

# PRIMJENA PERORALNIH HIPOGLIKEMIZANTNIH LIJEKOVA U KRONIČNOJ BUBREŽNOJ BOLESTI

KRISTINA BLASLOV, JELENA MARINKOVIĆ<sup>1</sup> i IVAN KRULJAC<sup>1</sup>

*Klinička bolnica Merkur i <sup>1</sup>Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Mladen Sekso, Zagreb, Hrvatska*

Procjenjuje se da danas u svijetu oko 200 milijuna ljudi boluje od kronične bolesti bubrega (KBB). Najčešći uzrok nastanka KBB je šećerna bolest i njeni prateći komorbiditeti: povišeni krvni tlak te arterioskleroza. Dobra glukoregulacija može odgoditi nastanak KBB ili usporiti njegovu progresiju. U takvih se bolesnika često vrlo rano pribjegava prelasku na inzulinsku terapiju koja je učinkovita i sigurna, no dozu je potrebno redovito i adekvatno titrirati. Nasuprot tome, danas je na tržištu dostupan širok spektar peroralnih hipoglikemizantnih lijekova koji se mogu upotrebljavati u različitim stupnjevima KBB.

**Ključne riječi:** šećerna bolest, kronična bubrežna bolest, peroralni hipoglikemizantni lijekovi

**Adresa za dopisivanje:** Kristina Blaslov, dr. med.  
Klinička bolnica Merkur  
Zajčeva 19  
Tel: +38512353897  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: kblaslov@gmail.com

Šećerna bolest je vodeći uzrok kronične bubrežne bolesti (KBB) diljem svijeta. Procjenjuje se da 20-30 % bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 (T2ŠB) ima određen stupanj oštećenja bubrega najčešće karakteriziran sniženjem glomerularne filtracije (GFR) <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (1). Kombinacija ŠB i KBB povezana je s povišenom incidencijom morbiditeta i mortaliteta uglavnom zbog značajnog povišenja kardiovaskularnog rizika (2).

Prema trenutno vražećim smjernicama procjena glukoregulacije u bolesnika s KBB te terminalnom bubrežnom bolešću čini se dva do četiri puta godišnje određivanjem vrijednosti glikoziranog hemoglobina A1c (HbA1c). Ciljane vrijednosti HbA1c za koje bi bilo dokazano da su povezane s najboljim ishodom liječenja bolesnika s KBB do danas nisu ustanovljene, te one stoga trebaju biti individualno prilagođene bolesniku uzimajući u obzir komorbiditete i dob te rizik od hipoglikemija s rizikom progresije mikrovaskularnih komplikacija bolesti (3). Ipak, u skladu sa Smjernicama KIDGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) vrijednost HbA1c od oko 7 % uzeta je kao arbitrarna, iako su njene prednosti i rizici neizvjesni (3,4). U svakom slučaju, progresija KBB prema terminalnom bubrežnom zatajenju u kontekstu liječenja ŠB je

veliki izazov u suvremenoj dijabetologiji. Smanjenjem GFR dolazi do promjena u signalnom putu inzulina i transporta glukoze, dok s druge strane nakupljanjem krajnjih produkata metabolizma i uremičnih toksina dolazi do povećanja inzulinske rezistencije (5-7). Stoga je primarni cilj ovog preglednog rada osvrnuti se na farmakološke mogućnosti liječenja ŠB u KBB i terminalnom stadiju bubrežne bolesti s posebnim osvrtom na peroralne hipoglikemizantne lijekove (OHL).

## PERORALNI HIPOGLIKEMIZANTNI LIJEKOVI: TRENUTAČNO VAŽEĆE PREPORUKE

Iako je primjena inzulina u liječenju ŠB kod bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom dugo smatrana najsigurnijom te najučinkovitijom, u posljednje je vrijeme na tržištu dostupno nekoliko adekvatnih terapijskih rješenja u obliku OHL.

