

# KONTROLA GLIKEMIJE KOD OBOLJELIH OD ŠEĆERNE BOLESTI S OŠTEĆENJEM BUBREGA - KAKO ODABRATI LIJEK?

MAJA BARETIĆ i VALERIJA BRALIĆ LANG<sup>1</sup>

*Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Klinika za unutrašnje bolesti, Zavod za endokrinologiju i KBC Zagreb i <sup>1</sup>Specijalistička ordinacija obiteljske medicine dr. sc. Valerija Bralić Lang, Zagreb, Hrvatska*

Liječenje hiperglikemije kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću je kompleksno, a ciljevi i načini postizanja glikemijske kontrole nisu jasno definirani. Iako je agresivno sniženje hiperglikemije korisno u ranim stadijima dijabetičke nefropatije, podatci o jasnoj koristi ovakvog liječenja u uznapredovaloj bubrežnoj bolesti nedostaju. Poseban izazov u liječenju ovih bolesnika su zahtjevne i učestale kontrole koje su neophodne kod ovih bolesnika, ali i kompleksnost dostupnih metoda liječenja. U ovom osvrtu učinjen je pregled svih trenutno dostupnih hipoglikemijskih lijekova, opisan je njihov mehanizam djelovanja s osvrtom na indikacije i kontraindikacije s obzirom na stadij bubrežnog oštećenja. Cilj rada je pomoći liječniku obiteljske medicine u donošenju ispravne terapijske odluke sukladno postavljenom glikemijskom cilju i stanju bubrežne funkcije.

*Ključne riječi:* šećerna bolest, kontrola glikemije, bubrežno oštećenje, hipoglikemijski lijekovi

*Adresa za dopisivanje:* Dr. sc. Maja Baretić, prim., dr. med.  
Zavod za endokrinologiju  
Klinika za unutrašnje bolesti  
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu  
KBC Zagreb  
Kišpatićeva 12  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: maja.simek@zg.t-com.hr

## UVOD

Kronične komplikacije dijabetesa se dijele na mikrovaskularne koje uključuju oštećenja glomerula, retine i perifernih živca te makrovaskularne koje uključuju oštećenja organa čije aterosklerotski promijenjene arterije dovode do ishemije (srca, mozga i donjih ekstremiteta). Postoji niz teorija nastanka kroničnih komplikacija koje se opisuju različitim patofiziološkim mehanizmima. Godine 2004. Michael Brownlee dao je tzv. jedinstvenu teoriju u kojoj se povezuje više mehanizama koji mogu objasniti nastanak i mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija. Osnova mikrovaskularnih komplikacija je pojačana produkcija reaktivnih metabolita kisika uzrokovana hiperglikemijom. Prema navedenom povećana produkcija superoksida mitohondrijskim elektronskim transportom što je zajednički nazivnik koji ujedinjuje i heksozaminski put, i pojačanu aktivnost protein kinaze C i poliolski put te pojačanu sintezu krajnjih produkata

neenzimskih glikacija (1). Kronično bubrežno oštećenje, kao česta mikrovaskularna komplikacija, sa svojim mutilirajućim završnim stupnjevima sve više zauzima vodeća mjesta na nefrološkim odjelima. Kod 45 % bolesnika liječenih hemodijalizom dijabetes je prvi uzrok bubrežnog zatajenja (2). Povezanost mikrovaskularnih komplikacija s kroničnom hiperglikemijom je davno potvrđena velikim studijama kao što je UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*). UKPDS je pokazala proporcionalno smanjenje razvoja mikrovaskularnih komplikacija sa smanjenjem vrijednosti HbA1c (3). Rezultati navedene studije su baza današnjih saznanja, oni su pridonijeli definiranju strožih terapijskih ciljeva regulacije glikemije te činjenici da danas sve veći broj dijabetičara ipak doživi neki od oblika kroničnih komplikacija, tako i bubrežno zatajenje.

