

## IN DEPTH REVIEW

# Il trattamento del diabete mellito di tipo 2 nei pazienti affetti da malattia renale cronica: cosa aspettarsi dai nuovi ipoglicemizzanti orali



Luca Di Lullo<sup>1</sup>, Claudio Ronco<sup>2</sup>, Vincenzo Barbera<sup>1</sup>, Mario Cozzolino<sup>3</sup>, Francesca Santoboni<sup>1</sup>, Annalisa Villani<sup>1</sup>, Antonio De Pascalis<sup>4</sup>, Antonio Bellasi<sup>5</sup>

(1) U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale L. Parodi – Delfino, Colleferro

(2) International Renal Research Institute, Ospedale S. Bortolo, Vicenza

(3) U.O.C. Nefrologia e Dialisi, A.O. S.Paolo, Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Milano

(4) U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale V. Fazzi, Lecce

(5) U.O.C. Nefrologia e Dialisi, ASST Lariana, Ospedale S. Anna, Como

Corrispondenza a: Di Lullo Luca; U.O.C. Nefrologia e Dialisi Ospedale L. Parodi – Delfino Piazza A. Moro, 1 00034 Colleferro (Roma); Tel: +39 06 97 22 32 09; Fax: +39 06 97 22 32 13; E-mail: [dilulloluca69@gmail.com](mailto:dilulloluca69@gmail.com)

## Abstract

Allo stato attuale viene stimata una prevalenza di circa 200 milioni di persone affette da malattia renale cronica. Tra le cause principali di malattia renale cronica, almeno nel mondo occidentale, vi sono l'ipertensione arteriosa, l'aterosclerosi e la malattia diabetica. Circa il 40% dei pazienti diabetici sviluppa una malattia renale cronica (CKD) e lo stretto controllo dei valori glicemici diventa di fondamentale importanza per ritardare, quanto possibile, la progressione del danno renale.

Le terapie convenzionali per il trattamento farmacologico del diabete mellito di tipo 2 si sono basate, finora, sull'impiego della metformina, delle sulfaniluree, delle meglitinidi, dei tiazolidinedioni e dell'insulina. Sebbene i farmaci appena elencati abbiano giocato e tuttora recitano un ruolo da protagonisti nella terapia del paziente diabetico, soltanto il pioglitazone può essere liberamente somministrato nei pazienti affetti da CKD indipendentemente dallo stadio di malattia.

I nuovi farmaci ipoglicemizzanti orali (inibitori della dipeptidil peptidasi IV, agonisti dei recettori per il glucagon – like peptide – I e gli inibitori del co – trasportatore sodio/glucosio di tipo 2) vengono impiegati con sempre maggiore frequenza ma il punto fondamentale è quello di individuare, nell'ambito delle diverse classi di farmaco, la/le molecole più adatte per il paziente con compromissione della funzione renale.

Parole chiave: agonisti recettoriali GLP - I, inibitori DPP - IV, inibitori SGLT - 2, malattia renale cronica, nefropatia diabetica

## Newer anti – diabetic therapies and chronic kidney disease

Worldwide, an estimated 200 million people have chronic kidney disease (CKD), whose most common causes include hypertension, arteriosclerosis, and diabetes. About 40% of patients with diabetes develop CKD. Intensive blood glucose control through pharmacological intervention can delay CKD progression. Standard therapies for the treatment of type 2 diabetes include metformin, sulfonyleureas, meglitinides, thiazolidinediones and insulin. While these drugs have an important role in the management of type 2 diabetes, only the thiazolidinedione pioglitazone can be used across the spectrum of CKD (stages 2–5) and without dose adjustment. Newer therapies, particularly dipeptidyl peptidase-IV inhibitors, glucagon-like

peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors are increasingly being used in the treatment of type 2 diabetes. However, a major consideration is whether these newer therapies can also be used safely and effectively across the spectrum of renal impairment.

Key words: chronic kidney disease, diabetic nephropathy, dpp-iv inhibitors, GLP-1 agonists, SGLT-2 inhibitors

## Introduzione

La presenza di malattia renale cronica (CKD) è in grado di condizionare la farmacocinetica e la farmacodinamica di diverse molecole [1] (full text). In merito alle opzioni terapeutiche per il trattamento del diabete mellito di tipo 2, bisogna tenere a mente tre ordini di problemi: in primo luogo il fatto che i farmaci impiegati per il trattamento del diabete mellito risentono dell'eventuale presenza di malattia renale, in secondo luogo va considerato il fatto che tali terapie possono necessitare di modifiche ed impattare sull'outcome "renale" ed, infine, vanno evidenziati e tenuti ben a mente i profili di sicurezza dei suddetti farmaci man mano che si assiste al declino della funzione renale.

Le stime attuali parlano di circa 200 milioni di persone affette da CKD nel mondo [2] nei diversi stadi di malattia così come vengono classificati dalla National Kidney Foundation [2]; il diabete mellito, insieme all'ipertensione arteriosa ed all'aterosclerosi, è responsabile di oltre il 50% di insufficienza renale terminale [3] (full text) [4] [5] [6] [7].

Circa il 40% dei pazienti con diabete mellito (diagnosticato e non) presenta un grado più o meno avanzato di malattia renale [8] (full text) spesso per gravi carenze nella gestione della malattia stessa. Nei pazienti affetti da diabete mellito, la nefropatia insorge e spesso si sviluppa in modo insidioso [9] (full text); le principali alterazioni a livello renale sono ascrivibili ad inspessimento delle membrane basali glomerulari, formazione di microaneurismi e sviluppo di noduli mesangiali [10].

Le stime più recenti parlano di una prevalenza globale di 415 milioni di adulti affetti da diabete mellito, dei quali il 90% con diabete mellito di tipo 2 [11] [12].

L'insorgenza di una nefropatia diabetica clinicamente documentabile è preceduta generalmente dalla comparsa di proteinuria superiore ai 500 mg/die [10]. Numerose sono le evidenze cliniche le quali sottolineano come il controllo ed il miglioramento dei parametri glucidici siano in grado di ridurre la progressione del danno renale in questa popolazione di pazienti.

Una metanalisi piuttosto recente ha dimostrato che la terapia di combinazione con metformina e nuovi classi di farmaci ipoglicemicizzanti [ad esempio gli inibitori della dipeptidil – peptidase IV (DPP-IV), gli agonisti per il recettore glucagon – like peptide 1 (GLP-1) e gli inibitori del cotrasportatore – 2 sodio – glucosio (SGLT-2)], sembra essere in grado di garantire un buon controllo glicemico senza correre il rischio di assistere ad un incremento degli episodi di ipoglicemia ovvero ad incremento ponderale [13].

Nei paragrafi successivi della presente rassegna, dopo un breve topic riassuntivo delle caratteristiche degli attuali farmaci ipoglicemicizzanti, il focus sarà incentrato sui nuovi trattamenti disponibili e sugli effetti esercitati dai nuovi antidiabetici orali sulla funzione renale e sui pazienti affetti da CKD.

## Il trattamento del diabete mellito nei pazienti affetti da ckd Le terapie convenzionali

Le terapie convenzionali impiegate nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 includono farmaci quali la metformina, le sulfaniluree, i tiazolidinedioni, le meglitinidi e l'insulina.

Ad eccezione del pioglitazone, appartenente al gruppo dei tiazolidinedioni, tutti gli altri farmaci necessitano di aggiustamenti posologici ovvero di sospensione immediata nei pazienti in cui si assiste ad una riduzione del filtrato glomerulare (eGFR). In questi casi, infatti, il rischio è quello dello sviluppo di acidosi lattica (metformina) ovvero di episodi ipoglicemici (sulfaniluree, meglitinidi ed insulina) [14] [15] [16] [17] [18] [19] [20] [21] [22] [23] [24] [25] [26] (Tabella 1).

### *Metformina*

In pazienti affetti da CKD in stadio 1 – 2, la metformina può essere impiegata senza ricorrere ad aggiustamenti posologici che diventano necessari già nei pazienti che evidenziano un quadro di CKD in stadio 3a (eGFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>); in quest'ultimo gruppo di pazienti, la metformina può essere utilizzata a dosaggio ridotto purché non sussistano altre comorbidità quali insufficienza epatica e/o malattie cardiovascolari in grado di incrementare il rischio di comparsa di acidosi lattica [27] [28] (full text). Con valori di eGFR < 45 ml/min/m<sup>2</sup> la somministrazione di metformina andrebbe sospesa, in particolar modo nei pazienti in trattamento con altre molecole potenzialmente in grado di potenziare gli effetti della metformina a livello di funzionalità renale (ACE – inibitori, antagonisti recettoriali dell'angiotensina) [14]. Linee guida britanniche suggeriscono la sospensione della terapia con metformina per valori di eGFR < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> [29]. Allo stato attuale, in letteratura, c'è carenza di dati riguardanti la reale incidenza di casi di acidosi lattica in pazienti affetti da CKD [30].