### *Metformin*

Ako nema kontraindikacija za njegovu primjenu, metformin je terapija prvog izbora u liječenju tipa 2 ŠB (8). Osnovni mehanizam hipoglikemijskog učinka

metformina temelji se na inhibiciji glikogenolize i gluconeogeneze u jetri te pojačavanjem inzulinske osjetljivosti u perifernim tkivima. Metformin se izlučuje putem bubrega te je stoga njegova primjena u KBB ograničena, ali ne i kontraindicirana. Naime, najozbiljnija nuspojava primjene metformina u KBB je laktična acidoza, no učestalost njene pojavnosti od oko 5 slučajeva na 100 000 bolesnika-godina je uistinu rijetka (9). Istraživanja novijeg datuma ukazuje pak u prilog tome kako primjena metformina u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije daleko nadilazi rizik od mogućih nuspojava (10,11). Stoga trenutno važeće smjernice za liječenje ŠB Ujedinjenog kraljevstva, odnosno NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), dozvoljavaju primjenu metformina sve do GFR od 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, dok je sa postupnom redukcijom doze potrebno započeti pri GFR od 45 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (12,13). Unatoč takvim preporukama zanimljivo je istaknuti kako eksperimentalna ispitivanja ukazuju na potencijalnu renoprotektivnu ulogu metformina snižavanjem razine oksidativnog stresa inhibicijom NADPH oksidaze, sniženjem 8-hidroksi-deoksigvanazona (8-OhdG), biljega oštećenja deoksiribonukleinske kiseline (DNK) *in vivo* (14, 15).

#### Inzulinski sekretagozi: sulfonilureja i meglitinidi

Oralni hipoglikemizantni lijekovi iz skupine sulfonilureja (SU) s tzv. beta-citotropnim učinkom, odnosno stimulacijom funkcionalnih β-stanica gušterače na lučenje inzulina spuštaju koncentraciju glikemije. U kontekstu mehanizma djelovanja ove skupine lijekova, njihova glavna nuspojava je pojava hipoglikemije i to osobito u bolesnika koji imaju neki od pridruženih rizičnih čimbenika: uznapredovalu dob, smanjeni unos ugljikohidrata, disfunkciju jetara te srčano popuštanje, a valja napomenuti i interakciju s drugim lijekovima: osobito beta blokatorima, salicilatima te varfarinom s obzirom da se vežu za proteine (albumine) u plazmi (16). Danas je na tržištu dostupno nekoliko takvih lijekova koje dijelimo u dvije skupine: SU prve generacije (acetoheksamid, klorpropamid, tolazamid i tolbutamid) koji su sve manje u kliničkoj upotrebi, SU druge generacije (glibenklamid, glimepirid, gliklazid, glikvidon) te SU treće generacije čiji je predstavnik glimepirid. Način na koji se metaboliziraju, njihova sposobnost vezanja za albumine te put izlučivanja determiniraju sigurnost i učinkovitost njihove primjene u bolesnika s KBB. Glikvidon se u jetri metabolizira u nekoliko inaktivnih komponenti pa je djelovanje lijeka neovisno o GFR, a njihova upotreba u bolesnika s KBB relativno sigurna bez potrebe za prilagođavanjem doze u odnosu na bolesnike bez KBB (17). Glibenklamid se metabolizira u jetri, a njegov parcijalno farmakološki aktivni metabolit 4-hidroksi-glibenklamid zadržava 15 % beta-citotropne aktivnosti glibenklamida te se izlučuje podjednako putem žuči i urina. Njegova

je primjena u bolesnika s GFR <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> kontraindicirana (18). Glimepirid se pak metabolizira u dva supstrata od kojih je jedan metabolički aktivan odnosno zadržava hipoglikemizantno djelovanje. Kako se izlučuje putem bubrega, kod KBB dolazi do njegove akumulacije u organizmu. Iako je s obzirom na navedeno poželjno izbjegavati glimepirid u bolesnika s GFR <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, u usporedbi s nekim drugim lijekovima iz skupine SU uzrokuje značajno manje hipoglikemijskih epizoda (19). Posljednji iz ove skupine OHL koji je važno spomenuti je gliklazid. Njegova primjena u KBB je također relativno sigurna s obzirom da se nakon metabolizma lijeka u jetri oslobađa inaktivni supstrat. Ipak, s obzirom da se taj s udjelom od 80 % eliminira iz organizma putem urina, u bolesnika s GFR <40 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> bi valjalo izbjegavati (3,16).

