



# FARMACI IPOGLICEMIZZANTI ORALI NEI PAZIENTI CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

F. Libardi, V. Sirolli, P. Cappelli, M. Bonomini

Istituto di Clinica Nefrologica, Terapia Emodepurativa, Ospedale "SS. Annunziata", Chieti

## Use of oral hypoglycemics in patients with chronic kidney disease

*Type 2 diabetes mellitus is one of the most common diseases worldwide. Diabetes mellitus is expected to affect over 380 million people by 2025 and one third of these patients will develop chronic kidney disease (CKD). There are many categories of hypoglycemic agents available for treatment of type 2 diabetes mellitus: sulfonylureas, glinides, biguanides, thiazolidinediones,  $\alpha$ -glucosidase inhibitors, and the novel incretines. In patients with stage I-II CKD, any hypoglycemic agent can be used: the choice must be based on careful evaluation of the potential risks and benefits. Conversely, in stage III to V CKD, some drugs are not recommended while other agents can be used at reduced dosage because of the risk of hypoglycemia. In these patients the early use of insulin may be indicated. The objective of this review is to evaluate the available evidence on the use of hypoglycemic agents in patients affected by diabetes and stage III-V CKD. (G Ital Nefrol 2009; 26: 679-85)*

Conflict of interest: None

### KEY WORDS:

Diabetes mellitus,  
Chronic kidney  
disease,  
Insulin,  
Oral  
hypoglycemic  
agents

### PAROLE CHIAVE:

Diabete mellito,  
Insufficienza  
renale cronica,  
Insulina,  
Ipoipoglicemizzanti  
orali

### ✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Fulvio Libardi  
Istituto di Clinica Nefrologica  
Ospedale Clinicizzato  
"SS. Annunziata"  
Via dei Vestini  
66013 Chieti  
e-mail: fulviolibardi@hotmail.it

## INTRODUZIONE

Il diabete mellito (DM) tipo 2 è una delle patologie maggiormente diffuse a livello mondiale. Le cifre pubblicate dall'*International Diabetes Federation* (IDF) nel 2006 sono drammatiche: la malattia colpisce oltre 240 milioni di persone, di cui il 46% di età compresa tra 40 e 60 anni, che si ritiene supereranno i 380 milioni nel 2025. Le stime attestano che circa un terzo dei pazienti diabetici svilupperà insufficienza renale cronica (IRC) (1).

Come affrontare questa malattia che ha una progressione simil epidemica? È riconosciuta l'importanza di interventi di dimostrata efficacia come la dieta ipocalorica e l'esercizio fisico, considerati i primi presidi da utilizzare nei pazienti con diabete mellito conclamato o con intolleranza glucidica. In caso di insuccesso delle suddette misure, si rende necessario l'utilizzo dei farmaci ipoglicemizzanti orali, eventualmente tra loro combinati. La terapia insulinica viene considerata l'ultima strategia da adoperare allorché la terapia per os risulta inefficace.

Un adeguato controllo glicemico è di grande impor-

tanza nel paziente diabetico nefropatico. Diversi studi come DCCT (2), UKPDS (3) e ADVANCE (4), hanno chiaramente dimostrato che uno stretto controllo glicemico può ridurre rischio e/o progressione di danno renale nei pazienti diabetici. Anche in fase di insufficienza renale più avanzata il controllo glicemico è importante, perché riduce il rischio di altre complicanze diabetiche (neuropatia, retinopatia, macroangiopatia). Inoltre è stato recentemente osservato che nei pazienti diabetici in emodialisi un adeguato controllo della glicemia si associa ad un ridotto rischio di mortalità (5).