Terapijski se bubrežna bolest može usporiti (kao i kod svih ostalih komplikacija) striktnom kontrolom glikemije, regulacijom hipertenzije i dislipidemije,

modifikacijom prehrane te izborom odgovarajućih antihipertenziva. Bolesnika sa kroničnim bubrežnim zatajenjem treba adekvatno liječiti imajući na umu dugoročnu korist terapije, no i veći rizik od pojave komplikacija same terapije (najčešće hipoglikemije). Ne smije se zaboraviti da bubreg nije samo mjesto ekskrecije antidijabetika. On je također mjesto izlučivanja endogenog inzulina; bubreg sudjeluje s oko 30 % ukupne glukoneogeneze organizma. Bolesnici s kroničnom bubrežnom bolešću su često pothranjeni. Radi svega navedenog hipoglikemija se može javiti kod bolesnika s bubrežnim zatajenjem čak i kada su liječeni lijekovima koji zaobilaze bubreg pri razgradnji i izlučivanju. Osobe s bubrežnim zatajenjem u pravilu imaju razvijene ostale druge komplikacije dijabetesa, imaju više komorbiditeta, polipragmaziju, anemiju, elektrolitske poremećaje, vulnerabilni su pa zahtijevaju u propisivanju antidijabetika posebnu pažnju i praćenje. Cilj ovoga rada je pomoći liječniku obiteljske medicine u donošenju ispravne terapijske odluke sukladno postavljenom glikemijskom cilju i stanju bubrežne funkcije.

## RASPRAVA

### *Metformin*

Učinak metformina je posljedica povećanja osjetljivosti jetre na inzulini, veće utilizacije glukoze u perifernim tkivima, manje intestinalne apsorpcije glukoze te supresije jetrene glukoneogeneze. Uz dijetu i tjelovježbu, metformin je lijek prvog izbora za liječenje šećerne bolesti tipa 2, razumije se, ako ne postoje kontraindikacije. Najozbiljnija, ali vrlo rijetka nuspojava povezana s liječenjem metforminom svakako je laktična acidoza koja se u principu povezuje s pojavom bubrežnog zatajenja što nameće oprez pri prepisivanju (4). Međutim, liječenje metforminom ne treba neminovno prekinuti u svim stupnjevima bubrežnog zatajenja, uz adekvatnu redukciju doze i redovito praćenje bubrežne funkcije izračunom eGFR (*Estimated Glomerular Filtration Rate*). eGFR dijeli bubrežnu insuficijenciju u 5 stupnjeva. Prema stupnjevima bubrežnog zatajenja modificira se doza, tj. izostavlja metformin (5). Drugi stupanj renalne insuficijencije (eGFR 60-90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ne iziskuje prilagodbu doze metformina, no obvezno je godišnje praćenje renalne funkcije. Stupanj IIIa renalne insuficijencije (GFR 45-60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) dopušta nastavak dosadašnje doze metformina, uz obavezno praćenje renalne funkcije svakih 3-6 mjeseci. U slučaju kada postoji IIIb stupanj renalne insuficijencije (eGFR 30-45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) u osoba koje su već liječene metforminom potrebna je redukcija doze za 50 % te kontrola renalne funkcije svaka 3 mjeseca. Ako bi eGFR bio manji od 45 mL/

min/1.73 m<sup>2</sup> nije uputno započinjati liječenje metforminom. U IV. stupnju renalne insuficijencije (eGFR manji od 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) preporučuje se obustaviti liječenje metforminom.