Tablica 1.  
 Tablični prikaz OHL u kontekstu primjenjivosti i potrebe za redukcijom doze ovisno o GFR

SKUPINA LIJEKA	PRILAGODBA DOZE OVISNO O GFR
Metformin	Nije kontraindiciran ako je GFR ≥30mL/min/1,73 m <sup>2</sup>
Sulfonilureja:	
- glibenklamid	Izbjegavati ako je GFR ≤60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>
- glimepirid	Bez ograničenja uz pažljivu titraciju doze
- gliklazid	Smanjiti dozu na polovicu ako je GFR ≤30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ; nije preporučljiva upotreba ako je GFR ≤15 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>
- glikvidon	Nije preporučljiva upotreba ako je GFR ≤15 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>
Inhibitori alfa glukozidaze	
- akarboza	Nije preporučljiva upotreba ako je GFR ≤35 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>
Tiazolidinedioni	
- pioglitazon	Nije potrebno prilagođavati dozu u KBB
Inhibitori dipeptidil peptidaze-IV	
- sitagliptin	Primijeniti punu dozu do GFR 50 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ; polovicu dnevne doze ako je GFR 30-50 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ; a četvrtinu dnevne doze ako je GFR ≤30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>
- vildagliptin	Ne preporuča se upotreba pri GFR ≤60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>
- saksagliptin	Primijeniti punu dozu do GFR 50 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ; polovicu dnevne doze ako je GFR 30-50 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ; a četvrtinu dnevne doze ako je GFR ≤30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>
- alogliptin	Primijeniti polovicu dnevne doze ako je GFR 30-60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ; a četvrtinu dnevne doze ako je GFR ≤30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>
- linagliptin	Nije potrebna prilagodba doze u KBB
Inhibitori natrij glukoza kotransportera 2	
- dapagliflozin	Preporuka je ne primjenjivati ako je GFR ≤60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> , a svakako izostaviti iz terapije ako je GFR ≤45 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>
- empagliflozin	Ne preporuča se primjena ako je GFR ≤60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>
- kanagliflozin	

Zaključno, gotovo svi pripadnici SU mogu se primjenjivati u stadiju 1 KBB (GFR 60-90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), dok je u težim stadijima bolesti potreban oprez primarno zbog izbjegavanja hipoglikemijskih kriza koje u ove skupine bolesnika mogu biti teške te zahtijevati hospitalno liječenje. Naime, gotovo svi danas dostupni pripravci SU djeluju na tzv. „drugu“ fazu lučenja in-

zulina, odnosno onu koja ne ovisi o obroku te se hipoglikemije vrlo često dolazi do hiperstimulacije lučenja inzulina i kada je bolesnik natašte (20). Glikvidon je jedini predstavnik OHL iz skupine SU koji se bez značajnog rizika od hipoglikemija može upotrebljavati u bolesnika s KBB bez potrebe prilagođavanja doze uz redovito praćenje bubrežne funkcije. Ipak, u bolesnika s  $GFR < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , primjena ni jednog od pripadnika ove skupine OHL nije poželjna.

Meglitinidima nazivamo skupinu OHL koji djeluju na način sličan SU. Stimulacijom  $\beta$  stanica gušterače na lučenje inzulina, no za razliku od SU brzo se apsorbiraju te imaju kraće vrijeme farmakološkog djelovanja. Dok se aktivni metaboliti nateglinida izlučuju putem bubrega te je stoga kontraindiciran u  $GFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  (21), repaglinid se može koristiti i u bolesnika sa  $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  uz minimalan rizik od hipoglikemija za OHL ove skupine u odnosu na populaciju bez KBB (22,23). Dodatno, s obzirom da meglitinidi primarno djeluju na tzv. „prvu“, o obroku ovisnu fazu lučenja inzulina, uz pažljivo doziranje i adekvatnu prehranu, rizik od teških hipoglikemija je minimalan (20).