Nel paziente diabetico con malattia renale cronica iniziale (stadio 1-2), non vi sono sostanziali limitazioni all'utilizzo delle diverse classi di agenti ipoglicemizzanti. Negli stadi di malattia 3-5, viceversa, diversi fattori vanno tenuti in considerazione in quanto possono influenzare lo stato glicemico e/o l'azione dell'insulina. Tra questi, da un lato la presenza di insulino-resistenza che aumenta il rischio di iperglicemia, dall'altro l'alterata gluconeogenesi renale e la ridotta clearance dell'insulina endogena e degli altri farmaci per il diabete, che aumentano il rischio di ipoglicemia (6). In questi pazienti, può essere raccomandato l'uso preco-

**TABELLA I - CLASSI DI FARMACI IPOGLICEMIZZANTI ORALI**

- 1) SULFANILUREE E GLINIDI
- 2) BIGUANIDI
- 3) GLITAZONI
- 4) INIBITORI DELL'ALFA-GLICOSIDASI INTESTINALE
- 5) "INCRETINE"

ce dell'insulina (7), la cui posologia va peraltro ridotta del 25% per valori di VFG compresi tra 50 e 10 mL/min e del 50% quando il VFG <10 mL/min (8).

In questa rassegna verrà esaminato il possibile utilizzo dei farmaci ipoglicemizzanti orali oggi disponibili nei pazienti affetti da IRC e DM tipo 2.

### CLASSI DI FARMACI IPOGLICEMIZZANTI ORALI

Attualmente sono disponibili numerose classi di farmaci per la terapia del DM tipo 2 (Tab. I), il cui meccanismo d'azione è riassunto nella Tabella II.

#### 1) Sulfaniluree e Glinidi

I farmaci appartenenti a questa classe sono denominati anche "secretagoghi dell'insulina", in quanto il loro principale meccanismo d'azione è rappresentato dall'aumento della secrezione insulinica.

Questi farmaci agiscono legandosi al recettore del potassio presente a livello delle cellule beta insulari pancreatiche: ciò causa una depolarizzazione di membrana, con conseguente attivazione di eventi intracellulari a cascata che porta al rilascio dei granuli di insulina. Le glinidi, dal punto di vista farmacodinamico, si differenziano dalle sulfaniluree per un differente sito di legame; equivalente è il meccanismo di azione.

Tra le sulfaniluree, la clorpropamide, avendo un metabolismo pressoché esclusivamente renale ed una lunga emivita, non dovrebbe essere impiegata nei pazienti con IRC (9). Le molecole di successiva generazione si differenziano per una maggiore efficacia pur con dosaggi minori e per una diversa farmacocinetica. La glimepiride può essere utilizzata nei pazienti con IRC anche se a dosi ridotte, in quanto viene escreta per il 60% con le urine (6). Glipizide e gliclazide, molecole di ultima generazione, risultano particolarmente indicate nei pazienti con IRC stadio 3 o 4 in quanto vengono metabolizzate a livello epatico. Nell'IRC in fase più avanzata, l'esiguità dei dati disponibili in Letteratura ne suggerisce un utilizzo con cautela, pur non risultando di per se controindicate. L'emivita di due ore

**TABELLA II - PRINCIPALE MECCANISMO D'AZIONE DEI FARMACI IPOGLICEMIZZANTI ORALI**

CLASSE	MECCANISMO D'AZIONE IPOGLICEMIZZANTE
Sulfaniluree e glinidi	Secretagoghi dell'insulina: aumentano la secrezione insulinica legandosi al recettore del K presente sulle $\beta$ cellule
Biguanidi	Aumentano la responsività dei tessuti periferici all'insulina soprattutto a livello epatico e muscolare
Glitazonici	Riducono la resistenza dei tessuti periferici all'insulina aumentando captazione e deposizione degli acidi grassi
Inibitori glicosidasi intestinale	Riducono l'assorbimento del glucosio a livello delle cellule intestinali inibendo l'enzima alfa glicosidasi
"Incretine"	Aumento secrezione insulinica e riduzione livelli glucagone

ed il metabolismo epatico rendono glipizide la sulfanilurea di scelta nei pazienti con IRC (10).

