

Władysław Grzeszczak, Mirosław Śnit

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Czy u chorych na cukrzycę typu 2 z niewydolnością nerek leczonych hemodializami można w leczeniu przeciwwglikemicznym stosować blokery DPP-4?

Does in patients with type 2 diabetes and renal failure treated with dialysis can be used to treat blockers DPP-4?

STRESZCZENIE

Cukrzyca to plaga początku XXI wieku. Prowadzi do rozwoju późnych powikłań naczyniowych, pogorszenia jakości życia i skrócenia oczekiwanej krzywej przeżycia. W przebiegu cukrzycowej choroby nerek dochodzi do rozwoju krańcowej niewydolności nerek. Chorzy ci są wówczas leczeni nerkozastępczo, głównie hemodializami. Czy u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych hemodializami można stosować w terapii przeciwwglikemicznej blokery dipeptydylopeptydazy-4 (blokery DPP-4)? Jaki jest efekt takiego postępowania terapeutycznego? Obecnie na całym świecie w leczeniu chorych na cukrzycę dostępnych jest 7 blokerów DPP-4. W Polsce chorzy mogą korzystać jedynie z sitagliptyny, wildagliptyny, linagliptyny oraz saksagliptyny. Należy podkreślić, iż powyższe leki z grupy blokerów DPP-4 mogą być stosowane u chorych na cukrzycę typu 2 hemodializowanych.

W pracy omówiono właściwości poszczególnych leków z tej grupy, a następnie przedstawiono efektywność działania blokerów DPP-4 u chorych na cukrzycę typu 2

leczonych hemodializami, zarówno w monoterapii, jak i w terapii łączonej.

W dalszej części opracowania podjęto zagadnienie wpływu na inne parametry gospodarki węglowodanowej oraz działania przeciwzapalnego, tolerancji i bezpieczeństwa stosowania blokerów DPP-4. (Diabet. Klin. 2015; 4, 4: 152–157)

Słowa kluczowe: cukrzyca, niewydolność nerek, hemodializoterapia, blokery DPP-4

ABSTRACT

Diabetes is a scourge beginning of the XXI century. Diabetes leads to the development of late complications with reduce the quality of life and reduce the expected survival curve. In the course of diabetes many subjects come to develop ESRD. These patients are then treated with renal replacement therapy, especially hemodialysis. We just give the questions: 1. does in patients with type 2 diabetes treated with hemodialysis may be used in the treatment of blockers dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4 blockers)? and 2. what is the effect of such therapeutic treatment?

At the present time worldwide available are 7 blockers DPP-4. In Poland, patients have access only to 4 of them (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin and linagliptin). It should be emphasized that these drugs from the group of DPP-4 blockers may be used in patients with type 2

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Władysław Grzeszczak
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Diabetologii i Nefrologii w Zabrze
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
e-mail: wgrzeszczak@sum.edu.pl
Diabetologia Kliniczna 2015, tom 4, 4, 152–157
DOI: 10.5603/DK.2015.0016
Nadesłano: 18.08.2015 Przyjęto do druku: 02.09.2015

diabetes on hemodialysis. The paper discusses the properties of individual drugs in this group, and then presents the effectiveness of DPP-4 blockers in patients with type 2 diabetes treated with hemodialysis, both alone and in combination therapy.

In the following part of the study presents the impact on other parameters of glucose metabolism and shows anti-inflammatory effect and tolerability and safety measures DPP-4 blockers. (*Diabet. Klin.* 2015; 4, 4: 152–157)

Key words: diabetes, renal failure, hemodialysis, blockers DPP-4

Wstęp

Cukrzyca to plaga początku XXI wieku. W atlasie IDF (*The International Diabetes Federation Diabetes Atlas*) [1] znajdujemy informację, że obecnie na świecie na cukrzycę choruje 366 milionów osób. Przewiduje się, że w 2030 roku będzie chorowało 522 miliony osób na świecie. Około 85–90% tych chorych to pacjenci cierpiący na cukrzycę typu 2. Nieprawidłowa glikemia na czczo lub nieprawidłowa tolerancja glukozy występują u 280 milionów osób. Przewiduje się również, że w 2030 roku te dwa stany metaboliczne, które istotnie zwiększają ryzyko rozwoju cukrzycy, będą występowały u 398 milionów osób.

W Polsce na cukrzycę choruje obecnie 3 057 000 osób. Przewiduje się, że w 2030 roku choroba ta będzie występowała u 3 410 000 Polaków. Nieprawidłową glikemię na czczo lub nieprawidłową tolerancję glukozy notuje się obecnie aż u 5 220 000 mieszkańców Polski.