#### *Inhibitori alfa-glukozidaze*

Inhibitori alfa-glukozidaze svoj hipoglikemizantni učinak ostvaruju snižavanjem apsorpcije ugljikohidrata iz crijeva. Iako se akarboza metabolizira u jetri, a izlučuje u cijelosti putem gastrointestinalnog trakta zbog relativno skromnog učinka na glikemiju te nedostatka podataka o sigurnosti i učinkovitosti u bolesnika sa KBB, njena upotreba u bolesnika sa stadijem IV i V KBB nije indicirana (24).

#### *Tiazolidinedioni-glitazoni*

Pioglitazon je tiazolidinedion koji svoj hipoglikemizantni učinak ostvaruje putem PPAR $\alpha$  receptora za koje ima visok afinitet i specifičnost vezanja. PPAR $\alpha$  receptor se nalazi na površini poprečno prugastih mišića, adipocita i masnog tkiva. Aktivacija ovog receptora modulira prepisivanje ciljanih gena koji u cilju sinteze proteina uključenih u regulaciju metabolizma masti, proteina i ugljikohidrata. Farmakokinetika pioglitazona ne razlikuje se u bolesnika s KBB u odnosu na zdravu populaciju čime bubrežna funkcija nije faktor ograničenja za primjenu ovog OHL. Ipak, tiazolidinedioni uzrokuju retenciju tekućine (25) što treba uzeti u obzir u ovoj specifičnoj populaciji.

#### *Inhibitori dipeptidil peptidaze-IV*

Inhibitori enzima dipeptidil peptidaze-IV (DPP-IV) sprječavaju razgradnju hormona inkretinskog sustava

čime omogućavaju postizanje glukoregulacije posrednom stimulacijom inzulinske sekrecije po podražaju na peroralni unos ugljikohidrata. Danas je na tržištu dostupno nekoliko inhibitora (sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin i alogliptin) koji su unatoč istom farmakoterapijskom mehanizmu djelovanja strukturno heterogeni što ujedno određuje razliku u načinu metaboliziranja te putu izlučivanja iz organizma (26). Sitagliptin se u nepromijenjenom stanju izlučuje iz organizma. Puna doza od 100 mg/dan može se primjenjivati sve do  $GFR$  od  $50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , a progresija KBB zahtijeva redukciju na 50 mg/dan kod  $GFR 30-50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , odnosno na 25 mg/dan kod bolesnika s  $GFR \leq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  ili bolesnika na dijalizi (27). Vildagliptin se pak metabolizira gotovo isključivo u bubrezima, a oko 25 % nepromijenjenog oblika lijeka izluči se nepromijenjeno. Korekcija doze potrebna je pri klirensu  $\leq 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  i to na 50 mg/dan (28-30), a daljnja progresija KBB u nedostatku jasnih i uzorkom zadovoljavajućih studija, kontraindicira ovaj inhibitor DPP-IV. Saksagliptin se isto tako u punoj dozi od 5 mg može primjenjivati do  $GFR$  od  $50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , a iako se u potpunosti metabolizira u jetri te se putem bubrega izlučuju inaktivni metaboliti, pri  $GFR 30-50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  potrebna je redukcija doze na 2,5 mg/dan, a u bolesnika s  $GFR \leq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  primjena saksagliptina nije dozvoljena (30). Alogliptin se, slično sitagliptinu, nepromijenjen iz organizma izlučuje urinom, a smanjenje doze potrebno je pri  $GFR \leq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , i to na polovicu ukupne dnevne doze (sa 25 na 12,5 mg), a u bolesnika s  $GFR \leq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  je dozvoljena primjena alogliptina u dozi 6,25 mg (31). Jedini inhibitor DPP-IV koji se u potpunosti izlučuje putem bilijarnog sustava te stoga ne zahtijeva prilagodbu doze u bolesnika s KBB ni u kojem stadiju je linagliptin (32).

