

Aleksandra Szymborska-KajaneK, Marta Wróbel, Dominika Rokicka, Krzysztof Strojek

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Zabrze

Cukrzycowa choroba nerek jako problem wyboru doustnego leczenia przeciwhiperqlikemicznego

Diabetic nephropathy as a problem of choice of oral hypoglycemic treatment

STRESZCZENIE

Jednym z późnych powikłań cukrzycowych o charakterze mikroangiopatii jest cukrzycowa choroba nerek, która stanowi najczęstszą przyczynę schyłkowej niewydolności tych narządów. W dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych udowodniono, że intensywne leczenie hiperqlikemie wpływa na zmniejszenie ryzyka tego powikłania. Istotną kwestią pozostaje wybór leczenia przeciwhiperqlikemicznego u osób z cukrzycową chorobą nerek. W niniejszej pracy dokonano przeglądu możliwości doustnego leczenia przeciwhiperqlikemicznego, w zależności od stopnia wydolności nerek. (Diabet. Prakt. 2011; 12, 4: 121–127)

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, nefropatia cukrzycowa, doustne leki przeciwhiperqlikemiczne

ABSTRACT

Nephropathy is one of late microvascular complications of diabetes being the major cause of end-stage renal disease. Clinical trials have demonstrated that intensive treatment of hyperqlicaemia is associated with decreased risk of this complication. Ho-

wever choice of hypoglycemic treatment in patients with diabetic nephropathy remains an important issue. The aim of this article was to review the possibilities of oral hypoglycemic treatment in diabetic patients regarding the stage of renal function. (Diabet. Prakt. 2011; 12, 4: 121–127)

Key words: type 2 diabetes, diabetic nephropathy, oral hypoglycaemic agents

Nadrzędnym celem terapii cukrzycy, niezależnie od jej etiologii, jest prewencja i zwolnienie progresji uszkodzenia tkanek, będącego konsekwencją mikro- lub makroangiopatii. Większość tych powikłań rozpoczyna się z chwilą pojawienia się hiperqlikemie, a często wieloletni i bezobjawowy ich przebieg uzasadnia konieczność przeprowadzania cyklicznych badań przesiewowych w kierunku ich wczesnego rozpoznawania.

O ile makroangiopatia cukrzycowa objawia się klinicznie w postaci powikłań sercowo-naczyniowych, mikroangiopatia może przebiegać jako neuropatia, retinopatia lub cukrzycowa choroba nerek. Ta ostatnia, obejmując zmiany czynnościowe i morfologiczne zachodzące w nerkach, może dotyczyć nawet 20–40% chorych i stanowi najczęstszą przyczynę schyłkowej niewydolności nerek wymagającej leczenia nerkozastępczego [1, 2]. Ponadto stopień zaawansowania schyłkowej niewydolności nerek, wyrażony wartością filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*), istotnie wpływa na ryzyko zgonu, incydentów sercowo-naczyniowych i hospitalizacji [3]. Udowodniono również, że już niewielki wzrost wydalania albumin z moczem — zarówno

Adres do korespondencji:

dr n. med. Aleksandra Szymborska-KajaneK
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Diabetologii i Nefrologii SUM
ul. 3 Maja 13/15, 41–800 Zabrze
tel.: (32) 37 04 438, faks: (32) 271 47 11
e-mail: olutkas@wp.pl

Diabetologia Praktyczna 2011, tom 12, 4, 121–127
Copyright © 2011 Via Medica

Nadesłano: 07.09.2011 Przyjęto do druku: 23.09.2011

u chorych na cukrzycę, jak i u osób bez cukrzycy — zwiększa ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych [4].