Cukrzyca gwałtownie rozprzestrzenia się na całym świecie i stanowi poważne zagrożenie dla zdrowia. Każdego roku choroba ta jest przyczyną 4 milionów zgonów. Jest to również główna przyczyna ślepoty, niewydolności nerek, zawałów serca, udarów i amputacji. Cukrzyca prowadzi do rozwoju późnych powikłań naczyniowych, pogorszenia jakości życia i skrócenia oczekiwanej krzywej przeżycia. Skrócenie czasu przeżycia zależy od wieku, w którym doszło do rozwoju choroby, niemniej jednak jest to skrócenie o około 6–10 lat [2].

Nie dziwi zatem fakt, iż obecnie, na niespotykaną dotychczas skalę, prowadzone są badania nad etiopatogenezą cukrzycy oraz badania poszukujące nowych „rozwiązań terapeutycznych”. Na rynku stale pojawiają się nowe leki podawane w coraz bardziej „wyrafinowanej” formie, jak również zupełnie nowe grupy leków [3].

Aby uniknąć lub opóźnić rozwój późnych powikłań tej choroby, należy ściśle stosować się do aktualnej wiedzy na jej temat. Towarzystwa naukowe zajmujące

się problemami chorych na cukrzycę, takie jak Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA, *American Diabetes Association*), Europejskie Towarzystwo do Badań nad Cukrzycą (EASD, *European Association for the Study of Diabetes*) czy Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD), systematycznie przygotowują zalecenia dotyczące postępowania u takich chorych.

Co zrobić, jeżeli u chorego rozwiną się późne powikłania choroby — uszkodzenie nerek i rozwój cukrzycowej choroby nerek? W przebiegu cukrzycowej choroby nerek dochodzi do rozwoju krańcowej niewydolności nerek. Chorzy są wówczas leczeni nerkozastępczo, głównie hemodializami. Czy u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych hemodializami można stosować w terapii przeciwniekemicyjnej blokery dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4, *dipeptidyl peptidase-4*)? Jaki jest efekt takiego postępowania terapeutycznego?

Co wiadomo na temat budowy oraz efektywności działania blokerów DPP-4?

Obecnie na całym świecie w leczeniu chorych na cukrzycę dostępnych jest 7 blokerów DPP-4, a mianowicie:

- sitagliptyna;
- wildagliptyna;
- alogliptyna;
- linagliptyna;
- teneligliptyna;
- anagliptyna;
- saksagliptyna.

W Polsce chorzy mają dostęp jedynie do sitagliptyny, wildagliptyny, linagliptyny oraz saksagliptyny. Należy podkreślić, iż powyższe leki z grupy blokerów DPP-4 mogą być stosowane u chorych na cukrzycę typu 2 hemodializowanych. Dawkowanie ich wymaga jednak istotnej zmiany w momencie rozwoju niewydolności nerek. Linagliptyna oraz tendagliptyna są wydalane z organizmu poprzez metabolizm w wątrobie, a następnie usuwane wraz z żółcią. W takiej sytuacji niewydolność nerek nie wpływa na ich wydalanie. Wydalanie pozostałych 5 leków z organizmu następuje przez nerki. Rozwój niewydolności nerek pociąga więc za sobą konieczność redukcji ich dawki.

Należy dodać, że część z metabolitów gliptyn jest aktywna metabolicznie, np. metabolit saksagliptyny — 5-hydroksysaksagliptyna, która zachowuje 50% aktywności saksagliptyny.

Właściwości poszczególnych blokerów DPP-4

Sitagliptyna

Masa cząsteczkowa sitagliptyny wynosi 523,32 Da. U chorych na cukrzycę typu 2 leczonych hemodializami

zaleca się dawkę 25 mg raz dziennie. Lek jest biodostępny w 87% [4] i wiąże się z białkami osocza w 38% [5]. W niewielkim stopniu jest metabolizowany w wątrobie przez CYP3A4 i CYP2C8. Dotychczas nie wykazano obecności aktywnych metabolitów sitagliptyny. Lek jest wydalany z organizmu z moczem (w 87%) i z kałem (13%). Jeżeli u chorego z niewydolnością nerek podaje się go w dawce 50 mg, dochodzi do wzrostu jego maksymalnego stężenia we krwi o 40% oraz do wydłużenia 2,2-krotnie $t_{1/2}$ dla tego leku [5]. 13,5% sitagliptyny jest usuwane z organizmu z płynem dializacyjnym w czasie 4-godzinnej dializy [6].