### *Tiazolidindioni – pioglitazon*

Tiazolidindioni su skupina lijekova koji djeluju također na smanjivanje inzulinske rezistencije. Djeluju intracelularno, tj. vežu se na tzv. PPAR $\gamma$  receptore (peroksisom proliferator aktivirani receptor) koji se nalazi u jezgri stanice. Vežući se na njih dolazi do promjene transkripcijskog procesa, masne stanice se jače diferenciraju i skladište masti, a smanjuje se glukoneogeneza u jetri. Dolazi do pada inzulinske rezistencije u perifernim tkivima (jetri, masnom tkivu i skeletnim mišićima). Iako se tiazolidindioni mogu primijeniti u svim stupnjevima bubrežnog zatajenja potreban je oprez zbog učinka retencije tekućine i mogućeg razvoja srčanog popuštanja (6). Jedini predstavnik navedene skupine koji se koristi kod nas jest pioglitazon, koji se uzima peroralno jednom/dan. Edem je prijavljen kao nuspojava u 6-9 % bolesnika liječenih pioglitazonom tijekom godine dana. Edemi su bili općenito blagi i obično nisu zahtijevali prekid liječenja. Pioglitazon je kontraindiciran u kardiopata i srčanog zatajenja. Zbog navoda opservacijskih studija kontraindiciran je kod bolesnika s postojećim karcinomom mokraćnog mjehura ili karcinomom mokraćnog mjehura u anamnezi, te makrohaturijom nepoznatog uzroka (7). Pioglitazon se ne kombinira s inhibitorima SGLT2.

### *Inzulinski sekretagozi*

Inzulinski sekretagozi se vežu na ATP osjetljive kalijeve kanale i stimuliraju ostatnu funkciju  $\beta$ -stanica. Dijele se na preparate sulfonilureje i glinide. Preparati sulfonilureje se dijele na nekoliko generacija. U prvoj generaciji koja je već davno napuštena nalaze se kloropropramid, tolazomid i tolbutramid. Ti su lijekovi bili poznati po dugotrajnim hipoglikemijama i interakciji s drugim lijekovima. Danas se koriste preparati sulfonilureje druge generacije koji djeluju brže, no kraće, pa ih je ovisno prema profilu glikemije nekada potrebno koristiti više puta na dan. Nama su dostupni glimepirid, glibenklamid, gliklazid u obliku kraćeg i duljeg djelovanja te glikvidon. Preparati sulfonilureje se razlikuju i po načinu ekskrecije, vezivanjem u proteine i vezivanjem na  $\beta$ -staniću. O svemu navedenom ovisi i njihova primjena u bubrežnom zatajenju. Jedna od najtežih komplikacija liječenja sulfonilurejama su hipoglikemije. Budući da navedeni lijekovi ne imitiraju prvu fazu lučenja inzulina koja je oštećena u tipu 2 dijabetesa nego djeluju na trajno lučenje, dolazi do hiperstimulacije inzulina i u situacijama kada je osoba natašte (8). Najčešći uzrok hipoglikemije uz preskakanje obroka je razvoj bubrežne insuficijencije. Kako

se pripravci sulfonilureje dijelom izlučuju bubrežima, potreban je oprez u osoba s oštećenjem bubrežne funkcije jer su hipoglikemije zbog uzimanja derivata sulfonilureje kod njih puno češće i mogu trajati dulje (9). Gliklazid se izdvaja svojim pozitivnim svojstvima i selektivnošću za receptore na  $\beta$ -stani, metabolizira se u jetri i snažno vezuje za bjelančevine plazme. U bolesnika s blagom do umjerenom insuficijencijom bubrega doziranje može biti isto kao kod bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, no uz praćenje. Farmakokinetika gliklazida se mijenja u onih teškim bubrežnim zatajenjem. U njih hipoglikemije mogu biti protrahirane te je potreban oprez (10). Glimepirid se u manjoj mjeri veže za bjelančevine plazme kod osoba s renalnom insuficijencijom, te se može ordinirati do eGFR 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (11). Glibenklamid se gotovo 100 % metabolizira u jetri u dva metabolita koji imaju slabi hipoglikemički učinak. U metaboliziranom se obliku se izlučuje jetrom i bubrežima, a osnovni supstrat se bubrežima izlučuje minimalno. Glikvidon se uglavnom metabolizira putem jetre te se izlučuje putem bilijarnog sistema i nema interakcija s funkcijom bubrega (samo oko 5 % glikvidona se izlučuje putem bubrega), te je prikladan za primjenu u osoba s oštećenjem bubrežne funkcije (12). U pravilu su hipoglikemije koje se javljaju nakon terapije sulfonilurejom indikacija za bolničko liječenje. Glinidi su preparati koji slično kao i sulfonilureje djeluju na  $\beta$ -stanica, no vežu se na drugo vezno mjesto i s drugačijim afinitetom. Međutim, njihovo djelovanje je kraće i imitira postprandijско lučenje inzulina. Budući da su bolje sinkronizirani sa skokom glikemije nakon jela, a djelovanje im je kraće rjeđe su hipoglikemije, naročito one produljene. Daju se kratko prije obroka. Nama je dostupan repaglinid koji se izlučuje jetrom i može se primijeniti u renalnoj insuficijenciji.