Zgodnie z definicją, cukrzycowa choroba nerek wynika z uszkodzenia tych narządów w odpowiedzi na podwyższone stężenie glukozy w surowicy krwi. Jeszcze do niedawna używano pojęcia „nefropatia cukrzycowa”, opisując zmiany w nerkach charakteryzujące się obecnością białkomoczu, a więc wydalaniem albumin ≥ 300 mg/dl. Jednak obecnie wiadomo, że proces uszkodzenia nerek rozpoczyna się na wiele lat przed pojawieniem się jawnego białkomoczu, stąd wprowadzono pojęcie „cukrzycowej choroby nerek”, której pierwszym objawem klinicznym jest już obecność mikroalbuminurii. Złożony i wieloczynnikowy patomechanizm prowadzący do rozwoju cukrzycowej choroby nerek nie został dokładnie poznany, wiadomo jednak, że poza predyspozycją genetyczną istotne znaczenie mają czynniki środowiskowe, w tym przewlekła hiperglikemia, zaburzenia lipidowe towarzyszące cukrzycy oraz podwyższone wartości ciśnienia tętniczego [5, 6]. Zatem strategia postępowania ukierunkowana na zmniejszenie ryzyka rozwoju oraz zwolnienie progresji cukrzycowej choroby nerek powinna uwzględnić wprowadzenie zmian stylu życia i stosowanie leków niwelujących istniejące nieprawidłowości (tab. 1) [7].

Imperatywem, który ma kluczowe znaczenie w prewencji późnych powikłań cukrzycowych, jest prawidłowa kontrola glikemii. Udowodniły to wyniki wielu przeprowadzonych badań klinicznych, w tym również tych prób klinicznych, które stano-

wią dla lekarzy sprawujących opiekę diabetologiczną cenne wskazówki postępowania u chorych na cukrzycę, jak *The Diabetes Control and Complications Trial* (DCTT) czy *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) [8, 9]. W badaniu DCCT wykazano, że intensywne leczenie przeciwhiperglykemiczne chorych na cukrzycę typu 1 (insulinoterapia metodą wielokrotnych wstrzyknięć lub za pomocą pompy insulinowej) zmniejsza ryzyko wystąpienia mikroalbuminurii o 34% w porównaniu z grupą leczoną konwencjonalnie (1 lub 2 wstrzyknięcia insuliny na dobę) [9]. W badaniu UKPDS, przeprowadzonym u chorych z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2, dowiedziono, że intensywna kontrola glikemii (HbA_{1c} 7%) wiąże się z istotniejszą poprawą parametrów nerkowych (zmniejszenie albuminurii, białkomoczu czy mniejszy przyrost stężenia kreatyniny) w porównaniu z grupą leczoną konwencjonalnie (HbA_{1c} 7,9%). Ponadto intensywna kontrola glikemii wprowadzona we wczesnym etapie leczenia cukrzycy pozwoliła na 24-procentowe obniżenie ryzyka rozwoju schyłkowej niewydolności nerek [8]. Z kolei w badaniu *Action in diabetes and Vascular disease: Preterax and Diamcron Modified Release Controlled Evaluation* (ADVANCE), przeprowadzonym u chorych z 8-letnim przebiegiem cukrzycy typu 2, wykazano, że obniżenie HbA_{1c} do wartości $< 6,5\%$ wiąże się z 21-procentowym zmniejszeniem ryzyka rozwoju nefropatii cukrzycowej [10]. Podobnie w badaniu *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT), oceniającym efekty leczenia przeciwhiperglykemicznego u chorych na wieloletnią cukrzycę typu 2, na-

Tabela 1. Strategia postępowania w cukrzycowej chorobie nerek według Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) [7]

1. Modyfikacja stylu życia

- zaprzestanie palenia tytoniu
- redukcja masy ciała (cel: BMI 18,5–24,9 kg/m²)
- zwiększenie aktywności fizycznej (najbardziej odpowiedni jest szybki 30-minutowy spacer 3–5 razy w tygodniu)
- ograniczenie spożycia białka w diecie (0,8–1,0 g/kg mc. u chorych w stadium I–II przewlekłej choroby nerek, $\leq 0,8$ g/kg mc. w stadium III–V przewlekłej choroby nerek oraz po wystąpieniu białkomoczu)
- zmniejszenie spożycia sodu w diecie ≤ 100 mmol/d. (2,4 g Na lub 6 g NaCl)
- ograniczenie spożycia alkoholu (≤ 20 g/d. u kobiet i ≤ 30 g/d. u mężczyzn)

2. Kontrola glikemii (cel ogólny: $HbA_{1c} \leq 7\%$; $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ u chorych na cukrzycę typu 1 i krótkotrwałą cukrzycę typu 2;

$HbA_{1c} \leq 8\%$ u chorych > 70 . rż., z cukrzycą > 20 lat i istotnymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi (przebyty zawał i/lub udar)