Wildagliptyna

Masa cząsteczkowa wildagliptyny wynosi 303,40 Da. U chorych na cukrzycę typu 2 leczonych hemodializami zaleca się dawkę 50 mg raz dziennie. Lek jest biodostępny w 85% [7] i wiąże się z białkami osocza w 9,3% [7]. W niewielkim stopniu jest metabolizowany w wątrobie przez CYP3A4 i CYP2C8. Dotychczas nie wykazano obecności jego aktywnych metabolitów. Wildagliptyna jest wydalana z organizmu z moczem (w 87%) i z kałem (13%). Jeżeli u chorego z niewydolnością nerek podaje się ten lek w dawce 50 mg, dochodzi do wzrostu jego maksymalnego stężenia we krwi o 40% [8]. Jeżeli u chorych hemodializowanych podaje się lek w dawce 100 mg, doprowadzi to do wydłużenia 2-krotnie $t_{1/2}$ [8]. 3,0% wildagliptyny jest usuwane z organizmu z płynem dializacyjnym w czasie 4-godzinnej dializy [8].

Alogliptyna

Masa cząsteczkowa alogliptyny wynosi 339,39 Da. U chorych na cukrzycę typu 2 leczonych hemodializami zaleca się dawkę 6,25 mg raz dziennie. Lek ten jest biodostępny w 100% [9] i wiąże się z białkami osocza w 28,2–38,4% [9]. U chorego z niewydolnością nerek po podaniu leku dochodzi do wzrostu maksymalnego stężenia leku we krwi 3,4-krotnie [9]. 7,5% alogliptyny jest usuwane z organizmu z płynem dializacyjnym w czasie 4-godzinnej dializy [9].

Linagliptyna

Masa cząsteczkowa linagliptyny wynosi 472,54 Da. U chorych na cukrzycę typu 2 leczonych hemodializami zaleca się dawkę 5 mg raz dziennie. Lek jest biodostępny w 30% [10] i wiąże się z białkami osocza w > 80% [11]. Jeżeli u chorego z niewydolnością nerek linagliptynę podaje się w dawce 5 mg, dochodzi do wzrostu jej maksymalnego stężenia we krwi o 50% [12].

Teneligliptyna

Masa cząsteczkowa teneligliptyny wynosi 628,86 Da. U chorych na cukrzycę typu 2 leczonych hemodializami

zaleca się dawkę 20 mg raz dziennie. Biodostępność tego leku nie jest znana; wiąże się z białkami osocza w 77,6–82,2% [13]. Jeżeli u chorego z niewydolnością nerek teneligliptynę podaje się w dawce 20 mg, nie dochodzi do wzrostu jej maksymalnego stężenia we krwi ani do wydłużenia $t_{1/2}$ dla tego leku [13]; 15,6% jest usuwane z organizmu z płynem dializacyjnym w czasie 4-godzinnej dializy [13].

Anagliptyna

Masa cząsteczkowa anagliptyny wynosi 383,45 Da. U chorych na cukrzycę typu 2 leczonych hemodializami zaleca się dawkę 100 mg raz dziennie. Lek jest biodostępny w 73,2% [14] i wiąże się z białkami osocza w 37,1–48,2% [14]. Jeżeli u chorego z niewydolnością nerek podaje się anagliptynę w dawce 100 mg, dochodzi do wzrostu jej maksymalnego stężenia we krwi o 40% [14]. W przypadku chorych hemodializowanych podanie dawki 400 mg doprowadzi do wydłużenia o 90% $t_{1/2}$ dla tego leku [14]. Odsetek usuwania tego leku z organizmu z płynem dializacyjnym w czasie 4-godzinnej dializy nie jest znany.

Saksagliptyna

Masa cząsteczkowa saksagliptyny wynosi 333,43 Da. U chorych na cukrzycę typu 2 leczonych hemodializami zaleca się dawkę 2,5 mg raz dziennie. Biodostępność leku nie jest znana. Saksagliptyna jest wydalana z organizmu z moczem (w 87%) i z kałem (13%). Brak informacji na temat maksymalnego stężenia leku oraz $t_{1/2}$ u osób hemodializowanych; 4,0% tego leku jest usuwane z organizmu z płynem dializacyjnym w czasie 4-godzinnej dializy [15].

Jaka jest efektywność działania blokerów DPP-4 u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych hemodializami?

Dotychczas przeprowadzono osiem badań nad stosowaniem blokerów DPP-4 w monoterapii chorych na cukrzycę typu 2 hemodializowanych. Wykazano w nich, że u hemodializowanych chorych z cukrzycą typu 2 leczonych blokerami DPP-4 dochodzi do obniżenia HbA_{1c} oraz stężenia glikowanych albumin. W tabeli 1 zaprezentowano najciekawsze wyniki wspomnianych badań.