### *Sulfaniluree*

I pazienti affetti da CKD ed in trattamento con glipizide, glibenclamide, glicazide e glicemipride richiedono un monitoraggio attento dei parametri di funzionalità renale e tali farmaci sono controindicati in pazienti affetti da CKD in stadio 4 (eGFR compreso tra 15 e 29 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) [15] [16] [17] [18].

Le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche della glipizide possono modificarsi in caso di deficit della funzione renale; in fase di induzione e mantenimento della terapia, è buona norma ridurre il dosaggio della molecola allo scopo di evitare spiacevoli episodi ipoglicemici [16]. La stessa glibenclamide andrebbe utilizzata con molta attenzione già negli stadi iniziali (2 e 3) di malattia renale cronica anche se trials clinici di lunga durata hanno evidenziato come il trattamento possa essere proseguito con successo, anche se con riduzioni dei livelli posologici, anche in pazienti affetti da CKD [17].

Stesso discorso vale per la glicazide: anche in questo caso, diversi trials clinici di lunga durata hanno evidenziato outcomes favorevoli in pazienti con compromissione della funzione renale con un dosaggio ridotto del farmaco e controlli frequenti dei parametri di funzione renale [18].

### *Meglitinidi*

Le meglitinidi, come la repaglinide, hanno una rapida durata d'azione e vanno utilizzate con particolare accortezza nei pazienti con CKD stadio 3b – 5 (con eGRF < 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)

[19]. La repaglinide viene metabolizzata soprattutto a livello epatico e, con un'adeguata riduzione del dosaggio, può essere impiegata anche nei pazienti affetti da CKD [19].

In un recente trial clinico condotto su pazienti affetti da CKD in stadio 4, dopo un trattamento a base di repaglinide della durata di 5 giorni, si è assistito ad un incremento

**Tabella 1.** Utilizzo dei farmaci ipoglicemicizzanti in coro di CKD eGFR (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (stadio K-DOQI)

PRINCIPIO ATTIVO	POSOLOGIA	60-89 (stadio 2)	45-59 (Stadio 3a)	30-44 (stadio 3b)	15-29 (stadio 4)	< 15 (stadio 5)
Metformina	500 mg o 850 mg <i>bid</i> o <i>tid</i>	Y	α	α	X	X
Glipizide <sup>1</sup>	2.5-20 mg, nelle 24 ore	α	α	α	X	NS
Glibenclamide <sup>1</sup>	2.5-15 mg, nelle 24 ore	α	α	α	X	NS
Gliclazide <sup>1</sup>	40-320 mg, nelle 24 ore	α	α	α	X	NS
Glimepiride <sup>2</sup>	1-6 mg, nelle 24 ore	α	α	α	X	NS
Repaglinide	0.5-16 mg, nelle 24 ore	Y	Y	α <sup>a</sup>	α	α
Pioglitazone	15-45 mg <i>od</i>	Y	Y	Y	Y	Y <sup>c</sup>
Acarboso <sup>b</sup>	50 mg <i>tid</i>	Y	Y	Y	X <sup>b</sup>	X
Insulina NPH <sup>3</sup>	In base alle necessità del paziente	α	α	α	α	α
Insulina glargine <sup>4</sup>	In base alle necessità del paziente	α	α	α	α	α
Insulina detemir <sup>4</sup>	In base alle necessità del paziente	α	α	α	α	α
Insulina degludec <sup>4</sup>	In base alle necessità del paziente	α	α	α	α	α
Insulina lispro <sup>5</sup>	In base alle necessità del paziente	α	α	α	α	α
Insulina glulisina <sup>5</sup>	In base alle necessità del paziente	α	α	α	α	α
Insulina aspart <sup>5</sup>	In base alle necessità del paziente	α	α	α	α	α

#### Legenda

Y - Indicato/a. Non necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

α - Indicazione variabile. Opportuno considerare una riduzione del dosaggio ed un frequente monitoraggio delle condizioni cliniche del paziente.

X - Controindicato.

<sup>a</sup> - Soggetti con grave compromissione della funzione renale (CrCl: 20-39) presentano un aumento circa doppio dell'area sotto la curva e dell'emivita del farmaco rispetto agli individui con normale funzione renale.

<sup>b</sup> - Non utilizzare se eGFR < 25 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>

<sup>c</sup> - Non necessario aggiustamento del dosaggio se eGRF > 4 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>

*od/bid/tid* - una volta al giorno/due volte al giorno/tre volte al giorno

<sup>1</sup> - Sulfonilurea di seconda generazione

<sup>2</sup> - Sulfonilurea di terza generazione

<sup>3</sup> - Insulina ad azione intermedia

<sup>4</sup> - Insulina long-acting

<sup>5</sup> - Insulina ad azione rapida

nell'esposizione al farmaco e della sua emivita plasmatica pari a circa il doppio di quanto osservato in pazienti con funzione renale conservata [19].

#### *Tiazolidinedioni*

Di questa famiglia di molecole, l'unico farmaco realmente disponibile è il pioglitazone dato il suo particolare profilo di sicurezza rispetto agli altri farmaci appartenenti alla stessa classe farmacologica. Per il pioglitazone non c'è bisogno di alcun aggiustamento posologico anche negli stadi più avanzati di CKD in virtù del suo pressoché totale metabolismo per via epatica [31]. Non sono disponibili, allo stato attuale, dati riguardanti l'impiego di pioglitazone nei pazienti sottoposti a trattamento emodialitico e, pertanto, se ne sconsiglia l'impiego in questa popolazione.

Le concentrazioni plasmatiche del pioglitazone e dei suoi metaboliti si presentano più basse nei pazienti affetti da CKD rispetto a coloro i quali hanno una funzione renale conservata [32].

In circa il 5% dei pazienti trattati con pioglitazone è possibile documentare l'insorgenza di edemi declivi, sia in regime di monoterapia che in terapia d'associazione con altri farmaci ipoglicemizzanti [33]. La terapia con pioglitazone sembra, inoltre, non esercitare effetti negativi sull'incremento di eventi avversi di natura cardiovascolare [34].

Di recente, sono stati segnalati casi di carcinoma vescicale in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 in trattamento con pioglitazone, motivo per il quale si è proceduto al ritiro del farmaco dal commercio in Francia [35] ([full text](#))

#### *Inibitori dell'alfa - glucosidasi*

L'acarbiosio, inibitore dell'alfa - glucosidasi, presenta effetti collaterali di tipo gastroenterico (meteorismo, diarrea) e viene escreto immodificato nelle urine; per tale motivo la terapia con il suddetto farmaco non andrebbe iniziata nei pazienti con CKD in stadio 4 [34].

#### *Analoghi dell'amilina*

Gli analoghi dell'amilina, come la pramlintide, sono comunemente impiegati negli Stati Uniti e presenta limitati effetti collaterali anche se una ristretta proporzione di pazienti può presentare sintomi gastroenterici (nausea, vomito) anche con bassi dosaggi di farmaco [36]. I dosaggi di pramlintide non vanno modificati nei pazienti con CKD in stadio 2 - 4 ma non sono stati effettuati studi clinici nei pazienti con CKD in stadio 5 [36].

#### *Agonisti dopaminergici*

Gli agonisti della dopamina, come la bromocriptina, sono di comune impiego negli USA ma presentano, comunque, degli importanti effetti collaterali quali nausea, astenia, stipsi e rinite. Allo stato attuale non vi sono studi di farmacodinamica nei pazienti con compromissione della funzione renale [37]. Sebbene il farmaco sia eliminato solo in minima parte a livello renale, è consigliabile un attento monitoraggio dei parametri di funzionalità renale nella popolazione di pazienti con CKD [37].

#### *Insulina*

Indipendentemente dalla tipologia di insulina (ad azione rapida, intermedia ovvero prolungata), la presenza di una compromissione della funzione renale può implicare la necessità di ridurre il dosaggio del farmaco onde evitare l'insorgenza di episodi ipoglicemici [38]. In pazienti affetti da CKD può essere indicato ridurre il dosaggio di insulina a lunga durata d'azione a causa del suo ridotto metabolismo [39].

In un altro studio clinico, al contrario, il profilo farmacocinetico di un'insulina a lunga durata d'azione (detemir) non ha evidenziato differenze significative nei pazienti con CKD in stadio 3 – 4 rispetto alla popolazione di individui con normofunzione renale [40].

Per quanto concerne le insuline a rapida durata d'azione, sembra che la funzione renale non impatti sulla risposta glucidica, soprattutto nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 [41].

## I nuovi trattamenti ipoglicemizzanti

Le più recenti classi di ipoglicemizzanti orali sono, come anticipato in precedenza, rappresentate dagli inibitori della DPP-IV, dagli agonisti per il recettore glucagon – like peptide 1 (GLP-1)Ras e dagli inibitori del cotrasportatore – 2 sodio – glucosio (SGLT-2) (Tabella 2).

### Inibitori della DPP - IV

I farmaci appartenenti a questa classe di ipoglicemizzanti (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin, linagliptin) agiscono riducendo il catabolismo del GLP-1 (glucagon like peptide - 1) il quale, a sua volta, incrementa la secrezione di insulina e promuove il senso di sazietà riducendo i livelli sierici di glucosio [42].