Tra le glinidi, la repaglinide, essendo quasi completamente metabolizzata a livello epatico ed escreta primariamente per via biliare, può essere utilizzata nei pazienti con IRC anche in fase avanzata (10). La nateglinide, non in commercio in Italia, essendo in parte escreta con le urine così come i suoi metaboliti (6), comporta un aumentato rischio di ipoglicemia nelle fasi di maggiore compromissione funzionale renale.

#### 2) Biguanidi

Questa classe di farmaci, che comprende la fenformina e la metformina (quest'ultima è pressoché l'unica utilizzata in Italia nella pratica clinica), agisce a livello periferico migliorando la sensibilità dei tessuti all'insulina, in particolare a livello epatico e muscolare. Le biguanidi agiscono attivando la protein chinasi AMP-dipendente (AMPK), il che provoca una ridotta biosintesi ed un'aumentata ossidazione degli acidi grassi a cui consegue una aumentata captazione del glucosio.

A tutt'oggi, nei pazienti diabetici con funzione renale nella norma, metformina è considerata la molecola di prima scelta terapeutica. In presenza di insufficienza renale, le biguanidi vanno utilizzate con cautela in quanto, essendo eliminate esclusivamente per via renale, possono accumularsi nell'or-

ganismo e causare acidosi lattica ed aggravare i disturbi gastrointestinali che sono il più comune effetto collaterale di questa classe di farmaci. L'uso della metformina è ritenuto controindicato nei pazienti con *clearance* della creatinina  $<60$  mL/min (9). Recenti studi hanno posto in discussione questo limite, suggerendo un possibile uso, peraltro con estrema cautela e dopo attenta valutazione di altri fattori di rischio, della metformina per valori di VFG stimato (secondo la formula MDRD a quattro variabili) compresi tra 30 e 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (11).

### 3) Glitazonici

La principale azione di questi composti consiste nella riduzione della resistenza periferica all'insulina. Essi agiscono sui recettori nucleari dei PPAR- $\gamma$  a livello del tessuto adiposo, muscolare ed epatico, aumentando captazione e deposizione di acidi grassi, rendendo così questi tessuti maggiormente responsivi all'insulina.

I farmaci glitazonici disponibili comprendono il rosiglitazone e il pioglitazone (tiazolidindioni); il troglitazone è stato ritirato dal commercio per epatotossicità.

Il metabolismo di questi farmaci è quasi esclusivamente epatico, per cui il loro impiego non è controindicato in presenza di ridotta funzionalità renale. Recenti studi hanno anche evidenziato una riduzione dei livelli pressori durante l'uso dei tiazolidindioni, il che realizzerebbe un duplice effetto: ipoglicemizzante e "antiipertensivo" (12). Tuttavia, in letteratura sono presenti alcune note di cautela circa i glitazonici. Questi farmaci sono, infatti, associati a incremento ponderale (2-3 kg nei primi mesi di trattamento), dovuto in gran parte a ritenzione di fluidi con susseguente formazione di edemi declivi. Non sono dunque indicati nei pazienti con scompenso cardiaco (13) e il loro uso è controverso nei pazienti con IRC terminale e in dialisi. Al riguardo, una recente analisi dei dati dello studio DOPPS (*Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*) riferiti a 2393 pazienti diabetici in trattamento emodialitico negli Stati Uniti (14), ha evidenziato una significativa associazione tra uso di rosiglitazone (ma non di pioglitazone) ed aumentata mortalità cardiovascolare (*hazard ratio* 1.59) e da tutte le cause (*hazard ratio* 1.38). Inoltre, recenti lavori hanno evidenziato che, in confronto a metformina o gliburide, il trattamento con rosiglitazone si associa ad un maggior numero di fratture ossee nel sesso femminile (15, 16) e ad un maggior incremento ponderale (17).