- #### 3. Normalizacja ciśnienia tętniczego (cel ogólny: $< 140/90$ mm Hg, $< 125/75$ mm Hg w przypadku dobowej utraty białka z moczem > 1 g, $< 130/80$ mm Hg u chorych z nowo rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym i bez powikłań narządowych nadciśnienia)
- #### 4. Kontrola parametrów lipidowych (cel: LDL < 100 mg/dl, < 70 mg/dl przy współistnieniu chorób układu sercowo-naczyniowego)
- #### 5. Terapia przeciwplatekowa (75–150 mg kwasu acetylosalicylowego/d. u chorych > 40 . rż. obciążonych zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym)

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; LDL (*low density lipoprotein*) — lipoproteiny o niskiej gęstości

Tabela 2. Zmiany towarzyszące pogorszeniu czynności wydalniczej nerek wpływające na gospodarkę węglowodanową [14]

1. Pogorszenie insulinowrażliwości prawdopodobnie wskutek zmniejszenia receptorów insulinowych
— zwykle w IV stadium przewlekłej choroby nerek
2. Hiperinsulinizm wynikający między innymi z niepełnej konwersji obwodowej proinsuliny do insuliny i peptydu C
3. Zmniejszenie klirensu insuliny o 30–40%
4. Zmniejszenie syntezy glukozy w procesie glukoneogenezy nerkowej
5. Większe ryzyko kwasicy metabolicznej
6. Wydłużenie czasu trwania nerkowej degradacji insuliny (wydłużenie okresu półtrwania insuliny)

Tabela 3. Klasyfikacja przewlekłej choroby nerek według *National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF KDOQI)

Stadium	Opis	GFR [ml/min/1,73 m ²]
I	Uszkodzenie nerek z prawidłowym lub podwyższonym GFR	≥ 90
II	Uszkodzenie nerek z niewielkim zmniejszeniem GFR	60–89
III	Umiarkowane zmniejszenie GFR	30–59
IV	Ciężkie zmniejszenie GFR	15–29
V	Schyłkowa niewydolność nerek	< 15

GFR (*glomerular filtration rate*) — wskaźnik filtracji kłębuszkowej

silenie albuminurii oraz progresja z normo- do mikro- lub makroalbuminurii były rzadsze w grupie, w której uzyskano obniżenie HbA_{1c} do wartości 6,9%, w porównaniu z grupą leczoną mniej intensywnie (HbA_{1c} 8,4%) [11].

W ostatnich latach podkreśla się rolę indywidualizacji terapii przeciwcukrzycowej na każdym etapie leczenia chorych. Poza wiekiem, czasem trwania cukrzycy czy przewidywaną krzywą przeżycia chorego istotne znaczenie ma obecność współistniejących schorzeń, a zwłaszcza stopień zaawansowania późnych powikłań cukrzycowych. Ponadto przy wyborze leku przeciwhiperglykemicznego należy uwzględnić: działania niepożądane, ryzyko hipoglikemii, tolerancję, łatwość stosowania, dodatkowe efekty działania poza wpływem na gospodarkę węglowodanową, ocenę przestrzegania zaleceń lekarskich i koszty terapii. O ile jednak przeciwhiperglykemiczne leczenie pacjentów, u których nie doszło jeszcze do rozwoju późnych powikłań, nie wiąże się z większymi problemami, to znaczna progresja istniejących powikłań, zwłaszcza nerkowych, podaje w wątpliwość bezpieczeństwo stosowania innych leków niż insulina. Wynika to ze zmian towarzyszących uszkodzeniu nerek, jak nasilenie insulinooporności, zmniejszenie klirensu insuliny, upośledzenie nerkowej glukoneogenezy i wiele innych (tab. 2) [12, 13]. W początkowym okresie przewlekłej niewydolności nerek dominującym zaburzeniem jest upośledzenie nerkowej eliminacji insuliny, stąd — ze względu na podwyższone ryzyko

hipoglikemii — konieczne są odpowiedni wybór preparatu przeciwhiperglykemicznego, skrupulatne dopasowywanie dawek leku oraz wnikliwe monitorowanie efektów leczenia. Z kolei u chorych z bardziej zaawansowaną niewydolnością nerek przeważają mechanizmy patogenetyczne, które prowadzą do nasilenia hiperglykemii; zasadne więc na tym etapie leczenia może być wprowadzanie i stosowanie w większości przypadków preparatów insuliny [14].