Una recente metanalisi ha evidenziato come gli inibitori della DPP – IV siano particolarmente efficaci nel ridurre i livelli di emoglobina glicata (HBA<sub>1c</sub>) in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 con malattia renale cronica in stadio 3 – 4) [43] (full text).

Nonostante siano stati descritti alcuni effetti collaterali di classe (rinofaringite, cefalea, angioedema ed aumento dei livelli ematici degli enzimi pancreatici), la loro prevalenza, come evidenziato da diverse metanalisi, non sembra essere particolarmente significativa [44] (full text) [45] [46] (full text) [47] (full text).

Gli inibitori della DPP – IV vengono metabolizzati ed eliminati attraverso diversi canali ed un riepilogo è raffigurato in Tabella 3.

#### *Sitagliptin*

Il sitagliptin, scarsamente metabolizzato a livello epatico, viene eliminato a livello renale per circa l'80% della dose assunta e si presenta legato alle proteine plasmatiche in una percentuale pari a circa il 38% [48].

Nello studio TECOS, il sitagliptin si è dimostrato non inferiore al placebo in riferimento ad outcomes di tipo cardiovascolare quali morte per cause CV, infarto del miocardio, stroke non fatale ovvero ospedalizzazione per angina instabile.. Inoltre non sono state evidenziate differenze significative tra il gruppo di pazienti trattato con placebo e quello trattato con sitagliptin per quanto concerne l'incidenza di pancreatite, neoplasie pancreatiche ovvero ricovero per scompenso cardiaco [49] (full text).

Nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2, il sitagliptin ha ridotto, in maniera statisticamente significativa, l'escrezione urinaria di albumina [50] (full text).

Studi di farmacocinetica in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 hanno evidenziato come, in confronto a soggetti normali, i livelli plasmatici di sitagliptin fossero superiori (da 1.6 a 4.5 volte) rispetto a quelli dei pazienti con CKD in stadio 2 – 5 [51].

Nei pazienti affetti da CKD in stadio 2 – 3a (con eGFR > 50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) non è richiesta alcun aggiustamento della dose di sitagliptin assunta; nei pazienti con CKD in stadio 3b la dose di sitagliptin andrebbe ridotta a 50 mg/die.

Nei pazienti affetti da CKD in stadio 4 – 5 ovvero in trattamento dialitico (sia emodialisi che dialisi peritoneale), la dose andrebbe ridotta a 25 mg/die [52].

### Vildagliptin

**Tabella 2.** Utilizzo dei più recenti farmaci ipoglicemicizzanti in corso di CKD (Indicazioni Unione Europea)

CLASSE FARMACOLOGICA	eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) (stadio K-DOQI)		60-89 (stadio 2)	45-59 (Stadio 3a)	30-44 (stadio 3b)	15-29 (stadio 4)	< 15 (stadio 5)
DPP-IV INIBITORI	PRINCIPIO ATTIVO	POSOLOGIA					
	Sitagliptin	25-100 mg, nelle 24 ore	Y	Y <sup>1</sup>	α	α	α
	Vildagliptin	50-100 mg, nelle 24 ore	Y	Y <sup>1</sup>	α	α	α
	Saxagliptin	2.5-5 mg, nelle 24 ore	Y	α	α	α	χ <sup>2</sup>
	Linagliptin	5 mg nelle 24 ore	Y	Y	Y	Y	Y
	Alogliptin	6.25-25 mg, nelle 24 ore	Y	α <sup>1</sup>	α	α	α
GLP- 1RAS	Exenatide bid	5-10 µg sc bid	Y	Y <sup>1</sup>	α	X	X
	Exenatide ow	2 µg sc ow	Y	Y <sup>1</sup>	X	X	X
	Lixisenatide	10-20 µg sc od	Y	Y <sup>1,3</sup>	α	X	X
	Liraglutide	0.6-1.8 mg sc od	Y	Y	Y	X	X
	Albiglutide	30-50 mg sc ow	Y	Y	Y	X	X
	Dulaglutide	0.75-1.5 mg sc ow	Y	Y	Y	X	X
SGLT-2 INIBITORI	Dapagliflozin	5-10 mg od	Y	X	X	X	X
	Canagliflozin	100-300 mg od	Y	α <sup>4</sup>	X	X	X
	Empagliflozin	10-25 mg od	Y	α <sup>5</sup>	X	X	X

#### Legenda

Y - Indicato/a. Non necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

α - Indicazione variabile. Opportuno considerare una riduzione del dosaggio ed un frequente monitoraggio delle condizioni cliniche del paziente.

χ - Controindicato.

<sup>1</sup> - Non necessario aggiustamento del dosaggio se eGRF > 50 ml/min.

<sup>2</sup> - In pazienti sottoposti a emodialisi.

<sup>3</sup> - Controindicato se eGRF < 50 ml/min.

<sup>4</sup> - Nei pazienti in trattamento con canagliflozin che presentino una riduzione dell'eGFR al disotto dei 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (o CrCl < 60 ml/min) la dose di canagliflozin deve essere modificata o mantenuta intorno ai 100 mg in unica somministrazione giornaliera.

<sup>5</sup> - Nei pazienti in trattamento con empagliflozin che presentino una riduzione dell'eGFR al disotto dei 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (o CrCl < 60 ml/min) la dose di empagliflozin deve essere modificata o mantenuta a 10 mg in unica somministrazione giornaliera.

od/bid/ow - una volta al giorno/due volte al giorno/una volta a settimana

sc - per via sottocutanea

DPP-IV - Dipeptil Peptidasi IV

GLP - 1RA: Agonista recettoriale del peptide glucagon-like peptide 1

SGLT-2: Cotrasportatore 2 Sodio-Glucosio

Il vildagliptin viene metabolizzato in quattro diversi passaggi enzimatici prima di venire escreto (53). L'escrezione avviene per il 77% a livello renale (22% come molecola nativa, 55% come metabolita attivo); nel plasma presenta un debole legame proteico (10%), del tutto reversibile [53] (full text).

Nei pazienti con nefropatia diabetica incipiente ed eGFR > 50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, è in grado di ridurre significativamente l'escrezione urinaria di albumina [54].

Anche per quanto concerne il vildagliptin, analisi di farmacodinamica, hanno evidenziato, a parità di dose assunta, livelli plasmatici di farmaco superiori nei pazienti con CKD in stadio 2 – 5 rispetto alla popolazione sana [55].

In linea generale, il vildagliptin risulta essere ben tollerato e sembra possedere un buon profilo di sicurezza sia nei soggetti sani che in quelli affetti da CKD, indipendentemente dallo stadio di malattia [56].

Non vi è alcun bisogno di ridurre la dose di vildagliptin assunta nei pazienti con CKD in stadio 2, mentre viene raccomandato un dosaggio pari a 50 mg/die nei pazienti con CKD in stadio 3 – 5 [57].

#### Saxagliptin

Saxagliptin viene principalmente metabolizzato a livello epatico con la produzione di un metabolita attivo ed eliminato per via renale (12 – 29% come molecola intatta e 21 – 52% come metabolita) senza alcun legame con le proteine plasmatiche [48].

Il trial SAVOR – TIMI 53 ha permesso di confermare il profilo di sicurezza cardiovascolare del saxagliptin, come richiesto dagli standard FDA (Food & Drug Administration).

Sia i pazienti con normofunzione renale che quelli affetti da CKD in stadio 2 – 5 hanno evidenziato una riduzione della proteinuria e del rapporto proteinuria/creatinuria rispetto ai

Tabella 3. Principali caratteristiche farmacologiche degli inibitori della DPP-IV

PRINCIPIO ATTIVO	MECCANISMO D'AZIONE	MODALITÀ DI ESCREZIONE	PROFILO DI SICUREZZA
Sitagliptin	- Inibisce la DPP-IV responsabile della degradazione delle incretine - Facilita la secrezione di insulina GLP-1 mediata	- Via renale: 80% - Clearance del farmaco: 350 ml/min	Dati non disponibili
Vildagliptin	- Inibisce la DPP-IV responsabile della degradazione delle incretine - Facilita la secrezione di insulina GLP-1 mediata	- Via renale: 77% della dose - Clearance del farmaco: 13 L/ora	Generalmente sicuro e ben tollerato sia nei soggetti sani che negli individui con vario grado di compromissione della funzione renale. Non sono stati segnalati effetti collaterali né modificazioni significative dei parametri di laboratorio, dei segni vitali e dei reperti ECG
Saxagliptin	- Inibisce la DPP-IV responsabile della degradazione delle incretine - Facilita la secrezione di insulina GLP-1 mediata	- Via renale (12-29% immodificato, 21-52% in forma di metaboliti) - Clearance del farmaco: ~ 230 ml/min	Dati non disponibili
Linagliptin	- Inibisce la DPP-IV responsabile della degradazione delle incretine - Facilita la secrezione di insulina GLP-1 mediata	- Circolo enteroepatico (> 70%) - Via renale: < 6% - Clearance del farmaco: 70 ml/min	Segnalati rari casi di lieve cefalea, diarrea e modesto affaticamento.
Alogliptin	- Inibisce la DPP-IV responsabile della degradazione delle incretine - Facilita la secrezione di insulina GLP-1 mediata	- Via renale (> 70% immodificato) - Clearance del farmaco: 170 ml/min	Dati non disponibili

pazienti trattati con placebo; inoltre, il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco è risultato sovrapponibile nei due gruppi di pazienti [58].