L'autorità regolatoria EMEA, anche se gli effetti collaterali epatici appaiono trascurabili con i tiazolidindioni (18), raccomanda di controllare gli enzimi epati-

tici prima dell'inizio della terapia con tali farmaci ed eventualmente in seguito, di volta in volta, in base al giudizio clinico. Il trattamento non dovrebbe essere intrapreso nei pazienti che presentano un innalzamento degli enzimi epatici (ALT  $>2.5$  volte il limite di normalità) o con chiari segni di malattia epatica (19). Le Linee Guida IDF suggeriscono che il corretto utilizzo dei glitazonici è quello di adoperarli con cautela, come farmaci di seconda linea e in associazione ad altri antidiabetici orali.

### 4) Inibitori dell'alfa glicosidasi intestinale

I farmaci appartenenti a questa classe, come acarbosio e miglitol, che non è in commercio in Italia, sono di origine microbica e agiscono riducendo l'assorbimento dei glucidi attraverso l'inibizione dell'enzima alfa-glicosidasi presente sull'orletto a spazzola delle cellule intestinali. Essendone ridotto l'assorbimento, la concentrazione di glucosio a livello del lume intestinale aumenta: flatulenza, dolori addominali e diarrea osmotica sono i principali effetti collaterali di questi farmaci.

Acarbosio e miglitol sono indicati soprattutto nel trattamento dell'iperglicemia post-prandiale in considerazione del loro meccanismo d'azione. Tuttavia, tendono ad accumularsi nei pazienti con ridotta funzionalità renale, risultando non indicati nei pazienti con IRC di stadio 3-5 (6).

### 5) "Incretine"

Le incretine sono peptidi di origine intestinale che vengono secreti in risposta all'ingestione di un pasto e che, a concentrazioni fisiologiche, sono in grado di indurre il rilascio di insulina. Dal punto di vista fisiologico e fisiopatologico, le incretine più importanti (20) sono rappresentate dal *Glucagon-like peptide 1* (GLP-1) e dal *Glucose-mediated insulinotropic polypeptide* (GIP). Il GLP-1 è una molecola sintetizzata e rilasciata dalle cellule L dell'intestino tenue distale e del colon, che possiede multipli siti d'azione: cellule beta e alfa pancreatiche, tratto gastro-enterico, polmone e cuore. Il GIP è sintetizzato e rilasciato dalle cellule K di duodeno, digiuno e ileo; agisce prevalentemente sulle beta cellule pancreatiche ma anche su adipociti, cellule progenitrici neurali e osteoblasti.