Jednymi z pierwszych wprowadzonych na rynek leków były **pochodne sulfonilomocznika (SU)**, które ze względu na budowę rodnikową podzielono na dwie generacje. Do I generacji należą: tolbutamid, chlorpropamid, acetoheksamid i tolazamid, spośród których jedynie tolbutamid jest lekiem zarejestrowanym i stosowanym w Polsce. Wśród SU należących do II generacji wymienia się: glibenklamid, glipezzyd, gliklazyd, glikwidon i glimepiryd [15]. Miejscami przemiany tej grupy leków są wątroba i nerki, co znacznie ogranicza ich stosowanie u chorych z afektem nerkowym. Dodatkowo zmniejszenie klirensu kreatyniny do 50–60 ml/min wywołuje trudną do przewidzenia kumulację leku w organizmie, zwiększając tym samym ryzyko ciężkiej neuroglikopenii [14]. Największe ryzyko wystąpienia hipoglikemii obserwowano po zastosowaniu: tolazamidu, acetoheksamidu, chlorpropamidu i glibenklamidu. Leki należące do I generacji SU mogą być stosowane jedynie u chorych w I i II stadium przewlekłej choroby nerek (tab. 3) [16]. Z kolei spośród

pochodnych SU II generacji preferowane jest stosowanie glipizydu i gliklazydu, ze względu na brak ich aktywnych metabolitów, które mogą nasilać ryzyko hipoglikemii [17]. Ten pierwszy może być stosowany nawet w stadium III i IV przewlekłej choroby nerek [18]. Wyjątkiem spośród tej grupy leków jest glikwidon, który jako jedyny, wydalany wraz z metabolitami niemal całkowicie z żółcią i kałem, jest uważany za lek z wyboru u chorych w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek.

Drugą podobnie działającą grupą leków przeciwcukrzycowych są **glinidy**, charakteryzujące się co prawda szybkim i krótkotrwałym czasem działania, ale stosunkowo niewielkim efektem przeciwhiper-glikemicznym. Spośród dostępnych preparatów jedynie repaglinid jest w niewielkim stopniu eliminowany przez nerki, stanowiąc lek z wyboru w tej klasie preparatów u chorych z afektem nerkowym. Jednak dane w piśmiennictwie dotyczące możliwości terapii repaglinidem w tej grupie chorych nie są zgodne. Co więcej, badania oceniające zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo terapii repaglinidem u chorych z cukrzycową chorobą nerek były krótkotrwałe [19]. Producenci leku dopuszczają stosowanie go u chorych z klirensiem kreatyniny 20–40 ml/min, ale w dawce zredukowanej do 0,5 mg/d., z koniecznością ścisłego monitorowania leczenia. Chociaż nie przeprowadzono badań oceniających bezpieczeństwo jego stosowania u chorych dializowanych i z klirensiem kreatyniny < 20 ml/min, stanowisko *National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF KDOQI) dopuszcza jego stosowanie bez zmian dawkowania, nawet u pacjentów dializowanych [17].

Uwzględniając mechanizm i miejsce działania **inhibitorów alfa-glukozydazy**, wydaje się, że stanowią one bezpieczną opcję terapeutyczną w zaawansowanych postaciach cukrzycowej choroby nerek, choć również i w tym przypadku nie przeprowadzono długoterminowych badań u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Z tego też powodu zarówno NKF KDOQI, jak i producent dostępnej na polskim rynku akarbozy nie zalecają jej stosowania u pacjentów ze stężeniem kreatyniny > 2 mg/dl.

Leczenie **metforminą**, będącą obecnie lekiem I rzutu w terapii cukrzycy typu 2, wiąże się z ryzykiem wystąpienia kwasicy mleczanowej, zwłaszcza u chorych z niewydolnością nerek, u których zaburzenia regulacji gospodarki kwasowo-zasadowej są składową naturalnego przebiegu choroby. Z tego też powodu stosowanie pochodnych biguanidu jest przeciwwskazane u mężczyzn ze stężeniem kreaty-

niny > 1,5 mg/dl, a u kobiet — > 1,4 mg/dl [17, 20]. Jednak na podstawie ostatnich obserwacji zaszeregowano zmianę dotychczasowych przeciwwskazań, zwracając uwagę na celowość oceny GFR, a nie stężenia kreatyniny przed rozpoczęciem terapii metforminą [21]. Chociaż w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) ograniczono stosowanie metforminy do GFR < 60 ml/min/1,73 m², coraz więcej danych wskazuje na bezpieczeństwo jej stosowania już powyżej wartości 45 ml/min/1,73 m² [16].

