



Come raggiungere il compenso glicemico nei pazienti con diabete tipo 2 e insufficienza renale

Angelo Avogaro, Maurizio De Rocco Ponce

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Padova, Facoltà di Medicina e Chirurgia

INTRODUZIONE

Il diabete mellito di tipo 2 (T2DM) è un fattore di rischio importante ed indipendente per malattia cardiovascolare (CVD) (1). Parecchi studi dimostrano una relazione tra la glicemia e le complicanze a lungo termine del diabete: uomini e donne diabetici hanno, rispettivamente, il doppio ed il triplo di probabilità di morire per coronaropatia ischemica rispetto a uomini e donne non diabetici (2). Una lunga durata del diabete e uno scarso controllo glicemico sono importanti fattori di rischio per nefropatia cronica (CKD) in pazienti con T2DM (3): pertanto, un controllo glicemico rigoroso è un punto chiave per prevenire l'esordio o la progressione della nefropatia. Queste osservazioni, unite al fatto che, nello stesso paziente, coesistono una lunga durata della malattia, CVD e CKD, rendono spesso problematico il raggiungimento del controllo glicemico. In questa review, quindi, discuteremo le seguenti domande: quali farmaci antidiabetici possono essere usati o non dovrebbero essere usati in pazienti con T2DM e CKD? Quale aggiustamento del dosaggio è necessario applicare? Non ci occuperemo della end-stage renal disease (ESRD) né del controllo di altri fattori di rischio per CVD.

Criteri di selezione delle fonti

Abbiamo riesaminato la letteratura presente in PubMed riguardate farmaci antidiabetici in pazienti con CKD.

Abbiamo specificamente escluso “end-stage renal disease” e “hemodialysis”.

Definizione di CKD, insufficienza renale e nefropatia

Secondo le National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification Kidney, il “danno” è definito come un'alterazione della struttura o della funzione del rene che si manifesta con delle alterazioni patologiche dei marker di funzionalità renale, come un esame urine anormale, o con delle anomalie nell'imaging renale (4).

FAD ECM “il Diabete”

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (<http://sidfad.accmed.org>).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso “il Diabete”
3. Rispondere on-line al quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

Per ulteriori informazioni: <http://sidfad.accmed.org>

In questa classificazione vengono definiti 5 stadi di CKD in base alla velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR). Il quadro di “insufficienza renale cronica” è compreso all’interno della CKD ed è definito come l’innalzamento del livello di creatinina sierica a valori $\geq 1,4$ mg/dl nell’uomo e $\geq 1,2$ mg/dl nella donna, oppure quando viene riscontrata microalbuminuria (5).

Storia naturale e progressione della CRI/CKD

La percentuale di pazienti diabetici con una eGFR minore di 60 ml/min è notevole ed oscilla tra il 12 e il 35% (6-8). Quando si confrontano gruppi di pazienti ad alto rischio con CKD, si osserva un continuum nel rischio per malattia coronarica (CHD) in termini di eventi per 1000 persone all’anno. In pazienti diabetici con una eGFR minore di 45 ml/min il tasso di eventi cardiovascolari (endpoint combinato) è del 25% (9). Dalla diagnosi di diabete, la progressione verso la microalbuminuria è del 2,0% all’anno, la progressione dalla microalbuminuria alla macroalbuminuria è del 2,8% all’anno e quella dalla macroalbuminuria a valori plasmatici di creatinina ≥ 175 μ M/l o necessità di terapia renale sostitutiva è del 2,3% all’anno (10). La proporzione di pazienti con CKD che fanno uso di farmaci antidiabetici è aumentata notevolmente (6).