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

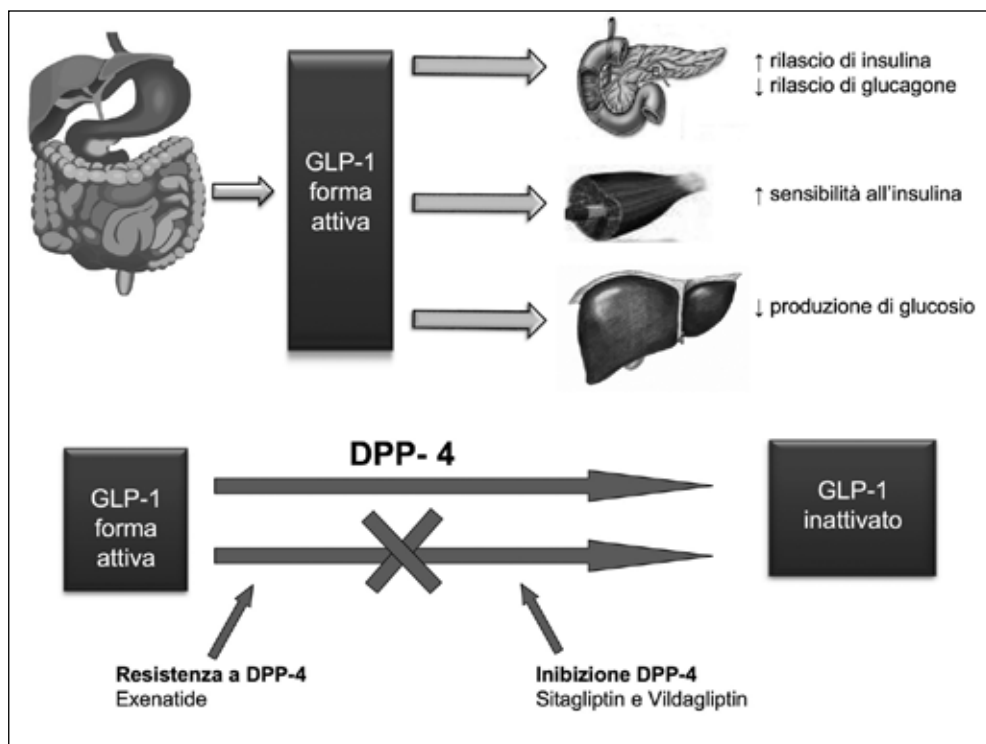


Fig. 1 - Principali effetti di GLP-1 sull'omeostasi glucidica e meccanismo d'azione dei farmaci incretinici. GLP-1, Glucagon-like peptide 1, DPP-4, Dipeptidil peptidasi 4.

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

I peptidi GLP-1 e GIP hanno una breve emivita, di circa 2 e 7 minuti rispettivamente, a causa della loro degradazione da parte dell'enzima Dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4) che è presente sia in circolo che nei tessuti (21). In considerazione della brevissima durata d'azione, non potrebbero pertanto essere utilizzati anche se ottenuti sinteticamente, in quanto ne sarebbe necessaria una infusione continua.

L'industria farmaceutica ha perciò seguito due strade per poter utilizzare in clinica le incretine, attraverso la sintesi di peptidi resistenti all'azione della DPP-4 ma con la stessa attività biologica, o attraverso la sintesi di inibitori specifici della DPP-4 (Fig. 1). I primi sono analoghi del GLP-1 (incretino-mimetici) in grado di resistere alla degradazione da parte dell'enzima DPP-4 attraverso sostituzioni/modificazioni a livello della porzione N terminale (22); l'unico attualmente disponibile è l'exenatide. I farmaci inibitori dell'enzima DPP-4 (*incretin enhancers*) prevengono la degradazione di GLP-1 mediante un'attività inibitoria per DPP-4 di tipo selettivo, che non coinvolge altre isoforme dell'enzima al fine di garantire la sicurezza (23). Due peptidi di tale classe di farmaci hanno finora ottenuto l'indicazione terapeutica, sitagliptin e vildagliptin.

Exenatide (alla dose di 5-10 mcg/die) va somministrato per via sottocutanea 2 volte al giorno, circa 60 minuti prima del pasto. L'effetto collaterale più ri-

levante è una sintomatologia caratterizzata da nausea e vomito, sono anche stati segnalati casi di pancreatite che sono al vaglio delle autorità regolatorie (24). Sitagliptin va somministrato per os una volta al giorno al dosaggio di 100 mg, mentre vildagliptin va somministrato per os (50 mg) due volte al giorno. A differenza dell'exenatide non provocano disturbi dell'apparato gastro-enterico; è stato segnalato un lieve aumento dei casi di nasofaringite con sitagliptin e di infezioni delle vie urinarie con vildagliptin (25), e si raccomanda di controllare un eventuale aumento delle transaminasi durante terapia con vildagliptin. La somministrazione di questi farmaci è approvata in Italia come terapia aggiuntiva in pazienti con DM tipo 2 scarsamente controllato da altri ipoglicemizzanti orali.

Exenatide viene metabolizzato dal rene e il suo uso nella IRC non è raccomandato (6). Sitagliptin, escreto quasi immodificato nelle urine, può essere utilizzato nei pazienti con IRC anche avanzata ma a dosaggi ridotti (26). Un recente studio randomizzato ha mostrato che dosaggi di 50 mg al giorno (in pazienti con *clearance* della creatinina compresa tra 30 e 49 mL/min) e di 25 mg/die (*clearance* della creatinina <30 mL/min inclusi pazienti in dialisi) sono sicuri e ben tollerati (27). Non sono ancora disponibili dati di vildagliptin in termini di funzionalità renale, per cui al momento non ne è consigliabile l'utilizzo nella IRC.