Nei pazienti trattati con saxagliptin non sono necessari aggiustamenti posologici in caso di CKD in stadio 2; al contrario, nei pazienti affetti da CKD in stadio 3 – 4 il dosaggio andrebbe ridotto a 2.5 mg/die. Saxagliptin è controindicato nei pazienti con CKD in stadio 5 ed in coloro i quali sono sottoposti a trattamento dialitico [59].

#### *Linagliptin*

IL linagliptin è un inibitore della DPP – IV con metabolismo totalmente epatico il quale non comporta la formazione di metaboliti attivi; l'eliminazione è prevalentemente intestinale (> 70%) con una bassa percentuale di eliminazione per via renale (< 6%) [48].

Presenta un evidente legame con le proteine plasmatiche e, se somministrato in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e disfunzione renale, si assiste ad una significativa riduzione dell'albuminuria, come evidenziato nello studio MARLINA i cui risultati sono stati presentati in occasione dell'ultimo congresso dell' American Diabetes Association (Giugno 2016) [60].

In uno studio di farmacodinamica, sebbene ci fosse una lieve tendenza verso concentrazioni più elevate, i livelli di esposizione al linagliptin sono stanzialmente sovrapponibili nei pazienti con normofunzione renale ed in quelli affetti da CKD [61].

Non sono stati osservati effetti avversi di particolare importanza nei pazienti trattati con linagliptin e non sono richieste modificazioni della posologia nei pazienti affetti da CKD, indipendentemente dallo stadio di malattia [61].

#### *Alogliptin*

Alogliptin viene eliminato principalmente per via renale (> 70%) e, dopo somministrazione per via orale, evidenzia una biodisponibilità pari al 100%, un legame proteico pari a circa il 20% ed un metabolismo epatico piuttosto limitato [62].

Dal punto di vista farmacocinetico, in confronto a soggetti con normofunzione renale, coloro i quali presentano un quadro di CKD in stadio 2 – 5 presentano un livello di esposizione ad alogliptin pari a circa 1.7 – 3.8 volte [62].

In pazienti con CKD in stadio 2 (eGFR compreso tra 50 e 80 ml/min/m<sup>2</sup>) non si rendono necessari aggiustamenti posologici. Nei pazienti con eGFR compreso tra 30 e 50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> viene raccomandata l'assunzione di un dosaggio pari alla metà di quello convenzionale (12.5 mg/die) allo scopo di contenere le concentrazioni plasmatiche del farmaco entro i limiti documentabili nella popolazione sana [62].

Per i pazienti affetti da CKD in stadio 4 – 5 ovvero in coloro i quali è richiesto il trattamento dialitico, è raccomandato l'utilizzo di un dosaggio pari ad un quarto della dose standard (6.25 mg/die) [62].

In definitiva, gli inibitori della DPP – IV possono essere impiegati nei pazienti affetti da CKD purché vengano effettuati gli opportuni aggiustamenti posologici, eccezion fatta per il linagliptin. Come evidenziato nei paragrafi precedenti, tutti i farmaci appartenenti a questa categoria sembrano esercitare un effetto renoprotettivo come evidenziato dalla riduzione dei livelli di proteinuria; al momento non è ancora del tutto chiarito l'eventuale ruolo esercitato dai livelli glicemici e da quelli pressori sulla riduzione dell'escrezione urinaria di albumina.

## Agonisti recettoriali GLP – I (GLP- I RAs)

I farmaci appartenenti a questa classe svolgono un'azione incretino – mimetica in grado di favorire l'azione fisiologica dell'incrètina endogena GLP-I e, quindi, di controllare il livello di glicemia attraverso diverse vie metaboliche quali la stimolazione della secrezione di insulina, l'inibizione della produzione di glucagone, il ritardo nello svuotamento gastrico e l'induzione del senso di sazietà [63]. I GLP-I Ras, inoltre, sono in grado di ridurre i livelli di HbA1c in una percentuale variabile tra lo 0.55 e l' 1.9% [64] con un rischio estremamente basso di episodi ipoglicemici.

Favorendo un rapido svuotamento gastrico, i principali effetti collaterali di questa classe farmaceutica sono di natura gastrointestinale (nausea e vomito in primis), anche se il graduale incremento del dosaggio può aiutare la tollerabilità del trattamento stesso. Sono rari, ma vengono descritti, episodi di pancreatite; si tratta, però, di dati non definitivi e necessitano di conferma [65] (full text).

Nell'ambito dei GLP- I RAs sono comprese sia molecole con durata d'azione rapida (exenatide in doppia somministrazione giornaliera ovvero lixisenatide in monosomministrazione), sia molecole a lunga durata d'azione (in grado di stimolare i propri recettori di membrana in modo continuo) quali liraglutide (in monosomministrazione giornaliera) ovvero exenatide, albiglutide e dulaglutide in formulazione monosettimanale [66].

Exenatide e liraglutide sono risultate in grado di determinare, rispettivamente, una cospicua riduzione dell'albuminuria e della proteinuria [67] (full text) [68] (full text).

In tabella 4 sono riassunte le caratteristiche farmacocinetiche/farmacodinamiche ed il profilo di sicurezza dei GLP- I RAs.

### *Exenatide*

L'exenatide rappresenta l'analogo sintetico dell'exendina – 4, estratta dalla saliva di *Heloderma suspectum* [69]. Sia la doppia somministrazione giornaliera *per os*, sia quella monosettimanale, comportano un'eliminazione prevalentemente renale con successiva degradazione proteolitica.

Linnebjerg et al. Hanno condotto uno studio clinico su 31 pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2, suddivisi per grado di malattia renale cronica (da normofunzione renale a CKD in stadio 2 – 5), somministrando exenatide sottocute (5 o 10 µg). I relativi dati di farmacocinetica sono stati confrontati con quelli derivanti da studi clinici condotti su pazienti diabetici ai quali veniva somministrata una dose singola di exenatide, il tutto allo scopo di valutare la clearance renale del farmaco [70] (full text). Dopo aver valutato l'incidenza di effetti collaterali (sostanzialmente trascurabili), viene concluso come non siano necessarie modifiche posologiche nei pazienti con CKD in stadio 2.

La posologia di exenatide in doppia somministrazione giornaliera va modificata nei pazienti con valori di filtrato glomerulare compreso tra 30 e 50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (CKD in stadio 3), mentre, nella stessa tipologia di pazienti, deve essere sospeso il trattamento monosettimanale [71] [72].

Indipendentemente dallo schema posologico, il trattamento con exenatide va sospeso nei pazienti con CKD in stadio 4 – 5 [71] [72].

### *Lixisenatide*

Anche la lixisenatide è un analogo sintetico dell'exendina – 4 e la sua eliminazione avviene principalmente tramite filtrazione glomerulare e successivo riassorbimento tubulare [72]. È stato documentato come una condizione di CKD in stadio 2 non influisca sulla farmacoci-

netica della lixisenatide [63], mentre la presenza di un quadro di CKD in stadio 3 – 4, incrementa le concentrazioni plasmatiche del farmaco in una percentuale variabile tra il 24 ed il 46% [73]. Dal punto di vista degli eventi avversi, questi comprendono cefalea, vaghi disturbi di natura gastrointestinale e mialgie [73].

Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con CKD in stadio 2, mentre è consigliato un attento monitoraggio dei parametri di funzionalità renale nei pazienti con CKD in stadio 3 [73].

Lixisenatide è controindicata nei pazienti affetti da CKD in stadio 4 – 5 [73].