Riduzione del rischio in pazienti con CRI

Nello studio STENO-2, un’implementazione nel miglioramento dello stile di vita e nella terapia farmacologica dell’iperglicemia, dell’ipertensione, della dislipidemia e della microalbuminuria, ha portato ad una significativa riduzione del rischio di sviluppare nefropatia o di progressione della stessa (rischio relativo 0,39, 95% CI 0,17-0,87; $p=0,003$) (11). In un ulteriore periodo di follow-up di 5,5 anni si è poi osservato un beneficio persistente con un rischio relativo di sviluppare nefropatia di 0,44 (95% CI, 0,25-0,77; $p=0,004$) (12). Lo studio Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) ha dimostrato, in un follow-up della durata media di 4,7 anni, che il rapporto albumina: creatinina (UACR) è un predittore dell’endpoint primario combinato per morte cardiovascolare, infarto del miocardio ed ictus (13).

Nell’analisi covariata tempo dipendente, un aumento di due volte della UACR sotto trattamento corrispondeva ad un aumento per endpoint combinato dell’11% (RR 1,111, $p<0,001$). Nello studio ADVANCE, la combinazione di un controllo glicemico intensivo con perindopril/indapamide

riduce gli eventi renali maggiori del 28%, e questo include una riduzione del 33% del rischio di insorgenza o peggioramento della nefropatia, una riduzione del 54% del rischio di esordio di macroalbuminuria ed una riduzione del 25% del rischio di comparsa di microalbuminuria (14).

MANAGEMENT ATTUALE

A. Cosa consigliano le linee guida?

Studi osservazionali mostrano costantemente un’associazione tra scarso controllo glicemico e sviluppo di albuminuria elevata in pazienti con T2DM. La National Kidney Foundation (NKF; http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guideline_diabetes/guide2.htm) e la American Diabetes Association Guidelines (15) raccomandano, per i pazienti diabetici adulti, il raggiungimento di un livello di HbA_{1c} minore di 7,0% o il più possibile vicino a valori normali senza troppi episodi di ipoglicemia. I pazienti con una funzionalità renale ridotta (CKD stadi 3-5) hanno un aumentato rischio di ipoglicemia (16-17). Questi soggetti hanno una gluconeogenesi ridotta, una degradazione insulinica renale compromessa, minore clearance delle sulfoniluree o dei loro metaboliti attivi (18). La NKF suggerisce di evitare le sulfoniluree di prima generazione (es. clorpropamide, tolazamide e tolbutamide) nei pazienti con CKD. Tra le sulfoniluree di seconda generazione (es. glipizide, gliclazide, gliburide e glimepiride) sono da preferirsi la glipizide e la gliclazide in quanto non hanno metaboliti attivi. Nella classe delle meglitinidi, in presenza di una ridotta funzionalità renale, aumentano i metaboliti attivi con la nateglinide mentre non aumentano con la repaglinide (19). La metformina non andrebbe somministrata a pazienti con concentrazioni di creatinina sierica $\geq 1,5$ mg/dl nell’uomo e $\geq 1,4$ mg/dl nella donna in quanto essa è escreta per via renale e espone potenzialmente i pazienti al rischio di acidosi lattica. Il rosiglitazone è escreto per via epatica e non necessita di essere ridotto in presenza di alterata funzionalità renale. Pertanto, non aumenta il rischio di ipoglicemia ma, come per il pioglitazone, potrebbe peggiorare la ritenzione idrica. Le linee guida della National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE: www.nice.org.uk/nicemedia/live/12165/44320/44320.pdf) approvano un uso cauto della metformina per i pazienti a rischio di improvviso deterioramento della funzionalità renale e per quelli a rischio di una riduzione della eGFR

a valori <45 ml/min/1,73m². Il consensus sul diabete tipo 2 della American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology conferma che la presenza di una funzionalità renale deteriorata controindica l'uso della metformina (20). L'Australian National Evidence Based Guideline for Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes (www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/file/publications/synopses/di19-diabetes-blood-glucose-control.pdf) raccomanda di evitare la metformina in presenza di un eGFR <30 ml/min/1,73 m² ed una particolare cautela quando la eGFR ha valori compresi tra 30 e 45 ml/min/1,73 m². Analogamente, le linee guida del Canadian Diabetes Association (www.diabetes.ca/files/cpg2008/cpg-2008.pdf) raccomandano cautela con valori di eGFR <60 ml/min/1,73 m² e controindicano l'uso di metformina con eGFR <30 ml/min/1,73 m². La percezione è che le linee guida attualmente disponibili per il trattamento dei pazienti diabetici con CKD o CRI si concentrino prevalentemente sull'uso della metformina trascurando ampiamente le altre classi di farmaci.