TABELLA III - INDICAZIONI ALL'USO DEGLI IPOGLICEMIZZANTI ORALI NELLA IRC STADIO 3-5

Classe	IRC stadio 3	IRC stadio 4	IRC stadio 5
Sulfaniluree e glinidi	Glimepiride* Gliclazide Glipizide Repaglinide	Glimepiride* Gliclazide Glipizide Repaglinide	Gliclazide (con cautela) Glipizide (con cautela) Repaglinide (con cautela)
Biguanidi	No	No	No
Glitazonici	Utilizzare con cautela	Utilizzare con cautela	Utilizzare con cautela
Inibitori alfa-glicosidasi	No	No	No
"Incretine"	Sitagliptin*	Sitagliptin*	Sitagliptin*

\*riduzione dosaggio

## CONCLUSIONI

La gestione del paziente diabetico nefropatico è piuttosto complessa, considerando che l'uremia per se può alterare l'omeostasi del glucosio (28) e che la terapia farmacologica va rapportata al grado di funzionalità renale residua. L'eventuale fallimento della terapia orale inizialmente istituita può suggerirne un utilizzo a dosaggi più elevati, non scevri di effetti tossici relativi al farmaco in questione. La stessa terapia insulinica necessita di una riduzione del dosaggio nelle fasi avanzate dell'IRC, in quanto l'insulina esogena viene metabolizzata dal rene.

Nel paziente nefropatico cronico in stadio 1 o 2, qualunque agente ipoglicemizzante orale può essere impiegato. La scelta può essere legata ad una attenta valutazione dei potenziali rischi e benefici, del profilo di sicurezza del farmaco e dei costi (29). Negli stadi IRC 3-5 alcuni ipoglicemizzanti sono controindicati mentre altri possono essere utilizzati a dosaggi ridotti per rischio di ipoglicemia (Tab. III).

Le sulfaniluree di ultima generazione (glipizide, gliclazide) e la repaglinide possono essere utilizzate con relativa sicurezza (10). I glitazoni non richiedono aggiustamenti posologici nei pazienti con IRC (30), ma vanno impiegati con opportune precauzioni a causa della ritenzione di fluidi da essi provocata (9). Recenti studi indicano un utilizzo sicuro ed efficace del sitagliptin in diabetici con grave riduzione della funzione renale (27).

Occorre tuttavia precisare che le evidenze ad oggi disponibili derivano da studi di farmacocinetica condotti in piccoli gruppi di pazienti, e che mancano dati sulla sicurezza del trattamento a lungo termine. Ulteriori studi appaiono pertanto necessari per poter formulare raccomandazioni più definitive circa l'impiego degli ipoglicemizzanti orali nell'IRC. Al contempo,

appare auspicabile lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche, atte non solo ad ottenere un buon controllo glicemico ma anche a preservare la funzione delle cellule beta pancreatiche, che nel DM tipo 2 si riduce progressivamente (31, 32).

## TEST DI VERIFICA

### 1) Lo studio **ADVANCE** ha messo in evidenza:

- Nei pazienti nefropatici diabetici è indicato utilizzare esclusivamente la terapia insulinica
- Nei pazienti nefropatici diabetici è controindicato l'utilizzo delle Sulfaniluree
- Uno stretto controllo glicemico può ridurre rischio e progressione del danno renale nei pazienti nefropatici diabetici
- Rosiglitazone è il farmaco che è maggiormente in relazione con l'insorgenza di fratture ossee
- Un controllo dei livelli tensivi non è in relazione con un miglioramento della funzionalità renale.