### **SGLT-2 inhibitori**

SGLT-2 inhibitori su lijekovi koji selektivno inhibiraju suprijenosnik natrija i glukoze 2 (*sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT-2) lociran na četkastoj granici tubularnih stanica bubrega. SGLT-2 receptori su zaslužni za više od 90 % reapsorpcije glukoze aktivnim transportom u proksimalnom zakrivljenom kanaliću, a kada dođe do njihove smanjuje se reapsorpcija filtrirane glukoze te dolazi do smanjenja bubrežnog praga za glukozu. Navedeno rezultira povećanom osmotskom diurezom, povećanom ekskrecijom glukoze urinom i smanjenjem glukoze u plazmi (13). Povećano izlučivanje glukoze urinom (oko 70 g/dan) smanjuje glikemiju te dovodi i do gubitka energije (oko 280 Kcal/dan). Uz SGLT2 inhibitore primijećena su reverzibilna povišenja kreatinina u serumu (14). Nama su dostupni dapagliflozin i empagliflozin. SGLT-2 inhibitori se uzimaju peroralno, jednom dnevno. Kod bolesnika s eGFR manjom od 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> se ne

preporučuju jer tada nemaju hipoglikemijski učinak. Najčešće nuspojave vezane za ovu skupinu lijekova su genitalna kandidijaza, balanitis te infekcija mokraćnog sustava. U osoba koje već imaju bubrežno zatajenje nova infekcija ga može pogoršati te je potreban oprez. Diuretski učinak, također povoljno djeluje na sniženje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka, ali može izazvati i nuspojave povezane s deplecijom volumena (hipotenzija). U onih koji već koriste diuretike potrebno prilagoditi dozu lijeka (15,16).

### **Terapija temeljena na inkretinskom učinku**

GLP-1 (glukagonu sličan peptid-1) je peptidni hormon koji se luči iz stanica crijeva nakon obroka. Glukoza djeluje na  $\beta$ -stanicu tako da se veže za tip II glukoznih transportnih receptora (GLUT 2), dolazi do naglog porast intracelularnog kalcija koji utječe na otpuštanje uskladištenog inzulina. Inkretini imaju slično djelovanje na  $\beta$ -stanicu kao i glukoza, djeluju s njom sinergistički te nemaju učinak u rangu hipoglikemije. U osoba s dijabetesom tipa 2 je primijećena oslabljena sekrecija GLP-1, no zbog njegove brze degradacije u plazmi praktično ga je nemoguće primijeniti pa su se razvili lijekovi koji mogu djelovati u smislu amplifikacije njegovog djelovanja. Postoje dva načina kako se to može postići. Jedan je sinteza analoga inkretinskih receptora koji mogu oponašati djelovanje GLP-1 (GLP-1 receptor analozi), no manje su podložni razgradnji enzimom dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4). Drugi način jest sinteza lijeka koji inhibira DPP-4 čime se povećava endogena koncentracija GLP-1 (ti se lijekovi nazivaju inhibitori DPP 4).