B. Come vengono gestiti attualmente i pazienti diabetici di tipo 2 in Europa?

Sono disponibili pochi dati riguardo il trattamento dei pazienti con CKD in Europa. Abbiamo valutato il trattamento attuale per i pazienti diabetici con una ridotta clearance della creatinina (<60 ml/min) sia in studi clinici che in trial randomizzati e controllati in Europa. Nello studio RENAAL, tra i pazienti caucasici con eGFR di 42 ml/min/1,73 m², il 61% dei maschi e il 75% delle femmine era in terapia insulinica (21). Nello studio TREAT, i pazienti avevano una mediana di eGFR di 45 ml/min/1,73 m²; tra questi, il 49% era trattato con insulina, il 25% con tiazolidinedioni, il 35% con sulfoniluree (SU) e il 17% con biguanidi (22). In un altro studio nel quale Schneider e coll. hanno valutato gli effetti del pioglitazone sull'outcome cardiovascolare, in presenza di una eGFR media di 50 ml/min, il 7,9% dei pazienti era trattato con metformina (MET), il 17% con SU, il 24% con la combinazione di MET più SU, il 19% con MET più insulina e il 12% con insulina più SU (9). Lo studio VIVALDI, nel quale si è testato l'effetto antiproteinurico degli antagonisti del recettore dell'angiotensina telmisartan *versus* valsartan in pazienti ipertesi con T2DM e CKD, con una eGFR di 56,5 ml/min, il 57,5% dei pazienti era trattato con antidiabetici orali e il 57% con terapia insulinica (23). Joss e coll. hanno testato l'effetto

di un controllo più intensivo dei fattori di rischio in pazienti con T2DM e CKD; essi riportano un 8% di pazienti in trattamento con la sola dieta, un 34,5% con antidiabetici orali e un 57% con insulina (24). Berl e coll. riportano, per il Collaborative Study Group, solamente una percentuale di pazienti T2DM in trattamento insulinico pari al 57% (25). È chiaro, dalla letteratura, che disponiamo ancora di poche e incomplete informazioni circa l'attuale trattamento dei pazienti T2DM con CKD o CRI. Questo è particolarmente importante anche alla luce dei numerosi episodi di ipoglicemia nei pazienti con CKD; in pazienti con età superiore a 70 anni, nei quali la eGFR è strettamente correlata all'età, episodi di ipoglicemia indotta da SU avverrebbero in più del 60% dei casi (17).

Quali trattamenti "tradizionali" possono essere usati in UE per i pazienti con T2DM e CRI?

La presenza di insufficienza renale può compromettere l'efficacia e la sicurezza delle sostanze usate per trattare le comorbilità. Inoltre, la concentrazione plasmatica dei farmaci ipoglicemizzanti può essere aumentata in pazienti con CKD e questo aumento può avere delle conseguenze come l'ipoglicemia o effetti avversi sconosciuti. In teoria, il trattamento insulinico non ha controindicazioni, tuttavia, si assiste ad una progressiva diminuzione del fabbisogno insulinico parallelamente alla riduzione della clearance della creatinina (26). L'insulina esogena è primariamente eliminata per via renale, mentre l'insulina endogena è normalmente degradata a livello epatico. La metformina può essere usata con una eGFR <60 ml/min/1,73 m², va ridotto il dosaggio per una eGFR <45 ml/min/1,73 m² mentre va invece sospesa quando la eGFR scende a valori <30 ml/min/1,73 m² (vedi Tab. 1). L'utilizzo di altri farmaci sembra problematico.