### 2) Qual è la terapia più appropriata nei pazienti diabetici con IRC terminale?

- Dieta ed esercizio fisico: il grado di IRC controindica l'uso di qualunque terapia antidiabetica
- La terapia insulinica
- Metformina associata a farmaci di seconda scelta (TZD o SU)
- Exenatide
- Acarbosio.

### 3) Nei pazienti diabetici con IRC stadio 1-2:

- I glitazonici sono gli agenti di scelta

- b. Non vi sono sostanziali limitazioni all'uso delle diverse classi di farmaci ipoglicemizzanti orali
- c. L'uso di metformina è controindicato
- d. L'insulina è il trattamento raccomandato
- e. Nessuna delle precedenti.

**4) Quale secretagogo dell'insulina è controindicato nei pazienti con IRC?**

- a. Glipizide
- b. Clorpropamide
- c. Gliclazide
- d. Repaglinide
- e. Glibenclamide.

**5) Qual è la sulfanilurea di scelta nei pazienti con IRC?**

- a. Glipizide
- b. Clorpropamide
- c. Gliclazide
- d. Glimepiride
- e. Glibenclamide.

**6) Quali esami laboratoristici bisogna controllare prima di prescrivere l'utilizzo dei glitazonici?**

- a. Enzimi epatici
- b. Enzimi pancreatici
- c. Funzionalità renale
- d. Emocromo
- e. Elettroliti sierici.

**7) Quale tra questi farmaci ipoglicemizzanti orali non è indicato nel paziente con scompenso cardiaco Classe IV NYHA?**

- a. Pioglitazone
- b. Repaglinide
- c. Gliclazide
- d. Metformina
- e. Acarbosio.

**8) Qual è l'effetto collaterale più frequente durante l'utilizzo di Acarbosio?**

- a. Flatulenza
- b. Pancreatite iatrogenica
- c. Epatotossicità
- d. Incremento ponderale
- e. Acidosi lattica.

**9) Quale tra questi farmaci è stato messo in relazione con episodi di pancreatite iatrogenica?**

- a. Miglitol
- b. Metformina

- c. Exenatide
- d. Clorpropamide
- e. Rosiglitazone.

**10) Qual è il meccanismo d'azione di Sitagliptin?**

- a. È un inibitore selettivo del DPP4, a sua volta inibitore delle incretine endogene
- b. Agisce legandosi al recettore del K, su un sito di legame differente rispetto alle sulfaniluree
- c. È un analogo del GLP-1, resistente all'azione dell'inibitore DPP4
- d. Inibisce l'enzima alfa-glicosidasi intestinale
- e. Agisce migliorando la sensibilità dei tessuti all'insulina.

## RIASSUNTO

*Il diabete mellito (DM) tipo 2 è una delle patologie maggiormente diffuse a livello mondiale. Si ritiene che nel 2025 questa malattia colpirà oltre 380 milioni di soggetti e che di questi un terzo svilupperà insufficienza renale cronica (IRC). Numerose sono le classi di farmaci ipoglicemizzanti orali disponibili per la terapia del DM: sulfaniluree e glinidi, biguanidi, glitazonici, inibitori dell'alfa-glicosidasi intestinale e le nuove arrivate incretine. Nel paziente nefropatico cronico in stadio 1-2, qualunque agente ipoglicemizzante orale può essere impiegato: la scelta deve essere legata ad una attenta valutazione dei potenziali rischi e benefici. Negli stadi IRC 3-5, viceversa, alcuni farmaci sono controindicati, mentre altri possono essere utilizzati ma a dosaggi ridotti per rischio di ipoglicemia. In questi pazienti può essere indicato l'uso precoce dell'insulina. Scopo di questa rassegna è quello di valutare le evidenze circa il possibile impiego dei farmaci ipoglicemizzanti orali nel paziente diabetico con IRC da moderato-severa a terminale.*