W krótkoterminowych i niewielkich badaniach klinicznych z zastosowaniem **tiazolidinedionów** obserwowano redukcję albuminurii, sugerując renoprotekcyjne właściwości tej klasy leków. Brakuje bezpośrednich dowodów wskazujących na związek między stosowaniem glitazonów a możliwością prewencji cukrzycowej choroby nerek [22, 23]. Obaj przedstawiciele tej grupy — pioglitazon i rosiglitazon — nie wymagają redukcji dawki u chorych z niewydolnością nerek i mogą być stosowani także u pacjentów dializowanych [17, 24]. Należy jednak podkreślić, że najczęstszym działaniem niepożądanym obserwowanym podczas leczenia jest retencja płynów, która może wywoływać zaostrzenie niewydolności serca, często współistniejącej z niewydolnością nerek.

Nową grupą leków przeciwcukrzycowych wpływających na poprawę tak zwanego efektu inkretynowego są **inhibitory dipeptydylopeptydazy 4** (DPP 4, *inhibitors of dipeptidyl peptidase 4*) oraz **analogi glukagonopodobnego peptydu 1** (GLP-1, *glucagon like peptide-1*). Według aktualnych zaleceń PTD obie grupy leków — ze względu na profil działania, skuteczność przeciwhiper-glikemiczną oraz bezpieczeństwo terapii — stanowią alternatywę dla metforminy i SU już w początkowym etapie leczenia cukrzycy. Przedstawiciel inhibitorów DPP-4, linagliptyna, został zarejestrowany zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z metforminą i SU. Spośród leków należących do pierwszej klasy jedynie zarejestrowana niedawno linagliptyna może być stosowana we wszystkich stadiach przewlekłej choroby nerek, bez konieczności dostosowywania dawki leku w trakcie terapii u chorych z pogarszającą się czynnością tych narządów. W przeciwieństwie do pozostałych inhibitorów DPP-4, linagliptyna jest niemal całkowicie wydalana z żółcią, a jedynie 5% podlega eliminacji nerkowej [25]. Dzięki temu nie zachodzi potrzeba monitorowania funkcji nerek zarówno przed terapią linagliptyną, jak i w jej czasie. Wszystkie pozostałe inhibitory DPP-4 — saksaglip-

Tabela 4. Stosowanie inhibitorów DPP-4 w leczeniu przewlekłej choroby nerek [26]

	Linagliptyna	Sitagliptyna	Saksagliptyna	Wildagliptyna	Alogliptyna
Klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min	Bez zmian dawkowania	Bez zmian dawkowania	Bez zmian dawkowania	Bez zmian dawkowania	Bez zmian dawkowania
Klirens kreatyniny 30–50 ml/min	Bez zmian dawkowania	Niezalecana	1/2 dawki	Niezalecana	1/2 dawki
Klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min	Bez zmian dawkowania	Niezalecana	Niezalecana	Niezalecana	1/4 dawki

tyna, sitagliptyna, wildagliptyna oraz alogliptyna — mogą być stosowane bez konieczności modyfikacji dawek jedynie u chorych z klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min (tab. 4) [26]. Klirens kreatyniny 30–50 ml/min pozwala na zastosowanie jedynie saksagliptyny i alogliptyny w dawce zredukowanej o połowę. Stosowanie wymienionych leków u chorych z klirens kreatyniny < 30 ml/min nie jest zalecane.

Z kolei terapia eksenatydem, agonistą GLP-1, jest możliwa bez konieczności modyfikacji dawki u chorych z klirens kreatyniny > 50 ml/min. Dalsze obniżanie filtracji kłębuszkowej nasila działania niepożądane terapii, dlatego w stadiach IV i V przewlekłej choroby nerek stosowanie eksenatydu nie jest zalecane [27]. Nie ma również wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania liraglutynu u chorych z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek, a według sugestii producenta można go stosować jedynie u pacjentów w początkowym stadium przewlekłej choroby nerek.