L'acarbiosio può essere usato quando la eGFR è >25 ml/min/1,73 m². I pazienti con insufficienza renale cronica tendono alla ritenzione idrica e questa condizione può essere aggravata dai tiazolidinedioni (TZD). Tuttavia, il pioglitazone non ha controindicazioni né necessita di aggiustamento del dosaggio (per clearance della creatinina >4 ml/min). Le SU di seconda generazione come la gliclazide, la glimepiride e la glipizide, possono essere usate in presenza di una compromissione della funzionalità renale lieve a moderata ma solo con un attento aggiustamento del dosaggio a causa dell'elevato rischio di ipoglicemia. Il gliquidone può essere usato in pazienti diabetici nefro-

Tabella 1 ♦ **Indicazioni all'uso della MET in base alla funzione renale**

STADIO DELLA NEFROPATIA	AZIONE	VFG (ML/MIN/1,73M2)
1 o 2	Non controindicazioni alla MET	≥60
3 a	Continuare l'uso ma monitorare funzione renale ogni 3-6 mesi	45-59
3 b	<ul style="list-style-type: none"> • Prescrivere MET con cautela (50% della dose massimale) • Monitorare funzione renale ogni 3 mesi • Non iniziare MET nei pazienti naive 	30-44
4 o 5	STOP MET	≤30

patici grazie al suo metabolismo epatico. In alternativa, grazie alla loro più breve emivita, le meglitinidi causerebbero meno ipoglicemie; tuttavia, esse possono essere prescritte in CRI lievi e moderate ma vanno attentamente titolate nell'insufficienza renale severa (27).

Quali trattamenti ipoglicemizzanti innovativi possono essere usati in UE per pazienti con T2DM e CRI?

Le terapie incretiniche sono state recentemente introdotte nella pratica clinica e rappresentano la più recente classe di farmaci ipoglicemizzanti disponibile per il trattamento del T2DM. L'agonista per il glucagon-like peptide 1 (GLP-1) riduce in modo significativo il peso corporeo e dà una riduzione della glicemia senza il rischio di ipoglicemia (28). Gli inibitori della dipeptidyl peptidase-IV (DPP-4) hanno anch'essi un meccanismo basato sulle incretine e sul GLP-1; anch'essi riducono la glicemia senza indurre ipoglicemia e non hanno effetti sul peso corporeo (29). L'exenatide, un agonista del recettore del GLP-1 (GLP-1 RA) è primariamente eliminato dal rene. La via renale sembra essere la principale via di eliminazione e degradazione dell'exenatide (30). La sua tollerabilità è considerata clinicamente accettabile per pazienti con CRI lieve-moderata; è quindi appropriato somministrare l'exenatide a questi pazienti senza aggiustamento del dosaggio. Tuttavia, in pazienti con severa CKD la tollerabilità diventa scarsa a causa della comparsa di nausea e vomito e vi sono alterazioni significative della farmacocinetica alle dosi terapeutiche disponibili (5 e 10 microgrammi) (31). Se la terapia con exenatide si accompagna a nausea e vomito, l'ipovolemia conseguente potrebbe portare a insufficienza renale ischemica (32-34). La li-