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

## BIBLIOGRAFIA

1. International Diabetes Federation (IDF) 2006. Diabetes Atlas, 3rd Edition.
2. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
3. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-53.
4. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-72. Epub 2008 Jun 6.
5. Hayashino Y, Fukuhara S, Akiba T, et al. Diabetes, glycaemic control and mortality risk in patients on haemodialysis: the Japan Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study. *Diabetologia* 2007; 50: 1170-7. Epub 2007 Mar 29.
6. Lubowsky ND, Siegel R, Pittas AG. Management of glycaemia in patients with diabetes mellitus and CKD. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 865-79.
7. KDOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. Guideline 2: Management of hyperglycemia and general diabetes care in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49 (Suppl. 2): S62-73.
8. Charpentier G, Riveline JP, Varroud-Vial M. Management of drugs affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure. *Diabetes Metab* 2000; 26 (Suppl. 4): 73-85.
9. Haneda M, Morikawa A. Which hypoglycaemic agents to use in type 2 diabetic subjects with CDK and how? *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 338-41. Epub 2008 Nov 17.
10. Sampanis CH. Management of hyperglycemia in patients with diabetes mellitus and chronic renal failure. *Hippokratia* 2008; 12: 22-7.
11. Shaw JS, Wilmot RL, Kilpatrick ES. Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. *Diabet Med* 2007; 24: 1160-3. Epub 2007 Aug 2.
12. Martens FM, Visseren FL, Lemay J, de Koning EJ, Rabelink TJ. Metabolic and additional vascular effects of thiazolidinediones. *Drugs* 2002; 62: 1463-80.
13. Singh S, Loke YK, Furberg, CD. Thiazolidinediones and heart failure: a teleo-analysis. *Diabetes Care* 2007; 30: 2148-53. Epub 2007 May 29.
14. Ramirez SP, Albert JM, Blayney MJ, et al. Rosiglitazone is associated with mortality in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1094-101. Epub 2009 Apr 8.
15. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, et al.; Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) Study Group. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care* 2008; 31: 845-51. Epub 2008 Jan 25.
16. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180: 32-9. Epub 2008 Dec 10.
17. Petrazzi L, Grassi D, Polidoro R, et al. Cardiovascular risk and cardiometabolic protection: role of glitazones. *J Nephrol* 2008; 21: 826-35.
18. Wagstaff AJ, Goa KL. Rosiglitazone: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2002; 62: 1805-37.
19. [www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/actos/actos.htm](http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/actos/actos.htm) 31/08/2006 Actos-H-285-N-30. [www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/avandia/avandia.htm](http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/avandia/avandia.htm) 24/10/2006 Avandia EMEA-H-268-II-46 & II-47.
20. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696-705.
21. Mest HJ, Mentlein R. Dipeptidyl peptidase inhibitors as new drugs for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 616-20. Epub 2005 Mar 16.
22. Doyle ME, Greig NH, Holloway HW, Betkey JA, Bernier M, Egan JM. Insertion of an N-terminal 6-aminohexanoic acid after the 7 amino acid position of glucagon-like peptide-1 produces a long-acting hypoglycemic agent. *Endocrinology* 2001; 142: 4462-8.
23. Lankas GR, Leiting B, Roy RS, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition for the treatment of type 2 diabetes: potential importance of selectivity over dipeptidyl peptidases 8 and 9. *Diabetes* 2005; 54: 2988-94.
24. Cure P, Pileggi A, Alejandro R. Exenatide and rare adverse events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1969-70. Discussion 1971-2.
25. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 194-206.
26. 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; 30: 1862-4. Epub 2007 Apr 27.
27. Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 545-55. Epub 2008 Jun 1.
28. Mak RH. Impact of end-stage renal disease and dialysis on glycaemic control. *Semin Dial* 2000; 13: 4-8.
29. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al.; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-43. Epub 206 Dec 4.
30. Budde K, Neumayer HH, Fritsche L, Sulowicz W, Stompör T, Eckland D. The pharmacokinetics of pioglitazone in patients with impaired renal function. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 368-74.
31. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes* 1995; 44: 1249-58.
32. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 102-10.