### Liraglutide

**Tabella 4.** Principali caratteristiche farmacologiche degli agonisti recettoriali del GLP-1

PRINCIPIO ATTIVO	MECCANISMO D'AZIONE	MODALITÀ DI ESCREZIONE	PROFILO DI SICUREZZA
Exenatide	- Aumenta la secrezione insulinica - Inibisce la secrezione di glucagone - Ritarda lo svuotamento dello stomaco e induce senso di sazietà	- Prevalentemente per filtrazione glomerulare con degradazione proteolitica - Clearance del farmaco: 9 L/ora	Tipologia e frequenza degli effetti collaterali sono risultati sovrapponibili nei controlli, nei soggetti con CKD 2 e CKD 5. Non sono stati osservati effetti collaterali per il gruppo con CKD3.
Lixisenatide	- Aumenta la secrezione insulinica - Inibisce la secrezione di glucagone - Ritarda lo svuotamento dello stomaco e induce senso di sazietà	- L'eliminazione avviene attraverso filtrazione glomerulare, seguita da riassorbimento tubulare e degradazione metabolica - Clearance del farmaco: 35 L/ora	Eventi avversi sono stati osservati in 1 paziente di ciascun gruppo con compromissione renale (insufficienza renale, CKD2,CKD3 e CKD4) ed in quattro soggetti sani. Gli effetti collaterali comprendevano: cefalea (n = 4), disturbi gastroenterici lievi (n = 4) e rigidità muscolare (n = 1)
Liraglutide	- Aumenta la secrezione insulinica - Inibisce la secrezione di glucagone - Ritarda lo svuotamento gastrico e induce senso di sazietà	- Proteolisi senza uno specifico organo come maggiore responsabile dell'eliminazione - Clearance del farmaco: 1.2 L/ora	Nessuna correlazione tra grado di CKD ed aumento del rischio di effetti collaterali. Effetti collaterali lievi o moderati. Nove pazienti (3 sani, 1 in ciascun gruppo con CKD2 e CKD3 e 2 in ciascun gruppo con CKD4 e CKD5) riportarono sintomi a carico dell'apparato gastroenterico, verosimilmente correlati alla liraglutide.
Dulaglutide	- Aumenta la secrezione insulinica - Inibisce la secrezione di glucagone - Ritarda lo svuotamento gastrico e induce senso di sazietà	- Degradazione nei costituenti aminoacidici - Clearance: ai dosaggi di 0.75 mg e 1.5 mg, rispettivamente 0.111 e 0.107 L/ora	Non vi sono differenze significative tra soggetti con compromissione della funzione renale e individui sani.
Albiglutide	- Aumenta la secrezione insulinica - Inibisce la secrezione di glucagone - Ritarda lo svuotamento gastrico e induce senso di sazietà	- Degradazione nei costituenti aminoacidici - Clearance: 67 ml/ora	Non sono stati segnalati eventi avversi comparabili tra individui con compromissione renale e quelli con CKD 2-3; nel gruppo con CKD 4 essi erano addirittura più bassi. Gli eventi seri avversi mostravano un trend in crescita procedendo dai soggetti normali, a quelli con compromissione renale fino allo stadio CKD3; tuttavia, essi non si ebbero nei soggetti con CKD4.

La liraglutide possiede una sequenza molecolare che per il 97% è omologa a quella del GLP-I e viene metabolizzata a livello endogeno con un processo simile a quello delle proteine plasmatiche; non esiste, pertanto, un organo deputato più di altri alla rimozione della molecola [74].

In uno studio di Zavattaro et al è stata evidenziata una riduzione della microalbuminuria nei pazienti arruolati, rispetto al baseline, riduzione ancora più evidente nei pazienti con CKD in stadio 2 [74].

Allo scopo di documentare la superiorità della liraglutide al dosaggio di 1.8 mg rispetto ad un trattamento ipoglicemicizzante convenzionale in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 con CKD in stadio 3, lo studio LIRA – RENAL ha evidenziato come il trattamento con liraglutide, pur garantendo un miglior controllo glicemico, non impatti sulla funzione renale e non comporti particolari effetti collaterali [75].

Uno studio norvegese ha valutato l'effetto esercitato dalla presenza di malattia renale sul profilo farmacocinetico della liraglutide in pazienti affetti da diabete di tipo 2 e funzione renale normale ovvero CKD in stadio 2 – 5. I risultati hanno permesso di evidenziare come la condizione di malattia renale cronica non influisca sui livelli di esposizione al farmaco. Gli effetti collaterali più frequenti erano rappresentati da sintomi gastrointestinali (dispepsia, vomito, diarrea) e cefalea [75].

Lo studio LEADER ha permesso di evidenziare effetti modesti, ma comunque significativi, in termini di cardio e nefroprotezione, testimoniata dalla riduzione dei livelli di microalbuminuria [76].

Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti affetti da CKD in stadio 2 – 3, mentre non vi sono dati sufficienti riguardanti i pazienti affetti da CKD in stadio 4 – 5 per i quali il trattamento con liraglutide resta, al momento, controindicato [74].

#### *Dulaglutide*

La dulaglutide presenta una sequenza di omologia con il GLP- I pari a circa il 90% e la sua eliminazione avviene principalmente mediante la degradazione a semplici aminoacidi [77].

Loghin et al. hanno indagato la farmacocinetica della dulaglutide (al dosaggio di 1.5 mg) nei pazienti con compromissione della funzione renale (CKD stadio 2 – 5) rispetto ai soggetti con normofunzione renale [77]. I risultati non hanno documentato evidenti correlazioni tra i parametri farmacocinetici e la funzione renale. Inoltre, non è stata riscontrata alcuna correlazione statisticamente significativa tra l'assunzione di dulaglutide e filtrato glomerulare [77]. Non sono state riscontrate particolari differenze nel profilo di sicurezza tra pazienti affetti da CKD e soggetti sani [77].

Per quanto concerne il dosaggio della dulaglutide, non c'è bisogno di alcuna modifica nei pazienti affetti da CKD in stadio 2 – 3, mentre vi sono poche evidenze nei pazienti con CKD in stadio 4 – 5; per tale motivo, il trattamento è controindicato in questa seconda popolazione di pazienti [77].

#### *Albiglutide*

L'albiglutide condivide un'omologia del 95% con il GLP- I nativo [78]; come nel caso della dulaglutide, l'eliminazione avviene principalmente dopo degradazione enzimatica [78].

Il gruppo di Young et al. ha studiato la farmacocinetica dell'albiglutide in pazienti diabetici di tipo 2 affetti da CKD in stadio 2 – 5 e ha riscontrato un modesto incremento delle concentrazioni plasmatiche di albiglutide e solo nei pazienti con compromissione severa della funzionalità renale. Lo stesso studio ha evidenziato un miglior controllo glicemico con il

progredire della malattia renale a testimonianza del fatto che non è richiesta una riduzione del dosaggio del farmaco [79].

L'incidenza di eventi avversi minori si è mostrata del tutto sovrapponibile nei gruppi di pazienti con funzione renale conservata ed in quelli con CKD in stadio 2 e 3, mentre l'incidenza degli stessi è risultata inferiore nel gruppo di pazienti con CKD in stadio 4 [79].

Al contrario, eventi avversi maggiori (soprattutto di tipo gastroenterico), hanno evidenziato un incremento sostanziale con il progredire della disfunzione renale [79].

Per i motivi sopraindicati, la terapia con albiglutide è sconsigliata nei pazienti con CKD in stadio 4 e controindicata nella popolazione con CKD terminale [79], mentre non è necessaria una riduzione della dose terapeutica nei pazienti con CKD in stadio 2 – 3 [79].

Riassumendo, per quanto concerne la terapia con GLP-I RA nei pazienti con riduzione della funzione renale, modificazioni del dosaggio sono richieste per l'exenatide in doppia somministrazione giornaliera se i valori di eGFR sono compresi tra 30 e 50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>; allo stesso tempo, negli stessi pazienti è controindicata la somministrazione monosettimanale.

Nei pazienti con CKD in stadio 2 – 3, viene raccomandato un attento monitoraggio della funzione renale in corso di terapia con lixisenatide.

Non si rendono, inoltre, necessari aggiustamenti posologici per liraglutide, albiglutide e dulaglutide nei pazienti diabetici con CKD in stadio 2 – 3, mentre l'intera classe farmacologica rimane controindicata nei pazienti con CKD in stadio 4 – 5.

## Inibitori del SGLT – 2

Gli inibitori del SGLT – 2 inibiscono il riassorbimento tubulare del glucosio e ne favoriscono l'escrezione a livello urinario [80]. Il trattamento con inibitori del SGLT – 2 si associa con una riduzione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> pari al 0.4 – 1.5% ed una riduzione media del peso corporeo fino a 4.7 kg [81] [82].

Il trattamento con gli inibitori del SGLT – 2 si associa ad una ridotta incidenza di episodi ipoglicemici a meno che non venga instaurata una terapia d'associazione con sulfaniluree ovvero insulina [83] (full text).

I principali effetti collaterali dell'impiego di inibitori del SGLT – 2 sono rappresentati da infezioni urinarie e genitali (non di particolare gravità), soprattutto per le pazienti di sesso femminile [83] (full text). Sono stati anche descritti casi sporadici di chetoacidosi diabetica [83] (full text) [84].

In virtù del fatto che l'efficacia farmacologica degli inibitori del SGLT – 2 è strettamente dipendente dalla funzione renale, essi sono decisamente controindicati nei pazienti con eGFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> proprio per la ridotta efficacia che ne consegue [84]. Lo scenario potrebbe cambiare alla luce dei futuri risultati provenienti da due trials randomizzati e controllati tuttora in corso (DERIVE, CREDENCE)

Per di più, le linee guida canadesi suggeriscono l'utilizzo precoce di inibitori del SGLT – 2 nei pazienti ad alto rischio; tuttavia, allo stato attuale, si tratta di conclusioni tuttora non universalmente condivise.

La Tabella 5 provvede a riassumere le caratteristiche fondamentali degli inibitori del SGLT – 2.

*Dapagliflozin*

Dapagliflozin viene metabolizzato sia a livello renale che epatico con eliminazione prevalentemente renale (85).

Valutazioni di tipo farmacocinetico in soggetti sani ed in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 con funzione renale conservata ovvero affetti da CKD in stadio 2 – 4, hanno evidenziato come le concentrazioni plasmatiche del farmaco e dei suoi metaboliti aumentino con il progredire della malattia renale [85] (full text).