Analozi GLP-1 receptora su skupina lijekova slična samom GLP-1 koji su modificirani na taj način da djeluju na receptor, ali se zadržavaju dulje u cirkulaciji. Primjenjuju se supkutano jedan ili više puta/dan, tj. jedanput/tjedan. Postojeći analozi na našem tržištu su eksenatide, eksenatide LAR i liraglutide. U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR 30-50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), doza eksenatida se prilagođava, dok je u onih s teškim bubrežnim zatajenjem (eGFR manji od 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) eksenatid kontraindiciran, a ne mogu se koristiti ni liksisenatid i eksenatid kada je klirens kreatinina manji od 30 mL/min. Za liraglutid nema podataka kod eGFR <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Inhibitori DPP4 se primjenjuju peroralno u jednoj ili dvije dnevne doze. Na našem tržištu se nalaze alogliptin, linagliptin, sitagliptin, saksagliptin i vildagliptin. U svih pripadnika ove skupine lijekova potrebna je prilagodba doze kod oštećenja bubrežne funkcije. Iznimka je linagliptin što ga izdvaja iz skupine i čini čestim izborom u bolesnika s bubrežnim zatajenjem. Njega nije potrebno prilagođavati bubrežnom zatajenju. U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (eGFR 30-50

mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) preporučuje se prepoloviti doze alogliptina, saksagliptina i sitagliptina, a u onih s teškim oštećenjem bubrega (eGFR manji do 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ili završnim stadijem bolesti bubrega koji zahtijevaju dijalizu potrebno je primijeniti jednu četvrtinu preporučene doze alogliptina i sitagliptina. Saksagliptin se ne preporučuje u bolesnika u završnom stadiju bolesti bubrega kojima je potrebna hemodijaliza. Preporučena doza vildagliptina u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega ili u završnoj fazi bubrežne bolesti je polovina doze jednom/dan (inače se primjenjuje dva puta/dan). Sve navedene manje doze nisu prisutne na našem tržištu što onemogućuje primjenu svih supstancija u bubrežnom zatajenju.

### **Inhibitori glukozidaze - akarboza**

Radi se o lijekovima koji onemogućuju apsorpciju glukoze u crijevima. U tankom crijevu škrob se razgrađuje uz pomoć amilaze u oligosaharide, a oligosaharidi enzimima koji su vezani uz membranu i nazivaju se glukozidaze, u glukozu. Inhibitori  $\alpha$ -glukozidaze zaustavljaju proces digestije na razini oligosaharida u crijevima, tj. produljuju apsorpciju sve do ileuma. Na našem tržištu je dostupna akarboza. Kontraindicirana je u bolesnika s teškim zatajenjem bubrega (eGFR manji do 30 mL/min/1,73) (17). Kako akarboza nije potentan hipoglikemik, uzima se oralno tri puta na dan pred obrok i ima probavne nuspojave pa se ne koristi često.

### **Inzulinska terapija**

Svoj učinak u regulaciji metabolizma ugljikohidrata i masti inzulin ostvaruje aktivacijom specifičnih inzulinskih receptora, apsorpcijom glukoze iz krvotoka u mišićne i masne stanice te inhibicijom jetrene produkcije glukoze. Široku kliničku uporabu inzulina danas omogućuje njegova proizvodnja korištenjem metoda rekombinantne DNA tehnologije. Kratkodjelujući inzulin počinje djelovati nakon pola sata, a najjače mu je djelovanje od pet do osam sati. Ultrakratkodjelujući inzulinski analozi započinju naglo djelovati neposredno nakon primjene i mogu se koristiti prije obroka. Radi se o lispro, aspart inzulinu i glulizinu. Njihov učinak traje tri do pet sati. Srednjedugodjelujući pripravci, kao što je NPH (*Neutral protamin Hagedorn*) inzulin, počinju djelovati nakon sat i pol, a djelovanje traje od 12 h pa sve i do 24 h no kasnije je manje jačine. Analozi dugodjelujućeg inzulina djeluju produljeno s platoonom. Radi se o glarginu i detemiru uz novije inačice kao što su glargin 300 U/mL i glagin biosimilar te degludec. Pokrivaju bazalnu potrebu za inzulinom. Premiješani inzulinski analozi, kao i premiješani humani inzulini, sadrže u sebi dvije komponente: brzodjelujuću koja pokriva potrebu za inzulinom u vrijeme obroka te bazalnu koja pokriva potrebu za inzulinom između obroka.

