di pressione arteriosa (PA) $\geq 140/90$ mmHg o necessità di trattamento con anti-ipertensivi; la dislipidemia era definita dalla necessità di una terapia ipolipemizzante.

Outcome

Obiettivo primario dello studio era valutare le variazioni di albuminuria e filtrato glomerulare stimato. Il filtrato glomerulare veniva calcolato applicando la formula CKD-EPI in base alla metodologia indicata da Skali e coll. [11]. Il valore dell'albuminuria (mg/L) è stato utilizzato per distinguere i pazienti, come indicato da linee guida K-DIGO 2012 [12] in tre categorie: normoalbuminuria (A1) < 20 mg/L, albuminuria moderatamente aumentata (A2) ≥ 20 e < 200 mg/L, albuminuria severamente aumentata (A3) ≥ 200 mg/L.

Analisi statistiche

Le variabili continue a distribuzione normale sono espresse come media e deviazione standard ad eccezione dell'albuminuria espressa come media e intervallo di confidenza (IC) al 95% e analizzate mediante test T di Student per campioni appaiati mentre quelle a distribuzione non gaussiana, espresse come mediana e range interquartile, sono state analizzate mediante test di Wilcoxon. Le variabili categoriche sono state descritte come percentuali e confrontate con il test di McNemar. La regressione lineare multivariata è stata impiegata per verificare i fattori associati al cambiamento assoluto di albuminuria rispetto al baseline; il modello era costruito a priori includendo la variazione dell'emoglobina glicata (HbA1c), la variazione della pressione arteriosa sistolica, età, sesso, numero di anti-ipertensivi, terapia con inibitori del RAS in basale e categoria di albuminuria al basale. Valori di P value < 0.05 sono stati considerati significativi.

Risultati

Sono stati inclusi 63 pazienti con DM tipo 2 diagnosticato in mediana da 6 anni [IQR, 4-14]. L'età media era di 65.4±9.9 anni. Il 71% dei pazienti era iperteso ed assumeva terapia antiipertensiva e il 65% era in trattamento con statine. Nessuno dei soggetti inclusi presentava una pregressa storia di eventi cardiovascolari maggiori. 5 pazienti (7.9%) presentavano un valore di eGFR basale <60 ml/min/1.73m².

Come mostrato in Tabella 1, dopo un anno di trattamento con saxagliptin si osservava una riduzione significativa di HbA1c, albuminuria e dei valori di pressione arteriosa sistolica nonché di LDL. Il valore dell'eGFR rimaneva sostanzialmente invariato. In basale, la maggioranza dei pazienti (56%) era in classe A2 (Figura 1). Dopo un anno di trattamento, la percentuale di pazienti in categoria A1 aumentava e la prevalenza di albuminuria in classe A2 si riduceva significativamente; molto più sfumata la differenza nella classe A3 (Figura 1). La riduzione dell'albuminuria era associata solo al livello di albuminuria basale ma indipendente dal controllo glicemico e pressorio e dalla terapia antipertensiva (Tabella 2). Il trattamento praticato dai soggetti inseriti nello studio è mostrato in Tabella 3.

Discussione

Il nostro studio suggerisce un potenziale effetto nefroprotettivo dei DPP4i. Dopo un anno di trattamento con questa nuova classe di ADO si osservava una significativa riduzione della albuminuria sia in termini assoluti sia come percentuale di classe A2 (20-200 mg/L). L'effetto antialbuminurico risultava indipendente dalle variazioni pressorie e, soprattutto, dall'impiego di farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina nonché dal migliorato controllo glicemico. Un anno di follow up è insufficiente per esaminare l'effetto di un farmaco sulla progressione della CKD; tuttavia, è interessante l'osservazione che alla riduzione dell'albuminuria si associava la stabilizzazione del filtrato glomerulare. Il dato è ancor più rilevante se si considera che i soggetti studiati erano ad alto rischio di progressione in quanto diabetici con una elevata percentuale di albuminuria (59% della coorte al basale).