#### *Inhibitori SGLT-2*

Inhibitori natrij-glukoza kotransportera-2 (*sodium-glucose cotransporter-2*, SGLT-2) su najnovija generacija peroralnih antidijabetika. Hipoglikemizantni učinak ostvaruju inhibicijom SGLT-2 kotransportera čime je onemogućena reapsorpcija glukoze u proksimalnim bubrežnim tubulima zbog čega se pojačava glukozurija, a snižuje koncentracija glukoze u plazmi. Upotreba ni jednog od OHL iz ove skupine nije dozvoljena kod  $GFR \leq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  (33, 34).

## ZAKLJUČAK

Liječenje šećerne bolesti u bolesnika s KBB je kompleksna problematika koja zahtijeva iscrpan multidisciplinski pristup liječenju: ŠB s jedne strane pogoduje nastanku KBB ili je njen podležeći uzrok. Dodatno,

poremećaj u radu bubrega uzrokuje i značajne promjene u metabolizmu ugljikohidrata što otežava dobru glukoregulaciju. Ipak, ovim pregledom htjeli smo istaknuti kako postoji širok spektar OHL čija je upotreba u KBB dozvoljena, uključujući i bolesnike s terminalnom KBB (bolesnike na dijalizi). Zaključno, uz pažljivo doziranje u takvih se bolesnika mogu primijeniti svi derivati SU, potom meglitinidi, a potom i linagliptin.

## L I T E R A T U R A

1. Huang ES, Liu JY, Moffet HH, John PM, Karter AJ. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study. *Diabetes Care* 2011;34(6):1329-36.
2. Grandfils N, Detournay B, Attali C i sur. Glucose lowering therapeutic strategies for type 2 diabetic patients with chronic kidney disease in primary care setting in France: a cross-sectional study. *Int J Endocrinol* 2013;2013:640632.
3. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 850.
4. KDIGO. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:19.
5. Hager SR. Insulin resistance of uremia. *Am J Kidney Dis* 1989;14(4): 272-6.
6. Fliser D, Pacini G, Engelleiter R i sur. Insulin resistance and hyperinsulinemia are already present in patients with incipient renal disease. *Kidney Int* 1998; 53(5): 1343-7.
7. Smith D, DeFronzo RA. Insulin resistance in uremia mediated by postbinding defects. *Kidney Int* 1982; 22(1): 54-62.
8. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Diabetes Care* 2017; 40(1): 64-5.
9. Game F. Novel hypoglycaemic agents: considerations in patients with chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2014; 126(1): 14-8.
10. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB i sur. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) *Diabetes Care* 2012; 35(6): 1364-79.
11. Kajbaf F, Arnouts P, de Broe M, Lalau J-D. Metformin therapy and kidney disease: a review of guidelines and proposals for metformin withdrawal around the world. *Pharmacoeconom Drug Saf* 2013; 22(10): 1027-35.
12. Sibal L, Home PD. Management of type 2 diabetes: NICE guidelines. *Clin Med* 2009; 9(4): 353-7.
13. Wu N, Yu X, Greene M, Oderda G. Evaluation of the Prevalence of Chronic Kidney Disease and Rates of Oral Antidiabetic Prescribing in Accordance with Guidelines and Manufacturer Recommendations in Type 2 Diabetic Patients within a Long-Term Care Setting. *Int J Nephrol* 2014; 2014: 151706.
14. Kim J, Shon E, Kim C-S, Kim JS. Renal podocyte injury in a rat model of type 2 diabetes is prevented by metformin. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012: 210821.
15. Piwkowska A, Rogacka D, Jankowski M, Dominiczak MH, Stepniński JK, Angielski S. Metformin induces suppression of NAD(P)H oxidase activity in podocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 393(2): 268-73.
16. Zanchi A, Lehmann R, Philippe J. Antidiabetic drugs and kidney disease-recommendations of the Swiss Society for Endocrinology and Diabetology. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: w13629.
17. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW i sur. Diabetic Kidney Disease: A Report From an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* 2014; 37(10): 2864-83.
18. Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial* 2004; 17: 365.
19. Sampanis C. Management of hyperglycemia in patients with diabetes mellitus and chronic renal failure. *Hippokratia* 2008; 12 (1): 22-7.
20. Baretić M, Bralić Lang V. Kontrola glikemije kod oboljelih od šećerne bolesti oštećenjem bubrega-kako odabrati lijek? *Acta Med Croatica* 2016; 70: 269-74.
21. Inoue T, Shibahara N, Miyagawa K i sur. Pharmacokinetics of nateglinide and its metabolites in subjects with type 2 diabetes mellitus and renal failure. *Clin Nephrol* 2003; 60(2): 90-5.
22. Hasslacher C. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care* 2003; 26(3): 886\_91.
23. Abe M, Okada K, Soma M. Antidiabetic agents in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease on dialysis: metabolism and clinical practice. *Curr Drug Metab* 2011; 12(1): 57-69.
24. Lubowsky ND, Siegel R, Pittas AG. Management of glycemia in patients with diabetes mellitus and CKD. *Am J Kidney Dis* 2007; 50(5): 865-79.
25. Williams ME, Garg R. Glycemic management in ESRD and earlier stages of CKD. *Am J Kidney Dis* 2014; 63 (Suppl 2): 22-38.
26. Russo E, Penno G, Del Prato S. Managing diabetic patients with moderate or severe renal impairment using DPP-4 inhibitors: focus on vildagliptin. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013; 6: 161-70.
27. Eligar VS, Bain SC. A review of sitagliptin with special emphasis on its use in moderate to severe renal impairment. *Drug Des Devel Ther* 2013; 7: 893-903.
28. Russo E, Penno G, Del Prato S. Managing diabetic patients with moderate or severe renal impairment using DPP-4 inhibitors: focus on vildagliptin. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013; 6: 161-70.
29. Scheen AJ. Pharmacokinetics and clinical use of incretin-based therapies in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Clin Pharmacokinet* 2015; 54(1): 1-21.