Podsumowując, rozwój mikroangiopatii w postaci cukrzycowej choroby nerek naraża chorego na ryzyko wystąpienia schyłkowej niewydolności

tych narządów i konieczności leczenia nerkozaścępczego. Normalizacja glikemii stanowi podstawę prewencji rozwoju i progresji powikłań mikronaczyniowych. U chorych na cukrzycę typu 2 w terapii przeciwhiperqlikemicznej stosuje się kilka grup leków (tab. 5). Niezwykle istotne jest określenie, które z nich mogą być bezpiecznie stosowane w przypadku rozwijającej się niewydolności nerek. Dostępne dane z piśmiennictwa oraz dokumenty rejestracyjne pozwalają na odpowiednią modyfikację terapii w miarę obniżania się filtracji kłębuszkowej. Niewątpliwie znaczenie w wyborze leczenia ma wczesna ocena czynników ryzyka cukrzycowej choroby nerek oraz bezpieczeństwo i wygoda terapii. Spośród leków nowej generacji zwraca uwagę inhibitor DPP-4, linagliptyna — lek całkowicie metabolizowany w wątrobie i zarejestrowany do stosowania w każdym stadium niewydolności nerek. Należy przyjąć, że stosowanie tego leku powinno stanowić postępowanie z wyboru u pacjentów, u których rozwija się cukrzycowa choroba nerek, zwłaszcza wówczas, gdy nie decydują się oni na insulinoterapię.

Tabela 5. Stosowanie doustnych leków przeciwcukrzycowych w przewlekłej chorobie nerek

Lek	Dane producenta	Stanowisko NKF KDOQI	Dane z piśmiennictwa
Pochodne sulfonylomocznika I generacji	Nie stosować w przewlekłej niewydolności nerek	Unikać dla GFR < 60 ml/min	
Pochodne sulfonylomocznika II generacji	Glipizyd, gliklazyd, glimepiryd — stosować u chorych z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek	Glipizyd, gliklazyd — bez zmian dawkowania dla GFR > 15 ml/min i w trakcie dializoterapii Glimepiryd — dla GFR > 15 ml/min w dawce 1 mg/d., unikać w trakcie dializoterapii	Glikwidon — lek z wyboru w stadium IV i V przewlekłej choroby nerek
Metformina	Nie stosować przy kreatyninie $> 1,5$ mg/dl u mężczyzn i $> 1,4$ mg/dl u kobiet	Unikać przy kreatyninie $> 1,5$ mg/dl u mężczyzn i $> 1,4$ mg/dl u kobiet i w trakcie dializoterapii	Bezpieczna dla GFR > 45 ml/min
Akarboza	Nie stosować, gdy klirens kreatyniny < 25 ml/min	Przy kreatyninie > 2 mg/dl (ostrożnie)	Brak danych z badań długoterminowych

Tabela 5. cd.

Lek	Dane producenta	Stanowisko NKF KDOQI	Dane z piśmiennictwa
Repaglinid	Stosować ostrożnie u chorych z zaburzeniami czynności nerek, ze względu na zmniejszony klirens leku i ryzyko hipoglikemii	Bez zmian dawkowania dla GFR > 15 ml/min i w trakcie dializoterapii	Brak danych z badań długoterminowych
Linagliptyna	Wszystkie stadia przewlekłej choroby nerek bez zmian dawkowania	Brak informacji	Wszystkie stadia przewlekłej choroby nerek bez zmian dawkowania
Sitagliptyna	Bez zmian dawkowania dla GFR ≥ 50 ml/min; niezalecana u chorych z umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek	50% redukcja dawki przy GFR 30–50 ml/min; 75% redukcja dawki przy GFR < 30 ml/min lub dializie	Stosowana dla GFR < 30 ml/min w dawce 25 mg/d.
Wildagliptyna	Jak wyżej	Brak informacji	Brak danych z badań długoterminowych
Saksagliptyna	Bez zmian dawkowania u chorych z łagodnym upośledzeniem czynności nerek Przewlekła choroba nerek Dawka 2,5 mg/d. u chorych z umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek (ostrożnie) Niezalecana u chorych dializowanych	Brak informacji	Stosowana u chorych dializowanych i dla GFR < 50 ml/min w dawce 2,5 mg/d.
Rozyglitazon	Bez zmian dawkowania u chorych z łagodnym i umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek U chorych z GFR < 30 ml/min stosować ostrożnie	Bez zmian dawkowania dla GFR > 15 ml/min i w trakcie dializoterapii	Ograniczone dane u chorych z GFR < 30 ml/min
Eksenatyd	Bez zmian dawkowania u chorych z łagodnym upośledzeniem czynności nerek (GFR 50–80 ml/min) U chorych z GFR 30–50 ml/min stosować ostrożnie U chorych z GFR < 30 ml/min niezalecany	Jak wyżej	Niezalecany dla GFR < 30 ml/min
Liraglutyd	Bez zmian dawkowania u chorych z łagodnym upośledzeniem czynności nerek (GFR 60–90 ml/min) U chorych z GFR < 60 ml/min niezalecany (brak lub ograniczone dane)	Brak informacji	Dane niewystarczające