Trattandosi di uno studio retrospettivo non controllato è possibile identificare l'associazione tra assunzione di saxagliptin e miglioramento del danno renale ma non si può

Tabella 1. Main parameters at baseline and after 1 year of treatment with saxagliptin

	Basal	Final	P
Weight (kg)	81.2±17.2	80.6±17.2	0.088
Hb1Ac (%)	7.1±1.0	6.7±0.7	<0.001
SBP (mmHg)	143±16	137±13	0.004
DBP (mmHg)	81±9	79±6	0.085
LDL (mg/dl)	91±30	85±28	0.020
TG (mg/dl)	125 [98-174]	131 [94-189]	0.336
eGFR (ml/min)	84±16	85±16	0.123
Albuminuria (mg/L)	38 (25-52)	22 (14-30)	<0.001

A TG: triglycerides; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure. GFR was estimated by CKD-EPI. Weight, Hb1Ac, SBP, DBP, LDL, eGFR values are mean and standard deviation; TG is median and interquartile range; albuminuria is mean and 95% confidence interval.

definire un rapporto di causalità. Sono necessari trial clinici randomizzati e controllati per validare il potenziale nefroprotettivo.

Come suggerito da alcune evidenze sperimentali, in realtà l'utilizzo di DPP4i induce effetti che vanno oltre il semplice controllo glicemico; in particolare, è stato suggerito un potenziale ruolo nefroprotettivo di questa classe di farmaci dato il loro effetto sulla comparsa e progressione della microalbuminuria, che è ormai noto essere il principale e precoce marcatore di danno renale oltre che di aumentato rischio cardiovascolare [13].

Il meccanismo principale dei DPP4i consiste nel potenziamento dell'azione delle incretine, in particolare del GLP-1 nativo, in quanto ne impediscono la degradazione poiché bloccano in modo reversibile l'enzima in questione. I recettori di GLP-1, oltre che nel pancreas, sono espressi in numerosi tessuti. A livello renale sono espressi dalle cellule endoteliali glomerulari, dalle cellule mesangiali, oltre che dai podociti e dalle cellule del tubulo prossimale. In studi in cui sono stati messi a confronto ratti diabetici e non, è stata evidenziata una minore espressione di recettori di GLP-1 nei ratti diabetici [14] (full text). Altri studi hanno dimostrato il coinvolgimento del GLP-1 nel determinare una riduzione della produzione degli *advanced glycation end products* (AGEs) attraverso l'attivazione della Proteina Chinasi A (PKA) e le sue proprietà anti-infiammatorie legate ad un aumento della sintesi di ossido ni-

Tabella 2. Multivariate linear regression analysis of variations in albuminuria determinants, after one-year treatment with saxagliptin

	R	P
Age	0.077	0.478
Gender	0.022	0.828
Change in SBP	-0.047	0.651
Number of anti-HT drugs	-0.007	0.961
Use of anti-RAS	-0.060	0.686
Change in HbA1C	-0.049	0.642
Albuminuria class at baseline	-0.676	<0.001
Costant		0.664

SBP: systolic blood pressure; HbA1c: glycated emoglobin, HT: hypertension; RAS: renin angiotensin system.

Tabella 3. Anti-hypertensive, anti-diabetic and lipid-lowering drugs

Drug	% of patient
Metformin	100
Sulfonylureas	10
Glitazones	2
Ace-inhibitors	18
ARBs	46
Diuretics	22
Beta-blockers	22
CCB	19
Other anti-HT drugs	19
Statins	65

ARBs, angiotensin 2 receptor blockers; CCB: calcium channel blockers; HT: hypertension.