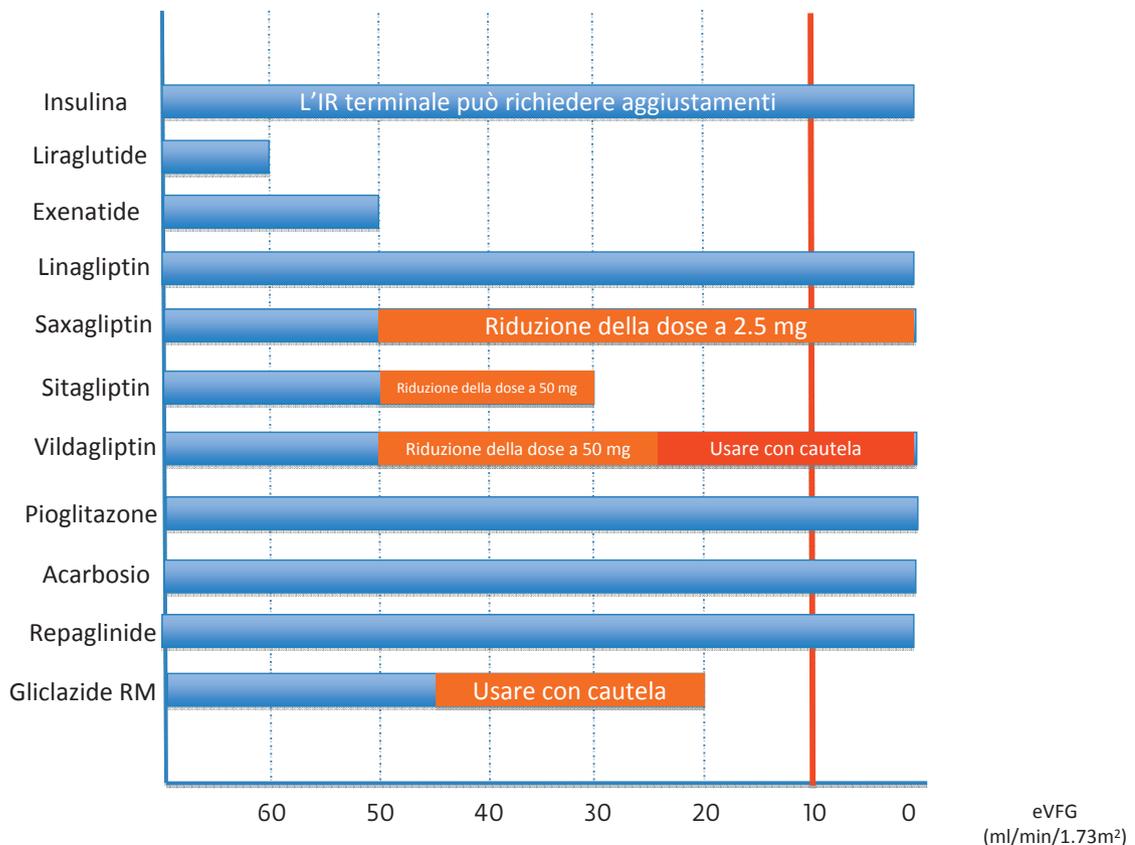
raglutide, un altro GLP-1 RA, non è metabolizzato solo dal rene (35). Sembra non ci siano problemi di sicurezza nell'uso di questo farmaco in pazienti con CKD (35). La disfunzione renale non ha portato a una maggiore esposizione alla liraglutide e i pazienti con T2DM ed insufficienza renale dovrebbero usare dei regimi standard per il trattamento con liraglutide (36). Esiste, tuttavia, al momento, una limitata esperienza nell'uso della liraglutide in pazienti con patologia renale che vada oltre lo stadio di lieve insufficienza. Gli inibitori della DDP-4: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina e linagliptina, agiscono incrementando la concentrazione delle incretine endogene. Le prime quattro hanno una variabile eliminazione per via renale che va da un 80% circa per la sitagliptina ad un 15% circa per la vildagliptina. La saxagliptina, analogamente, ha un'escrezione primariamente reale ma è pure soggetta a metabolismo epatico. Solo la linagliptina è escreta pressoché interamente per via biliare (37). Per quanto riguarda la sicurezza e la tollerabilità degli inibitori della DPP-4, cefalea e rash sono stati osservati in pazienti trattati con vildagliptina rispetto a pazienti trattati con TZD (38). Un numero minore di pazienti hanno interrotto lo studio a causa degli effetti avversi rispetto al gruppo trattato con TZD. Effetti avversi importanti sono stati più numerosi fra i pazienti in trattamento con TZD (3,0%) rispetto a quelli trattati con vildagliptina (2,4%). Nei pazienti con CKD, il trattamento con vildagliptina è stato dimostrato essere relativamente sicuro in termini di funzionalità epatica (39). Come per la vildagliptina, in presenza di CRI, il dosaggio di sitagliptina dovrebbe essere aggiustato (40-41). I pazienti con insufficienza renale lieve-moderata a cui si prescrive la