30. Nowicki M, Rychlik I, Haller H, Warren ML, Suchower L G-NI. Saxagliptin improves glycaemic control and is well tolerated in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(6): 523-32.

31. Scott LJ. Alogliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2010; 70(15): 2051-72.

32. von Eynatten M, Gong Y, Emser A, Woerle HJ. Efficacy and safety of linagliptin in type 2 diabetes subjects at high risk for renal and cardiovascular disease?: a pooled analysis of six

phase III clinical trials. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 60.

33. Freeman JS. Review of insulin-dependent and insulin-independent agents for treating patients with type 2 diabetes mellitus and potential role for sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Postgrad Med* 2013; 125(3): 214-26.

34. Yamout H, Perkovic V, Davies M *et al.* Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes and stage 3 nephropathy. *Am J Nephrol* 2014; 40(1): 64-74.

## SUMMARY

### THE USE OF ORAL HYPOGLYCEMIC AGENTS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

K. BLASLOV, J. MARINKOVIĆ<sup>1</sup> and I. KRULJAC<sup>1</sup>

*Merkur University Hospital and <sup>1</sup>Sestre milosrdnice University Hospital Center, Mladen Sekso Clinical Department of Endocrinology, Dermatovenereology, Allergology and Immunology Clinical Unit, Diabetes and Metabolic Diseases, Zagreb, Croatia*

It is estimated that 200 million people suffer from chronic kidney disease (CKD) worldwide. Diabetes mellitus and associated disorders of hypertension and arteriosclerosis are the most common causes. Appropriate gluco-regulation may postpone its onset and/or progression. Although insulin is the most commonly used antidiabetic agent in CKD patients, nowadays there is a wide spectrum of oral antidiabetic agents that can be used safely and effectively across different stages of CKD.

**Key words:** diabetes mellitus, chronic kidney disease, oral hypoglycemic agents