Egzogeni inzulin se metabolizira bubregom. Kada postoji bubrežno zatajenje njegov je poluživot produljen zbog manje degradacije (18). Kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću smanjenjem brzine glomerularne filtracije treba prilagođavati doze inzulina. Kod eGFR od 10-50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> potrebno je smanjiti dozu inzulina za 25 %, a kod eGFR < 10 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> i do 50 % (19). U osoba koje se liječe hemodijalizom inzulinu se daje prednost pred oralnih hipoglikemicima, no često je potrebno mijenjati režim aplikacije inzulina ovisno o danu s dijalizom ili bez dijalize. Ne postoji jasan obrazac koji tip inzulina primijeniti u osoba s bubrežnim zatajenjem. Naravno, u tipu 1 dijabetesa nastavlja sa s više dnevnih injekcija inzulina koja uključuju bazalni srednjedugo/dugodjelujući inzulin te prandijalni kratko/ultrakratkodjelujući inzulin, no u tipu 2 moguće su sve kombinacije uključujući i kombinaciju s oralnim antidijabeticima ili neinzulinskom supkutanim terapijom dijabetesa.

### **Praktični pristup bolesniku sa šećernom bolešću i bubrežnim zatajenjem**

Napredovanjem bubrežne insuficijencije povećava se i rizik od hipoglikemija. Kako se bubrežna funkcija smanjuje, tako je izbor lijekova u tipu 2 šećerne bolesti manji, a cijevi kontrole manje striktni (20). Šećerna bolest tipa 2 je progresivna i zalihe gušterače se vremenom iscrpljuju pa je u pravilu potrebno povisiti dozu inicijalno uvedenog lijeka, a vrlo često uz prvi lijek dodati i još jedan ili više njih. Navedeno vrijedi i za bolesnike s bubrežnom insuficijencijom. Prvi izbor je i u njih metformin, no oprezno prateći bubrežnu funkciju. Alternativa jest pioglitazon koji također djeluje na inzulinsku rezistenciju, no kako izaziva retenciju tekućine za njega se u višim stupnjevima bubrežnog zatajenja teško odlučuje. Ako se želi djelovati na prandijalnu komponentu glikemije u terapiju je moguće uvesti sulfonilureju, glinide, inhibitore DPP4 ili inkretinske analoge. Pri izboru tipa sulfonilureje daje se prednost gliklazidu, a u završnim stupnjevima bubrežnog zatajenja zbog minimalne ekskrecije bubregom glikvidonu. Od DPP4 inhibitora izdvaja se linagliptin koji se ne izlučuje bubregom te me se ne treba prilagođavati dozu. U višim stupnjevima bubrežnog zatajenja GLP1 analozi se ne koriste. U tipu 2 šećerne bolesti s bubrežnom insuficijencijom dopuštene su sve inzulinske sheme. Vjerojatno je najjednostavnije započeti liječenje jednom dozom bazalnog inzulina te ga kombinirati s oralnim hipoglikemicima (ili neinzulinskom supkutanim terapijom) koji su u tom stupnju zatajenja dozvoljeni. Ako takva terapija nije dovoljna dodaje se i prandijalni inzulin. Bolesniku koji se liječi od tipa 1 šećerne bolesti potrebno je prilagođavati doze inzulina postojećem stanju, modificirati omjerene bazalnih i prandijalnih inzulina te educirati o potrebi učestalijih samokontrola.

## ZAKLJUČAK

Kod oboljelih od šećerne bolesti s oštećenjem bubrega ciljevi glikemije se postavljaju individualno, no u pravilu su manje striktni nego u onih osoba koje nemaju razvijene kronične komplikacije. Veći se naglasak stavlja na sigurnost terapije. U završnim stupnjevima bubrežnog zatajenja te u liječenih hemodijalizom vrijednost HbA1c ne korelira u potpunosti vrijednostima glikemije te se mora opreznije interpretirati (21).