sitagliptina necessitano di una riduzione del 50% della dose. Se l'insufficienza renale è severa, la sitagliptina va ridotta al 25% del normale dosaggio (42). La saxagliptina migliora il controllo glicemico ed è ben tollerata nei pazienti con insufficienza renale. In uno studio randomizzato, controllato, a doppio cieco, è stato confrontato il trattamento con saxagliptina 2,5 mg vs placebo; 170 pazienti con HbA_{1c} tra il 7 e l'11% e clearance della creatinina <50 ml/min sono stati stratificati in base all'insufficienza renale. La diminuzione della HbA_{1c} media aggiustata alla 12^a settimana è stato numericamente maggiore nei pazienti trattati con saxagliptina rispetto al placebo nei sottogruppi di pazienti con CKD moderata e severa (43). La saxagliptina è stata generalmente ben tollerata; l'incidenza di effetti avversi ed eventi ipoglicemici sono stati simili al placebo. La FDA raccomanda una dose di 2,5 mg/die (la dose più alta è 5 mg) per pazienti con CKD

moderata-severa (44). I trials con linagliptina mostrano che l'escrezione renale di linagliptina non metabolizzata è <7% in pazienti con CKD. Il grado di insufficienza renale non modifica il profilo della curva concentrazione plasmatica-tempo. Questi trials hanno mostrato un declino e delle concentrazioni plasmatiche a 24 ore dalla somministrazione sostanzialmente sovrapponibili nei pazienti con insufficienza renale lieve, moderata o severa e in pazienti T₂DM con o senza insufficienza renale. È stata riscontrata solo una debole correlazione tra la clearance della creatinina e l'esposizione steady-state (45). La DPP-4 è un enzima ubiquitario che regola l'attività di un gran numero di substrati come il neuropeptide Y e lo stromal derived factor-1 (46). La compresenza di CKD e alti livelli di inibizione della DPP-4 può potenzialmente avere degli effetti avversi. Sembra esserci un aumentato rischio di angioedema associato con la riduzione dell'attività della

Figura 1 ◆ Prescrivibilità dei farmaci antidiabetici in base alla funzione renale

Adattato da Schernthaner G, Ritz E, Schernthaner GH. Strict glyceic control in diabetic patients with CKD or ESRD: beneficial or deadly? *Nephrol Dial Transplant* 25(7): 2044-2047, 2010 Jul. doi: 10.1093/ndt/gfq199. Epub 2010 Apr 12



DPP-4, soprattutto in associazione con l'uso di ACE inibitori per il trattamento dell'ipertensione (47). Non possono essere esclusi una perdita dell'efficacia del farmaco (48) o il potenziale di rilascio di cellule staminali dal midollo osseo.

CONCLUSIONI

I pazienti diabetici con compromissione renale sono ad alto rischio per complicanze severe e morte. Un cattivo controllo glicemico è associato ad un significativo aumento della mortalità sia *all-cause* che per cause cardiovascolari, specialmente in pazienti con CKD. Molti dei farmaci antidiabetici orali largamente utilizzati non possono essere impiegati in questi pazienti o vanno titolati per ridurre l'alto rischio di ipoglicemie (vedi Fig. 1). I farmaci più nuovi a disposizione come gli GLP-1RA o gli inibitori della DPP-4 potrebbero ampliare queste limitate opzioni terapeutiche.