GFR (*glomerular filtration rate*) — wskaźnik filtracji kłębuszkowej

PIŚMIENNICTWO

- Koro C.E., Lee B.H., Bowlin S.J. Antidiabetic medication use and prevalence of chronic kidney disease among patients with type 2 diabetes mellitus in the United States. *Clin. Ther.* 2009; 31: 2608–2617.
- Plantinga L.C., Crews D.C., Coresh J. i wsp. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5: 673–682.
- Alan S.G., Glenn M.C., Dongjie F. Chronic kidney disease and the risk of health, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1296–1305.
- Gerstein H.C., Mann J.F.E., Yi.Q. i wsp. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421–426.
- Dronavalli S., Duka I., Bakris G.L. The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2008; 4: 444–452.
- Balakumar P., Arora M.K., Reddy J. i wsp. Pathophysiology of diabetic nephropathy: involvement of multifaceted signaling mechanism. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2009; 54: 129–138.
- Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2011. *Diabet. Dośw. Klin.* 2011; 11 (supl. A).
- Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. i wsp. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1577–1589.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. 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: 977–986.
- The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2560–2572.

11. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. i wsp. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 129–139.
12. Moen M.F., Zhan M., Hsu V.D. i wsp. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *CJASN* 2009; 4: 1121–1127.
13. Snyder R.W., Berns J.S. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin. Dial.* 2004; 17: 365–370.
14. Sieradzki J. Cukrzyca. Tom 2. Wydanie II. Via Medica, Gdańsk 2006.
15. Sieradzki J. Cukrzyca. Tom 1. Wydanie I. Via Medica, Gdańsk 2006.
16. Bakris GL. Recognition, pathogenesis, and treatment of different stages of nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin. Proc.* 2011; 86: 444–456.
17. National Kidney Foundation KDOQI. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 49: S1–S18.
18. Harrower A.D. Pharmacokinetics of oral antihyperglycaemic agents in patients with renal insufficiency. *Clin. Pharmacokinet.* 1996; 31: 111–119.
19. Hasslacher C. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care* 2003; 26: 886–889.
20. Bailey C.J., Turner R.C. Metformin. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 574–579.
21. Vasisht K.P., Chen S.C., Peng Y., Bakris G.L. Limitations of metformin use in patients with kidney disease: are they warranted? *Diab. Obes. Metab.* 2010; 12: 1079–1083.
22. Sarafidis P.A., Bakris G.L. Protection of the kidney by thiazolidinediones: an assessment from bench to bedside. *Kidney Int.* 2006; 70: 1223–1233.
23. Nakamura T., Ushiyama C., Osada S., Hara M., Shimada N., Koide H. Pioglitazone reduces urinary podocyte excretion in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. *Metabolism* 2001; 50: 1193–1196.
24. Cavanaugh K.L. Diabetes management issues for patients with chronic kidney disease. *Clinical Diabetes* 2007; 25: 390–397.
25. Blech S., Ludwig-Schwellinger E., Gräfe-Mody E.U. i wsp. The metabolism and disposition of the oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, linagliptin, in humans. *Drug Metab. Dispos.* 2010; 38: 667–678.
26. Deacon C.F. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13: 7–18.
27. Linnebjerg H., Kothare P.A., Park S. i wsp. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of exenatide. *Br. J. Clin. Pharm.* 2007; 64: 317–327.