Le concentrazioni massime di dapagliflozin sono risultate più elevate del 20 – 52% nel plasma di pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 con CKD in stadio 2 – 4 rispetto a quanto riscontrato in pazienti diabetici con normofunzione renale [85] (full text).

In definitiva, il trattamento con dapagliflozin può essere proseguito, alle dosi standard, fino allo stadio 2 di malattia renale cronica ma è controindicato nei pazienti affetti da CKD in stadio 3 – 5 [85] (full text).

### Canagliflozin

Canagliflozin viene metabolizzato in maniera predominante attraverso un processo di O – glucuronidazione [85] (full text) e viene escreto immodificato nelle feci (41%) e, in forma di metaboliti inattivi, nelle urine (30.5%) [86].

Dati recenti suggeriscono come, in aggiunta ai meccanismi d'azione a livello renale propri della classe farmacologica, l'effetto ipoglicemicizzante del canagliflozin sia legato anche a meccanismi indipendenti da quelli di pertinenza renale, soprattutto nel caso del dosaggio di 300 mg [87] (full text).

Uno studio clinico dedicato alla valutazione dell'impatto della presenza di CKD sulle proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche di canagliflozin 100 e 200 mg/die, non ha evidenziato effetti significativi giocati dalla presenza di disfunzione renale sulle concentrazioni massime plasmatiche di farmaco [88]. Per quanto concerne l'escrezione urinaria di glucosio, questa è risultata normale nei pazienti con CKD in stadio 2, mentre si è palesata ridotta (fino al 70%) nei pazienti con CKD in stadio 3.

Come per dapagliflozin, canagliflozin può essere prescritto a dosaggio pieno nei pazienti con funzione renale conservata ed in quelli con CKD in stadio 2 ma non andrebbe prescritto,

Tabella 5. Principali caratteristiche farmacologiche degli inibitori del SGLT-2

PRINCIPIO ATTIVO	MECCANISMO D'AZIONE	MODALITÀ DI ESCREZIONE	PROFILO DI SICUREZZA
Dapagliflozin	- Inibitore del cotrasportatore sodio-potassio di tipo 2, espresso sul versante luminale della membrana cellulare del tubulo prossimale renale.	- Prevalentemente renale - Clearance del farmaco: 207 ml/min	Eventi avversi (AE), da lievi a moderati, si manifestano in circa il 35% dei pazienti. Non comparve nessun evento serio avverso (SAE) Non si ebbe alcun trend per quanto riguardava gli SA in relazione al grado d'insufficienza renale.
Canagliflozin	- Inibitore del cotrasportatore sodio-potassio di tipo 2, espresso sul versante luminale della membrana cellulare del tubulo prossimale renale; - Meccanismo extrarenale di riduzione della glicemia.	- Nelle feci (41.5%) e come metaboliti urinari (30.5%). - Clearance del farmaco: 192 ml/min	Assenza di SAE o di AE significativi. L'incidenza di AE non era influenzata dal grado di CKD o dalla dose di canagliflozin Nessun paziente sviluppò ipoglicemia.
Enpagliflozin	- Inibitore del cotrasportatore sodio-potassio di tipo 2, espresso sul versante luminale della membrana cellulare del tubulo prossimale renale.	- Nelle feci (41%) e nelle urine (54%) - Clearance del farmaco: 10.6 L/ora	AE lievi in 4 dei pazienti trattati. In due pazienti essi furono messi in correlazione con il trattamento: eritema e prurito in un paziente con CKD stadio 3 e prurito in 1 con stadio 5. Tali SA regredirono spontaneamente alla sospensione del trattamento. Non si ebbero modificazioni dei parametri di laboratorio, dei segni vitali o dei parametri ECG

ovvero al limite prescritto ad un dosaggio massimo di 100 mg/die nei pazienti con eGFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Canagliflozin è controindicato nei pazienti con CKD in stadio 3 – 5 ed in coloro i quali sono sottoposti a trattamento dialitico [88].

#### *Empagliflozin*

Empagliflozin presenta le stesse caratteristiche di canagliflozin per quanto concerne il metabolismo e le vie d'eliminazione [89].

In uno studio clinico che ha messo a confronto pazienti diabetici di tipo 2 e pazienti con CKD e CKD in stadio 4 – 5, è stato dimostrato come le concentrazioni massime di empagliflozin fossero simili nei pazienti con CKD in stadio 3 e 5 ed in coloro i quali erano affetti da diabete mellito di tipo 2 e normofunzione renale. Allo stesso tempo, i valori di concentrazione massima di empagliflozin erano più alti del 20% nei pazienti con CKD in stadio 2 e 4 rispetto ai pazienti con funzione renale conservata [89].

Per quanto riguarda la somministrazione valgono gli stessi criteri adottati per canagliflozin; in pazienti ben tolleranti ma con eGFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, il dosaggio di empagliflozin dev'essere ridotto a 10 mg/die ed interrotto con eGFR perennemente inferiore a 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Empagliflozin è controindicato in pazienti con CKD in stadio 3b – 5 [89].

In definitiva, l'impiego degli inibitori di SGLT – 2 va limitato ai pazienti con funzione renale renale ovvero con CKD in stadio 2 anche in virtù degli effetti renoprotettivi. Nei pazienti con nefropatia diabetica e CKD in stadio 3 – 5, il dosaggio dei suddetti farmaci va modificato (stadio 3) ovvero la terapia va sospesa (CKD in stadio 4 – 5).

## **Inibitori di SGLT – 2 E proteinuria**

Diversi studi hanno evidenziato gli effetti renoprotettivi esercitati dalla terapia con SGLT – 2 in pazienti affetti da nefropatia diabetica [90] (full text) [91] [92] (full text).

L'effetto renoprotettivo dell'inibizione di SGLT – 2 sembra risiedere nell'azione esercitata a livello di pressione intra – glomerulare con riduzione della stessa [93].

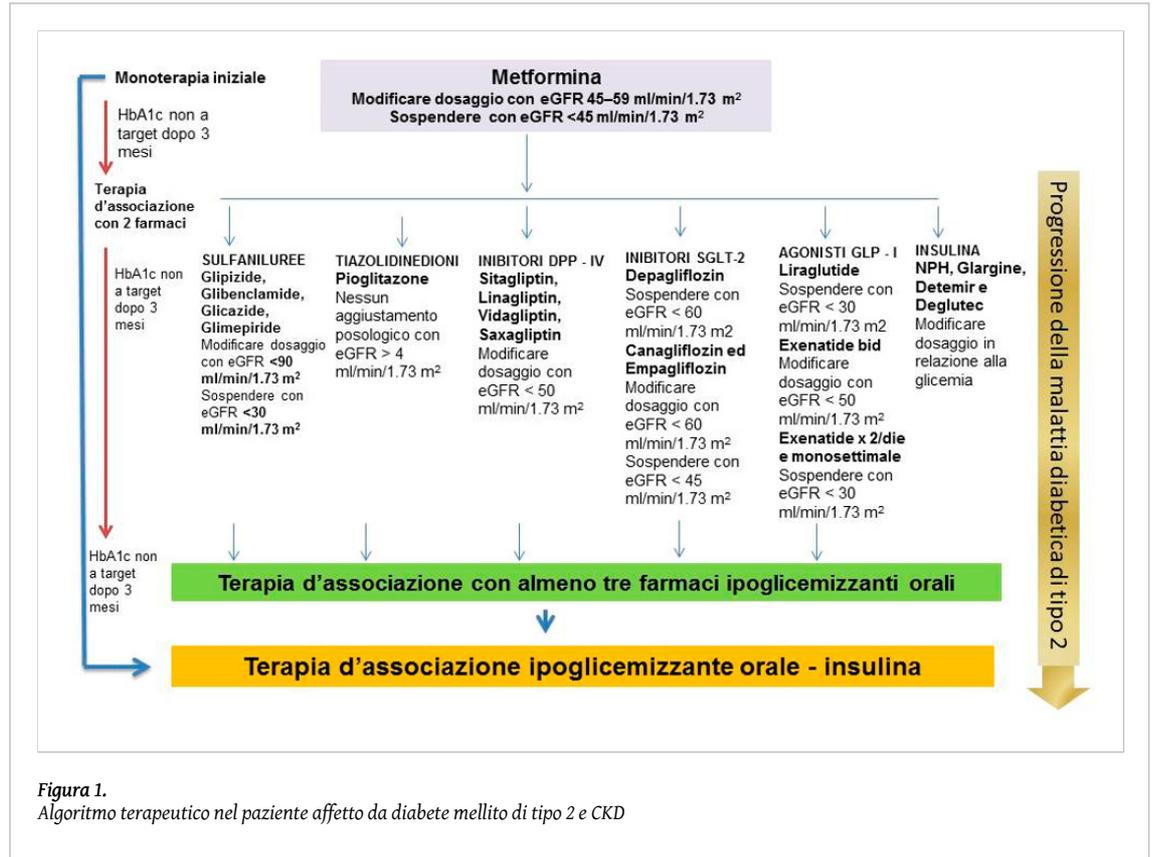
Inoltre, l'inibizione di SGLT – 2 può normalizzare la concentrazione di NaCl a livello della macula densa, ridurre l'iperfiltrazione a livello glomerulare e, conseguentemente, ridurre il grado di albuminuria, come evidenziato in diversi studi clinici condotti con inibitori di SGLT – 2 [90] (full text) [91] [92] (full text) [93].