trico ed una inibizione di quella di angiotensina 2, PAI-1, ICAM-1, VCAM-1 [15] [16] Pertanto, i DPP4i, che aumentano appunto i livelli circolanti di GLP-1, potrebbero avere un ruolo nel ridurre l'innescio dei *pathways* infiammatori (aumentata produzione di radicali liberi dell'ossigeno, eccessiva produzione di AGEs) che rappresentano il primo *step* del danno endoteliale e la conseguente evoluzione verso la fibrosi. È importante sottolineare che gli effetti renali dei DPP4i solo in parte sono legati alla loro azione sui livelli circolanti di GLP-1. È stato, infatti, dimostrato un effetto, incretino-indipendente, dal momento che l'enzima dipeptidil peptidasi 4 agisce su diversi substrati, tra cui ormoni, neuropeptidasi, citochine e chemochine [17] [18]. DPP4 è espresso sulla superficie di differenti tipi cellulari tra cui le cellule del tubulo prossimale renale e le cellule endoteliali [19] (full text) ed è stata osservata un up-regulation dell'espressione di DPP4 a livello glomerulare negli stati di infiammazione [18]. Infine, è stata riscontrata una maggiore concentrazione urinaria di microvescicole leganti DPP4 (secrete dalle cellule epiteliali tubulari) nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici, che correlava positivamente con il grado di albuminuria [19] (full text). Recentemente, è stato pubblicato un lavoro di Shi e coll. [20], che evidenziava in ratti diabetici che l'inibizione dell'enzima DPP4 si associava ad una riduzione del grado di fibrosi renale indotta dalla interazione tra enzima e integrina beta1 che stimola il rilascio di TGF-beta, noto fattore pro-fibrotico. In un altro studio nel ratto con diabete indotto da streptozotocina l'utilizzo del linagliptin contribuiva a ridurre significativamente l'albuminuria quando combinato con farmaci antagonisti del recettore dell'angiotensina 2; istologicamente l'inibizione del DPP4 si associava ad una ridotta glomerulosclerosi ed una riduzione dei livelli di TNF-alfa suggerendo un effetto anti-infiammatorio e antiossidante [5].

Anche alcuni studi osservazionali nell'uomo hanno evidenziato un potenziale effetto benefico dei DPP4i. In particolare, un primo studio includeva 36 pz con HbA1c >6,5%, nonostante adeguato stile di vita ed uso di antidiabetici da almeno 6 mesi, ai quali venivano

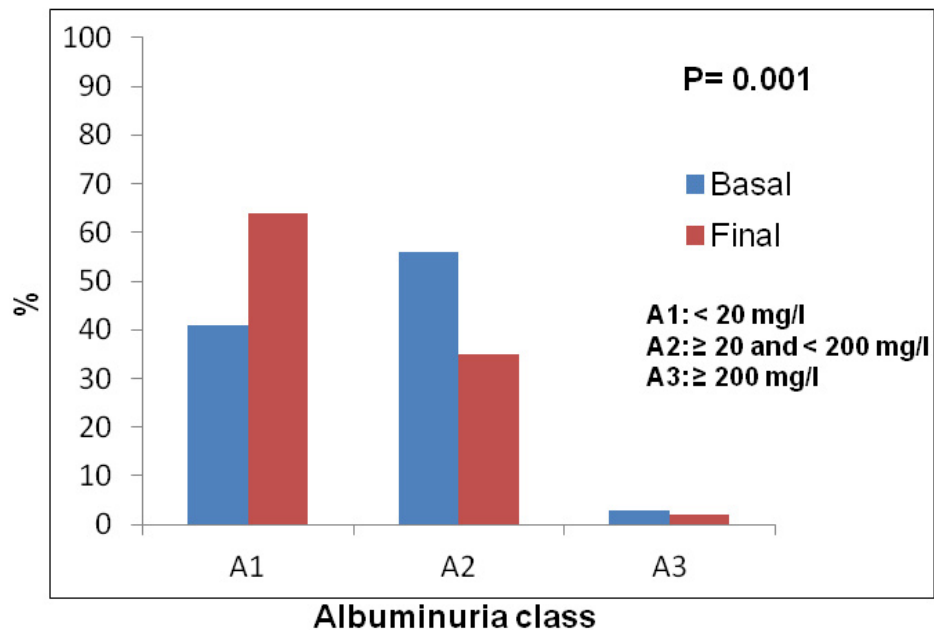


Figura 1.
Variations in the percentage of albuminuria classes after 1 year of treatment with saxagliptin.