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

1. Brownlee M. Banting Lecture 2004: The Pathobiology of Diabetic Complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54: 1615-25.

2. U.S. Renal Data System, USRDS 2006 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, Md., National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2006. Dostupno na mreži <http://www.usrds.org>. Pristupljeno stranici 1.9.2016.

3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-53.

4. Bodmer M, Meier C. Metformin, sulphonylureas and other antidiabetic drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care* 2008; 31: 2086-91.

5. Lipska LJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011; 34: 1431-7.

6. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2007; 298: 1180-8.

7. Balaji V, Seshiah V, Ashtalakshmi G, Ramanan SG, Janarthanakani M. A retrospective study on finding correlation of pioglitazone and incidences of bladder cancer in the Indian population. *Indian J Endocrinol Metab* 2014; 18: 425-7.

8. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A i sur. Estimating the effect

of sulphonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Diabetologia*. 2013; 56: 973-84.

9. Schopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ i sur. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulphonylureas: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30: 11-22.

10. Davis TME, Daly F, Walsh JP i sur. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of gliclazide in Caucasian and Australian Aborigines with type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 223-30.

11. Badian M, Korn A, Lehr KH, Malerczyk V, Waldhäusl W. Absolute bioavailability of glimepiride after oral administration. *Drug Metabol Drug Interact* 1994; 11: 331-9.

12. Malaisse WJ. Gliquidone contributes to improvement of type 2 diabetes mellitus management: a review of pharmacokinetic and clinical trial data. *Drugs R D* 2006; 7: 331-7.

13. Bloomgarden Z. Sodium glucose transporter 2 inhibition: a new approach to diabetes treatment. *J Diabetes*. 2013; 5: 225-7.

14. Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, Wright EM. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int* 2009; 75: 1272-7.

15. Oliva RV, Bakris GL. Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors. *J Am Soc Hypertens*. 2014; 8: 330-9.

16. St Hilare R, Costello H. Prescriber beware: report of adverse effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use in a patient with contraindication. *Am J Emerg Med* 2015; 33: 604.

17. Lebovitz HE. Alpha glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes. *Diabetes Rev* 1998; 6: 132-45.

18. Rabkin R, Ryan MP, Duckworth WC. The renal metabolism of insulin. *Diabetologia* 1984; 7: 351-7.

19. Shrishrimal K, Hart P, Michota F. Managing diabetes in hemodialysis patients: Observations and recommendations. *Cleve Clin J Med* 2009; 11: 649-55.

20. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med* 2011; 154: 554-5.

21. Joy MS, Cefalu WT, Hogan SL, Nachman PH. Long-term glycemic control measurements in diabetic patients receiving hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 297-307.

## SUMMARY

### GLYCEMIC CONTROL IN DIABETES MELLITUS PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE – HOW TO CHOOSE HYPOGLYCEMIC AGENT?

M. BARETIĆ and V. BRALIĆ LANG<sup>1</sup>

*University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb University Hospital Center, Clinical Department of Internal Medicine and <sup>1</sup>Valerija Bralic Lang Family Medicine Office, Zagreb, Croatia*

The management of hyperglycemia in patients with chronic kidney disease (CKD) is complex, and the goals and methods regarding glycemic control are not clearly defined. Although aggressive glycemic control seems to be advantageous in early diabetic nephropathy, outcome data supporting tight glycemic control in patients with advanced CKD are lacking. Challenges in the management of such patients include monitoring difficulties and the complexity of available treatments. In this article, we review the current treatment options for patients with diabetes and CKD discussing all hypoglycemic agents that currently are available, as well as insulin, along with their indications and contraindications. The aim is to provide useful information to family physicians when deciding on individualized glycemic goals and appropriate therapy for patients with early or end stages of CKD.

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