In studi clinici di fase 3 condotti con canagliflozin, si è assistito ad una notevole riduzione dell'albuminuria in associazione con un declino precoce del filtrato glomerulare [92] (full text).

Yale et al, d'altro canto, hanno però riscontrato un peggioramento del grado di albuminuria in gruppi di pazienti sottoposti a terapia con 100 ovvero 300 mg/die di canagliflozin.

Lo studio CANVAS, al contrario, ha evidenziato una riduzione dell'albuminuria in pazienti trattati con canagliflozin al dosaggio di 100 mg/die [94].

Nello studio EMPA – REG RENAL, trial randomizzato controllato vs placebo, lievi decrementi di albuminuria e GFR sono stati documentati in pazienti affetti da diabete di tipo 2 con nefropatia diabetica in stadio 2.- 3 [91].



Inoltre, nello stesso studio, si è assistito ad una riduzione della proteinuria (da macro a microalbuminuria ovvero da microalbuminuria a normoalbuminuria) nei pazienti trattati rispetto a coloro i quali avevano assunto placebo [91].

## Conclusioni

È ormai accertato come il controllo accurato dei livelli glicemici mediante terapia farmacologica sia in grado di ridurre l'incidenza e la progressione della nefropatia diabetica, la quale si configura come una complicanza comune nella storia naturale della malattia diabetica. In figura 1 è schematicamente rappresentato un algoritmo terapeutico per la gestione del paziente affetto da diabete mellito di tipo 2 con compromissione della funzione renale.

Eccezion fatta per il pioglitazone e, per certi versi, per l'insulina, aggiustamenti posologici (e spesso la sospensione della terapia medesima) si rendono necessari per tutti i trattamenti convenzionali tuttora disponibili: metformina, sulfaniluree, meglitinidi.

L'inclusione di nuovi presidi farmacologici nell'ambito delle linee guida per il trattamento del diabete mellito di tipo 2, aumenta la disponibilità di armi terapeutiche con un potenziale impatto positivo sulla progressione della malattia renale.

Studi clinici suggeriscono come la riduzione della proteinuria sia indice di un effetto renoprotettivo ed è stata osservata con tutti gli inibitori della DPP - IV e del SGLT - 2, nonché con la liraglutide e l'exenatide tra i GLP - I Ras.

Allo stesso tempo, però, anche i nuovi farmaci presentano delle restrizioni in presenza di CKD richiedendo riduzioni dei dosaggi come ampiamente discusso nei paragrafi precedenti.

Non mancano, anche in questo caso, delle eccezioni: nell'ambito degli inibitori della DPP - IV, linagliptin può essere utilizzato indipendentemente dallo stadio di CKD.

Nessuna modificazione della posologia viene richiesta in caso di terapia con liraglutide, albiglutide e dulaglutide in pazienti affetti da CKD 2 – 3, mentre sono tutte molecole controindicate in caso di CKD in stadio 4 – 5.

Anche gli inibitori del SGLT – 2 dapagliflozin, canagliflozin ed empagliflozin sono controindicati ovvero richiedono riduzioni del dosaggio negli stadi avanzati di nefropatia diabetica.

Sarà compito dei trials clinici tuttora in corso (CARMELINA, MARLINA, ELIXIRS) delucidare ulteriormente il potenziale impatto delle nuove terapie ipoglicemizzanti nei pazienti affetti da nefropatia diabetica e CKD in stadio avanzato (3 – 5).

---

## Bibliografia

- [1] Olyaei AJ, Steffl JL A quantitative approach to drug dosing in chronic kidney disease. *Blood purification* 2011;31(1-3):138-45 (full text)
- [2] Ojo A Addressing the global burden of chronic kidney disease through clinical and translational research. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association* 2014;125:229-43; discussion 243-6
- [3] Tedla FM, Brar A, Browne R et al. Hypertension in chronic kidney disease: navigating the evidence. *International journal of hypertension* 2011;2011:132405 (full text)
- [4] Olechnowicz-Tietz S, Gluba A, Paradowska A et al. The risk of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *International urology and nephrology* 2013 Dec;45(6):1605-12
- [5] Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes care* 2014 Oct;37(10):2864-83
- [6] Savarese G, Dei Cas A, Rosano G et al. Reduction of albumin urinary excretion is associated with reduced cardiovascular events in hypertensive and/or diabetic patients. A meta-regression analysis of 32 randomized trials. *International journal of cardiology* 2014 Mar 15;172(2):403-10
- [7] Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1–163.
- [8] Plantinga LC, Crews DC, Coresh J et al. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2010 Apr;5(4):673-82 (full text)
- [9] Hippisley-Cox J, Coupland C Predicting the risk of chronic Kidney Disease in men and women in England and Wales: prospective derivation and external validation of the QKidney Scores. *BMC family practice* 2010 Jun 21;11:49 (full text)
- [10] Fowler MJ. Microvascular complications of diabetes. *Clin Diabetes.* 2008;26(2):77–82.
- [11] International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas. 7th edn.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2015.
- [12] Lyssenko V, Laakso M Genetic screening for the risk of type 2 diabetes: worthless or valuable? *Diabetes care* 2013 Aug;36 Suppl 2:S120-6
- [13] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* (London, England) 1998 Sep 12;352(9131):837-53
- [14] Merck Serono. Glucophage (metformin) Summary of Product Characteristics; 2015. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/1043>. Accessed November 2015
- [15] Pfizer Limited. Minodiab (gliclazide) Summary of Product Characteristics; 2014. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/9851>. Accessed November 2015
- [16] Wockhardt UK Limited. Glibenclamide Summary of Product Characteristics; 2015. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/30411>. Accessed November 2015
- [17] Wockhardt UK Limited. Gliclazide Summary of Product Characteristics; 2015. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27762>. Accessed November 2015
- [18] Accord Healthcare Limited. Glimepiride Summary of Product Characteristics. 2014. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/25813>. Accessed November 2015
- [19] Novo Nordisk Limited. Prandin (repaglinide) Summary of Product Characteristics; 2015. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/18980>. Accessed November 2015
- [20] Eli Lilly and Company Limited. Humulin I (isophane insulin) Summary of Product Characteristics; 2015. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/3425>. Accessed November 2015.
- [21] Sanofi-aventis. Lantus (insulin glargine) Summary of Product Characteristics; 2015. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/25506>. Accessed November 2015.
- [22] Novo Nordisk Limited. Levemir (insulin detemir) Summary of Product Characteristics; 2015. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/14584>. Accessed November 2015.