somministrati 50 mg/die di sitagliptin per sei mesi [7] (full text); si osservava una significativa riduzione della HbA1c, della pressione arteriosa sisto-diastolica e del rapporto proteinuria/creatininuria. L'albuminuria (misurata come rapporto albuminuria/creatininuria, ACR) diminuiva in modo significativo. Un secondo studio prospettico, in 82 soggetti e della durata di 52 settimane con sitagliptin in aggiunta a sulfaniluree, aveva come endpoint primario variazioni dell'HbA1c e come endpoint secondari cambiamenti di BMI, pressione arteriosa ed ACR [8]; lo studio mostrava una riduzione di tutti e tre parametri. Groop e coll. hanno effettuato un'analisi comprensiva degli studi randomizzati a doppio cieco della durata di 24-52 settimane nei quali si utilizzava linagliptin in monoterapia oppure in aggiunta ad altri ipoglicemizzanti [9]; erano inclusi pazienti diabetici con albuminuria persistente (30-3000 mg/g) in trattamento con Ace-inibitore o sartanico; 168 pz assumevano linagliptin mentre 59 il placebo; endpoint considerato era la variazione in percentuale della media geometrica dell'ACR dopo 24 settimane di trattamento; nel gruppo trattato con linagliptin, a differenza di quanto accadeva nel gruppo placebo, l'ACR diminuiva del 32%. L'entità di tale riduzione non era correlata con quella dell'HbA1C. Il trial SAVOR-TIMI 53 ha inoltre evidenziato una riduzione dello sviluppo e della progressione della microalbuminuria nel gruppo trattato con saxagliptin rispetto al placebo [21] (full text).

È stata, infine, di recente pubblicata una meta-analisi di 13 trials con 5466 pazienti in totale mirata a valutare l'effetto dell'assunzione di linagliptin su un endpoint renale combinato che comprendeva comparsa di albuminuria A2, comparsa di albuminuria A3, incremento di creatinina ≥ 250 $\mu\text{mol/L}$, riduzione del 50% del GFR, incidenza di insufficienza renale acuta, morte [22] (full text). Gli autori calcolavano un hazard ratio (HR) per l'endpoint combinato di 0,84 (95%IC, 0,72-0,97) a favore del linagliptin rispetto al gruppo placebo; inoltre, era ridotto il rischio nei soggetti trattati con linagliptin quando veniva considerata singolarmente la comparsa di albuminuria moderatamente aumentata con HR pari a 0,82 (IC, 0,69-0,98). Attualmente, è in corso un RCT (MARLINA) che ha come obiettivo quello di definire l'effetto renale dell'inibizione DPP4 [23]; è previsto l'arruolamento di 350 pazienti, con DM non controllato ed evidenza di malattia renale, assegnati a ricevere linagliptin 5 mg o placebo; due endpoint verranno esaminati, il cambiamento di HbA1c e ACR dopo 24 settimane di trattamento.

Il nostro studio, per la prima volta, ha valutato come obiettivo primario i due principali indicatori di prognosi renale (albuminuria e filtrato glomerulare) in una coorte di soggetti diabetici trattati con saxagliptin per un anno. Punto di forza del nostro studio è che in tutti i pazienti arruolati per l'intera durata del follow-up non veniva modificata la terapia in atto (anti-ipertensiva, ipolipemizzante) riducendo in tal modo la possibile presenza di fattori confondenti secondari alle variazioni terapeutiche.

I limiti sono diversi: la natura osservazionale e retrospettiva dello studio impedisce di dimostrare una relazione causale tra assunzione di saxagliptin e miglioramento parametri di funzione renale; l'assenza di un gruppo di controllo e la relativa ridotta numerosità del campione non permettono di escludere l'influenza di fattori confondenti; infine, la misurazione dei parametri di funzionalità renale era effettuata in una sola occasione e questo potrebbe aver indotto una stima non precisa della reale funzione renale.

Conclusioni

Questo studio pilota evidenzia una riduzione della percentuale di soggetti con albuminuria moderatamente aumentata ed una stabilizzazione del filtrato glomerulare in una coorte di pazienti affetti da DM tipo 2 trattati con saxagliptin per 12 mesi. Vista la natura osservazionale dello studio, non è possibile stabilire una relazione di natura causale. Sono quindi

necessari trial clinici randomizzati disegnati ad hoc per verificare il potenziale nefroprotettivo dei DPP4i.