BIBLIOGRAFIA

- Gerstein HC. Is it possible to reduce cardiovascular risk with glucose-lowering approaches? *Nat Rev Endocrinol* 5(5): 270-275, 2009.
- Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 332(7533): 73-78, 2006.
- Fioretto P, Solini A. Antihypertensive Treatment and Multifactorial Approach for Renal Protection in Diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology* 16(3 suppl 1): S18-S21, 2005.
- Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Annals of Internal Medicine* 139(2): 137-147, 2003.
- Breyer JA, Bain RP, Evans JK, Nahman NS, Jr., Lewis EJ, Cooper M, et al. Predictors of the progression of renal insufficiency in patients with insulin-dependent diabetes and overt diabetic nephropathy. *Kidney Int* 50(5): 1651-1658, 1996.
- Koro CE, Lee BH, Bowlin SJ. Antidiabetic medication use and prevalence of chronic kidney disease among patients with type 2 diabetes mellitus in the United States. *Clinical Therapeutics* 31(11): 2608-2617, 2009.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, 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. *The Lancet* 366(9493): 1279-1289, 2005.
- Huang ES, Liu JY, Moffet HH, John PM, Karter AJ. Glycemic Control, Complications, and Death in Older Diabetic Patients. *Diabetes Care* 34(6): 1329-1336, 2011.
- Schneider CA, Ferrannini E, DeFronzo R, Scherthaner G, Yates J, Erdmann E. Effect of Pioglitazone on Cardiovascular Outcome in Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 19(1): 182-187, 2008.
- Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 63(1): 225-232, 2003.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348(5): 383-393, 2003.
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358(6): 580-591, 2008.
- Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? The LIFE study. *Diabetes Care* 29(3): 595-600, 2006.
- Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T, Grobbee D, Hamet P, Heller S, et al. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: New results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 32(11): 2068-2074, 2009.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 29(8): 1963-1972, 2006.

16. Woerle HJ, Meyer C, Popa EM, Cryer PE, Gerich JE. Renal compensation for impaired hepatic glucose release during hypoglycemia in type 2 diabetes: further evidence for hepatorenal reciprocity. *Diabetes* 52(6): 1386-1392, 2003.
17. Haneda M, Morikawa A. Which hypoglycaemic agents to use in type 2 diabetic subjects with CKD and how?*. *Nephrology Dialysis Transplantation* 24(2): 338-341, 2009.
18. Jonsson A, Rydberg T, Sterner G, Melander A. Pharmacokinetics of glibenclamide and its metabolites in diabetic patients with impaired renal function. *Eur J Clin Pharmacol* 53(6): 429-435, 1998.
19. Schumacher S, Abbasi I, Weise D, Hatorp V, Sattler K, Sieber J, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of repaglinide in patients with type 2 diabetes and renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol* 57(2): 147-152, 2001.
20. Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, Brett EM, Cobin RH, Handelsman Y, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract* 13 Suppl 1: 1-68, 2007.
21. Keane WF, Brenner BM, De Zeeuw D, Grunfeld J-P, McGill J, Mitch WE, et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: The RENAAL Study. *Kidney Int* 63(4): 1499-1507, 2003.
22. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen C-Y, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt K-U, et al. A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine* 361(21): 2019-2032, 2009.
23. Galle J, Schwedhelm E, Pinnetti S, Böger RH, Wanner C. Antiproteinuric effects of angiotensin receptor blockers: telmisartan versus valsartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation* 23(10): 3174-3183, 2008.
24. Joss N, Ferguson C, Brown C, Deighan CJ, Paterson KR, Boulton-Jones JM. Intensified treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *QJM* 97(4): 219-227, 2004.
25. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JC, Rouleau J-L, et al. Cardiovascular Outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of Patients with Type 2 Diabetes and Overt Nephropathy. *Annals of Internal Medicine* 138(7): 542-549, 2003.
26. Biesenbach G, Raml A, Schmekal B, Eichbauer-Sturm G. Decreased insulin requirement in relation to GFR in nephropathic Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine* 20(8): 642-645, 2003.
27. Scheen AJ. Drug-Drug and Food-Drug Pharmacokinetic Interactions with New Insulinotropic Agents Repaglinide and Nateglinide. *Clinical Pharmacokinetics* 46(2): 93-108, 2007.
28. Kendall DM, Cuddihy RM, Bergenstal RM. Clinical Application of Incretin-Based Therapy: Therapeutic Potential, Patient Selection and Clinical Use. *The American journal of medicine* 122(6): S37-S50, 2009.
29. Nauck MA. Unraveling the Science of Incretin Biology. *The American journal of medicine* 122(6): S3-S10, 2009.
30. Copley K, McCowen K, Hiles R, Nielsen LL, Young A, Parkes DG. Investigation of exenatide elimination and its in vivo and in vitro degradation. *Curr Drug Metab* 7(4): 367-374, 2006.
31. Linnebjerg H, Kothare PA, Park S, Mace K, Reddy S, Mitchell M, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of exenatide. *Br J Clin Pharmacol* 64(3): 317-327, 2007.
32. Weise WJ, Sivanandy MS, Block CA, Comi RJ. Exenatide-associated ischemic renal failure. *Diabetes Care* 32(2): e22-3, 2009.
33. Johansen OE, Whitfield R. Exenatide may aggravate moderate diabetic renal impairment: a case report. *Br J Clin Pharmacol* 66(4): 568-569, 2008.
34. Ferrer-Garcia JC, Martinez-Chanza N, Tolosa-Torrens M, Sanchez-Juan C. Exenatide and renal failure. *Diabet Med* 27(6): 728-729, 2010.
35. Jacobsen LV, Hindsberger C, Robson R, Zdravkovic M. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the GLP-1 analogue liraglutide. *Br J Clin Pharmacol* 68(6): 898-905, 2009.
36. Davidson JA, Brett J, Falahati A, Scott D. Mild Renal Impairment Has No Effect on the Efficacy and Safety of Liraglutide. *Endocr Pract*: 1-31, 2010.
37. Deacon CF. Incretin-based treatment of type 2 diabetes: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 9 Suppl 1: 23-31, 2007.
38. Banerji MA, Purkayastha D, Francis BH. Safety and tolerability of vildagliptin vs. thiazolidinedione as add-on