- [23] Novo Nordisk Limited. Tresiba (insulin degludec) Summary of Product Characteristics; 2015. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27360>. Accessed November 2015.
- [24] Novo Nordisk Limited. NovoMix (insulin aspart) Summary of Product Characteristics; 2014. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/8591>. Accessed November 2015.
- [25] Sanofi. Apidra (insulin glulisine) Summary of Product Characteristics; 2013. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/26476>. Accessed November 2015
- [26] Novo Nordisk Limited. NovoMix (insulin aspart) Summary of Product Characteristics; 2014. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/8591>. Accessed November 2015.
- [27] Brown JB, Pedula K, Barzilay J et al. Lactic acidosis rates in type 2 diabetes. *Diabetes care* 1998 Oct;21(10):1659-63
- [28] Rojas LB, Gomes MB Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetology & metabolic syndrome* 2013 Feb 15;5(1):6 (full text)
- [29] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). [The management of type 2 diabetes (CG87)]. London: National Institute for Clinical Excellence [Published May 2009]. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/cg87>. Accessed June 16, 2015
- [30] Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014 Dec 24-31;312(24):2668-75
- [31] 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
- [32] Takeda. Actos (pioglitazone) Summary of Product Characteristics; 2014. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/4236>. Accessed November 2015
- [33] Kasliwal R, Wilton LV, Shakir SA et al. Monitoring the safety of pioglitazone : results of a prescription-event monitoring study of 12,772 patients in England. *Drug safety* 2008;31(10):839-50
- [34] Shaya FT, Lu Z, Sohn K et al. Thiazolidinediones and cardiovascular events in high-risk patients with type-2 diabetes mellitus: a comparison with other oral antidiabetic agents. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management* 2009 Sep;34(9):490-501
- [35] Korhonen P, Heintjes EM, Williams R et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer in patients with type 2 diabetes: retrospective cohort study using datasets from four European countries. *BMJ (Clinical research ed.)* 2016 Aug 16;354:i3903 (full text)
- [36] AstraZeneca AB. Symlin (pramlintide acetate) Prescribing Information; 2014. Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/021332s025lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/021332s025lbl.pdf). Accessed February 2016.
- [37] VeroScience. Cycloset (bromocriptine) Prescribing Information; 2016. Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/020866s009lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/020866s009lbl.pdf). Accessed February 2016.
- [38] Duckworth WC, Bennett RG, Hamel FG et al. Insulin degradation: progress and potential. *Endocrine reviews* 1998 Oct;19(5):608-24
- [39] Sanofi. Toujeo (insulin glargine) Summary of Product Characteristics; 2015. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/30586>. Accessed November 2015
- [40] Jacobsen L, Popescu G, Plum A. Pharmacokinetics of insulin detemir in subjects with renal or hepatic impairment. *Diabetologia*. 2002;45:A259-A260.
- [41] Simpson D, McCormack PL, Keating GM et al. Insulin lispro: a review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 2007;67(3):407-34
- [42] Muskiet MH, Smits MM, Morsink LM et al. The gut-renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes? *Nature reviews. Nephrology* 2014 Feb;10(2):88-103
- [43] Cheng D, Fei Y, Liu Y et al. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes mellitus patients with moderate to severe renal impairment: a systematic review and meta-analysis. *PLoS one* 2014 Oct 31;9(10):e111543 (full text)
- [44] Game F Novel hypoglycaemic agents: considerations in patients with chronic kidney disease. *Nephron. Clinical practice* 2014;126(1):14-8 (full text)
- [45] Amori RE, Lau J, Pittas AG et al. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007 Jul 11;298(2):194-206
- [46] Tricco AC, Antony J, Khan PA et al. Safety and effectiveness of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors versus intermediate-acting insulin or placebo for patients with type 2 diabetes failing two oral antihyperglycaemic agents: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ open* 2014 Dec 23;4(12):e005752 (full text)
- [47] Brown NJ, Byiers S, Carr D et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* 2009 Sep;54(3):516-23 (full text)
- [48] 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
- [49] Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2015 Jul 16;373(3):232-42 (full text)
- [50] Mori H, Okada Y, Arai T et al. Sitagliptin improves albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of diabetes investigation* 2014 May 4;5(3):313-9 (full text)
- [51] Bergman AJ, Cote J, Yi B et al. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Diabetes care* 2007 Jul;30(7):1862-4
- [52] Merck Sharp and Dohme Limited. Januvia (sitagliptin) Summary of Product Characteristics; 2015. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19609>. Accessed November 2015.
- [53] He H, Tran P, Yin H et al. Absorption, metabolism, and excretion of [<sup>14</sup>C]vildagliptin, a novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, in humans. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals* 2009 Mar;37(3):536-44 (full text)

- [54] Watanabe M, Furuya F, Kobayashi T. DPP-4 inhibitor vildagliptin reduces urinary albumin excretion in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Endocrine Abstracts*. 2012;29:P687.
- [55] NON TROVATA
- [56] He YL, Kulmatycki K, Zhang Y et al. Pharmacokinetics of vildagliptin in patients with varying degrees of renal impairment. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 2013 Sep;51(9):693-703
- [57] Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. Galvus (vildagliptin) Summary of Product Characteristics; 2016. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20734>. Accessed January 2016.
- [58] Boulton DW, Li L, Frevert EU et al. Influence of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of saxagliptin. *Clinical pharmacokinetics* 2011 Apr;50(4):253-65
- [59] AstraZeneca UK Limited. Onglyza (saxagliptin) Summary of Product Characteristics. 2015; Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/22315>. Accessed February 2016.
- [60] 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
- [61] Udell JA, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: observations from the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes care* 2015 Apr;38(4):696-705
- [62] Dineen L, Law C, Scher R et al. Alogliptin (nesina) for adults with type-2 diabetes. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management* 2014 Mar;39(3):186-202
- [63] Ahrén B The future of incretin-based therapy: novel avenues--novel targets. *Diabetes, obesity & metabolism* 2011 Oct;13 Suppl 1:158-66
- [64] Kuritzky L, Umpierrez G, Ekoé JM et al. Safety and efficacy of dulaglutide, a once weekly GLP-1 receptor agonist, for the management of type 2 diabetes. *Postgraduate medicine* 2014 Oct;126(6):60-72
- [65] Li L, Shen J, Bala MM et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ (Clinical research ed.)* 2014 Apr 15;348:g2366 (full text)
- [66] Meier JJ GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews. Endocrinology* 2012 Dec;8(12):728-42
- [67] Zhang H, Zhang X, Hu C et al. Exenatide reduces urinary transforming growth factor- $\beta$ 1 and type IV collagen excretion in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney & blood pressure research* 2012;35(6):483-8 (full text)
- [68] Imamura S, Hirai K, Hirai A et al. The glucagon-like peptide-1 receptor agonist, liraglutide, attenuates the progression of overt diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *The Tohoku journal of experimental medicine* 2013;231(1):57-61 (full text)
- [69] Gedulin BR, Nikoulina SE, Smith PA et al. Exenatide (exendin-4) improves insulin sensitivity and  $\beta$ -cell mass in insulin-resistant obese fa/fa Zucker rats independent of glycemia and body weight. *Endocrinology* 2005 Apr;146(4):2069-76
- [70] Linnebjerg H, Kothare PA, Park S et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of exenatide. *British journal of clinical pharmacology* 2007 Sep;64(3):317-27 (full text)
- [71] AstraZeneca UK Limited. Byetta (exenatide) Summary of Product Characteristics. 2016. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19257>. Accessed January 2016.
- [72] AstraZeneca UK Limited. Bydureon (exenatide) Summary of Product Characteristics; 2016. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24665>. Accessed February 2016.
- [73] Sanofi-aventis. Lyxumia (lixisenatide) Summary of Product Characteristics; 2014. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27405>. Accessed November 2015
- [74] Zavattaro M, Caputo M, Samà MT et al. One-year treatment with liraglutide improved renal function in patients with type 2 diabetes: a pilot prospective study. *Endocrine* 2015 Dec;50(3):620-6
- [75] Davies MJ, Bain SC, Atkin SL et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Placebo as Add-on to Glucose-Lowering Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment (LIRA-RENAL): A Randomized Clinical Trial. *Diabetes care* 2016 Feb;39(2):222-30
- [76] Athyros VG, Katsiki N, Tentolouris N et al. Editorial: Do Some Glucagon-Like-Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1 RA) Reduce Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus A Commentary on the Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) Trial. *Current vascular pharmacology* 2016;14(5):469-473
- [77] Loghini C, de la Peña A, Cui X, Zhang X, Geiser JS, Chien JY. Pharmacokinetics of once weekly dulaglutide in special populations. *Diabetologia*. 2014;57:(Suppl 1):S349.
- [78] Garber AJ Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a review of their efficacy and tolerability. *Diabetes care* 2011 May;34 Suppl 2:S279-84
- [79] Young MA, Wald JA, Matthews JE et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, efficacy, and safety of albiglutide. *Postgraduate medicine* 2014 May;126(3):35-46
- [80] Bays H From victim to ally: the kidney as an emerging target for the treatment of diabetes mellitus. *Current medical research and opinion* 2009 Mar;25(3):671-81
- [81] Chao EC SGLT-2 Inhibitors: A New Mechanism for Glycemic Control. *Clinical diabetes : a publication of the American Diabetes Association* 2014 Jan;32(1):4-11
- [82] Ferrannini E, Solini A SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nature reviews. Endocrinology* 2012 Feb 7;8(8):495-502
- [83] Nauck MA Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug design, development and therapy* 2014 Sep 11;8:1335-80 (full text)
- [84] Peters AL, Buschur EO, Buse JB et al. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes care* 2015 Sep;38(9):1687-93
- [85] Kasichayanula S, Liu X, Pe Benito M et al. The influence of kidney function on dapagliflozin exposure, metabolism and pharmacodynamics in healthy subjects and in patients with type 2

diabetes mellitus. *British journal of clinical pharmacology* 2013 Sep;76(3):432-44 (full text)

[86] Sarnoski-Brocavich S, Hilar O Canagliflozin (invokana), a novel oral agent for type-2 diabetes. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management* 2013 Nov;38(11):656-66

[87] Stein P, Berg JK, Morrow L et al. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, reduces post-meal glucose excursion in patients with type 2 diabetes by a non-renal mechanism: results of a randomized trial. *Metabolism: clinical and experimental* 2014 Oct;63(10):1296-303 (full text)

[88] Inagaki N, Kondo K, Yoshinari T et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of canagliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus and moderate renal impairment. *Clinical drug investigation* 2014 Oct;34(10):731-42

[89] Macha S, Mattheus M, Halabi A et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in subjects with renal impairment. *Diabetes, obesity & metabolism* 2014 Mar;16(3):215-22

[90] Kohan DE, Fioretto P, Tang W et al. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows

that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney international* 2014 Apr;85(4):962-71 (full text)

[91] Barnett AH, Mithal A, Manassie J et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The lancet. Diabetes & endocrinology* 2014 May;2(5):369-84

[92] Yale JF, Bakris G, Cariou B et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes, obesity & metabolism* 2013 May;15(5):463-73 (full text)

[93] Vallon V The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Annual review of medicine* 2015;66:255-70

[94] Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D et al. Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2015 Mar;38(3):403-11