Bibliografia

- [1] De Cosmo S, Rossi MC, Pellegrini F et al. Kidney dysfunction and related cardiovascular risk factors among patients with type 2 diabetes. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2014 Mar;29(3):657-62
- [2] US Renal Data System. *USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda, MD: US Renal Data System, 2013
- [3] Mega C, de Lemos ET, Vala H et al. Diabetic nephropathy amelioration by a low-dose sitagliptin in an animal model of type 2 diabetes (Zucker diabetic fatty rat). *Experimental diabetes research* 2011;2011:162092 (full text)
- [4] Liu WJ, Xie SH, Liu YN et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor attenuates kidney injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 2012 Feb;340(2):248-55 (full text)
- [5] Alter ML, Ott IM, von Websky K et al. DPP-4 inhibition on top of angiotensin receptor blockade offers a new therapeutic approach for diabetic nephropathy. *Kidney & blood pressure research* 2012;36(1):119-30
- [6] Glorie LL, Verhulst A, Matheeußen V et al. DPP4 inhibition improves functional outcome after renal ischemia-reperfusion injury. *American journal of physiology* 2012 Sep;303(5):F681-8 (full text)
- [7] Hattori S Sitagliptin reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Endocrine journal* 2011;58(1):69-73 (full text)
- [8] Harashima SI, Ogura M, Tanaka D et al. Sitagliptin add-on to low dosage sulphonylureas: efficacy and safety of combination therapy on glycaemic control and insulin secretion capacity in type 2 diabetes. *International journal of clinical practice* 2012 May;66(5):465-76
- [9] 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
- [10] Deacon CF Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes, obesity & metabolism* 2011 Jan;13(1):7-18
- [11] Skali H, Uno H, Levey AS et al. Prognostic assessment of estimated glomerular filtration rate by the new Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation in comparison with the Modification of Diet in Renal Disease Study equation. *American heart journal* 2011 Sep;162(3):548-54
- [12] Stevens PE, Levin A, *Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members et al. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline*. *Annals of internal medicine* 2013 Jun 4;158(11):825-30
- [13] Drury PL, Ting R, Zannino D et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria are independent predictors of cardiovascular events and death in type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia* 2011 Jan;54(1):32-43
- [14] Mima A, Hiraoka-Yamamoto J, Li Q et al. Protective effects of GLP-1 on glomerular endothelium and its inhibition by PKC β activation in diabetes. *Diabetes* 2012 Nov;61(11):2967-79 (full text)
- [15] Erdogdu O, Nathanson D, Sjöholm A et al. Exendin-4 stimulates proliferation of human coronary artery endothelial cells through eNOS-, PKA- and PI3K/Akt-dependent pathways and requires GLP-1 receptor. *Molecular and cellular endocrinology* 2010 Aug 30;325(1-2):26-35
- [16] Kodera R, Shikata K, Kataoka HU et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2011 Apr;54(4):965-78
- [17] Tagore DM, Nolte WM, Neveu JM et al. Peptidase substrates via global peptide profiling. *Nature chemical biology* 2009 Jan;5(1):23-5
- [18] Hocher B, Reichetzeder C, Alter ML et al. Renal and cardiac effects of DPP4 inhibitors—from preclinical development to clinical research. *Kidney & blood pressure research* 2012;36(1):65-84
- [19] Sun AL, Deng JT, Guan GJ et al. Dipeptidyl peptidase-IV is a potential molecular biomarker in diabetic kidney disease. *Diabetes & vascular disease research* 2012 Oct;9(4):301-8 (full text)
- [20] Shi S, Srivastava SP, Kanasaki M et al. Interactions of DPP-4 and integrin β 1 influences endothelial-to-mesenchymal transition. *Kidney international* 2015 Sep;88(3):479-89
- [21] 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 (full text)
- [22] Cooper ME, Perkovic V, McGill JB et al. *Kidney Disease End Points in a Pooled Analysis of Individual Patient-Level Data From a Large Clinical Trials Program of the Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Linagliptin in Type 2 Diabetes*. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2015 Sep;66(3):441-9 (full text)
- [23] clinicaltrials.gov