- to metformin in type 2 diabetic patients with and without mild renal impairment: a retrospective analysis of the GALIANT study. *Diabetes Res Clin Pract* 90(2): 182-190, 2010.
39. Ligueros-Saylan M, Foley JE, Schweizer A, Couturier A, Kothny W. An assessment of adverse effects of vildagliptin versus comparators on the liver, the pancreas, the immune system, the skin and in patients with impaired renal function from a large pooled database of Phase II and III clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 12(6): 495-509, 2010.
40. Bergman AJ, Cote J, Yi B, Marbury T, Swan SK, Smith W, et al. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Diabetes Care* 30(7): 1862-1864, 2007.
41. Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, Sheng D, Gonzalez E, Davies MJ, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab* 10(7): 545-555, 2008.
42. Bernard C, Avraham K, Ji L, Mei W, Gary M. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 29(12): 2638-2643, 2006.
43. Nowicki M, Rychlik I, Haller H, Warren ML, Suchower L, Gause-Nilsson I. Saxagliptin improves glycaemic control and is well tolerated in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. *Diabetes Obes Metab* 13(6): 523-532, 2011.
44. DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, Luiz Gross J, Yuyan Duan R, Ravichandran S, et al. The Efficacy and Safety of Saxagliptin When Added to Metformin Therapy in Patients With Inadequately Controlled Type 2 Diabetes With Metformin Alone. *Diabetes Care* 32(9): 1649-1655, 2009.
45. Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A, Ring A, Retlich S, Heise T, et al. Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Linagliptin. *Diabetes, Obesity and Metabolism: no-no*, 2011.
46. Drucker DJ. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition and the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 30(6): 1335-1343, 2007.
47. Livio F, Ivanyuk A, Biollaz J, Rothuizen L, Buclin T. [Pharmacovigilance update]. *Rev Med Suisse* 6(232): 128-131, 2010.
48. Marney A, Kunchakarra S, Byrne L, Brown NJ. Interactive hemodynamic effects of dipeptidyl peptidase-IV inhibition and angiotensin-converting enzyme inhibition in humans. *Hypertension* 56(4): 728-733, 2010.