Stosowanie blokerów DPP-4 w terapii łączonej u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych hemodializami

W celu ustalenia wpływu blokerów DPP-4 na przebieg terapii takich chorych przeprowadzono badanie z użyciem wildagliptyny. Autorzy włączyli do niego 51 chorych na cukrzycę typu 2 leczonych hemodializami [20]. Spośród wszystkich badanych 20 osób

Tabela 1. Średnia zmiana stężenia HbA_{1c} lub glikowanych albumin po zastosowaniu DPP-4 u chorych na cukrzycę typu 2

Bloker DPP-4	Dawka leku [mg/dl]	Badany parametr	Średnia zmiana	Piśmiennictwo
Sitagliptyna	25	HbA _{1c}	-0,7	16
Sitagliptyna	25	Albuminy glikowane	-0,5	16
Wildagliptyna	50	HbA _{1c}	-0,5	17
Wildagliptyna	50	Albuminy glikowane	-2,1	17
Alogliptyna	6,25	HbA _{1c}	-1,3	18
Alogliptyna	6,25	Albuminy glikowane	-2,9	18
Linagliptyna	5,0	Albuminy glikowane	-2,3	19

Tabela 2. Zmiany podstawowych parametrów gospodarki węglowodanowej, jakie zaszły u hemodializowanych chorych na cukrzycę typu 2 poddanych terapii wildagliptyną

	Wartości wyjściowe	Wartości po 24 tygodniach leczenia dodatkowo wildagliptyną	Znamiennosc statystyczna różnic p
Cała grupa chorych na cukrzycę — HbA _{1c}	6,7%	6,1%	< 0,0001
Chorzy < 65 lat — HbA _{1c}	6,6%	6,1%	< 0,0001
Chorzy ≥ 65 lat — HbA _{1c}	6,8%	6,2%	< 0,0001
Cała grupa chorych na cukrzycę — glikowane albuminy	24,5%	20,5%	< 0,0001
Chorzy < 65 lat — glikowane albuminy	24,1%	20,0%	< 0,0001
Chorzy ≥ 65 lat — glikowane albuminy	24,9%	20,7%	< 0,0001
Cała grupa chorych na cukrzycę — glikemia poposiłkowa	186 mg/dl	140 mg/dl	< 0,0001
Chorzy < 65 lat — glikemia poposiłkowa	167 mg/dl	127 mg/dl	< 0,0001
Chorzy ≥ 65 lat — glikemia poposiłkowa	194 mg/dl	145 mg/dl	< 0,0001

poddano terapii dotychczas przyjmowanymi lekami, zaś u pozostałych 31 osób zastosowano leczenie wildagliptyną w dostosowanej dawce $80 \pm 5,0$ mg/dobę. Po 24 tygodniach autorzy stwierdzili istotne obniżenie HbA_{1c} oraz stężenia glikowanych albumin u leczonych wildagliptyną. Najważniejsze wyniki przedstawiono w tabeli 2.

Autorzy po przeprowadzeniu analizy badań doszli do wniosku, że u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych hemodializami zastosowanie wildagliptyny spowodowało istotną poprawę wyrównania metabolicznego.

Z kolei Fujii i wsp. [21] badali efektywność alogliptyny w grupie chorych na cukrzycę typu 2 poddawanych hemodializoterapii po dodaniu jej do dotychczas stosowanych leków przeciw cukrzycowych. Do badania włączono 30 chorych, którym podawano alogliptynę w dawce 6,25 mg/dobę. Badanych obserwowano przez 48 tygodni; wyniki przedstawiono w tabeli 3.

Badanie wpływu blokerów DPP-4 na inne parametry kontroli gospodarki węglowodanowej

W kilku badaniach przebadano wpływ podaży blokerów DPP-4 na parametry gospodarki węglowodanowej. Przeprowadzono w tym zakresie m.in. badanie

z użyciem sitagliptyny, w którym po 12 miesiącach leczenia wykazano wzrost HOMA-IR oraz brak zmian w stężeniach insuliny, proinsuliny oraz stosunku insulina/proinsulina [16]. Z kolei w badaniach z zastosowaniem wildagliptyny po 6 miesiącach leczenia u osób hemodializowanych z cukrzycą typu 2 nie stwierdzono zmian w stężeniach insuliny i peptydu C [20]. Nie wykazano także zmian tych parametrów po zastosowaniu oligliptyny [18]. Jedynie podaż teneligliptyny spowodowała wzrost stężenia peptydu C po 5 miesiącach leczenia [22].

Czy blokery DPP-4 mają działanie przeciwzapalne u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych hemodializami?

Obecność stanu zapalnego istotnie pogarsza rokowanie u chorych leczonych hemodializami. Jeżeli, jak wykazano w badaniach, blokery DPP-4 zapobiegają występowaniu stanów zapalnych oraz miażdżycy, to ich stosowanie może poprawić rokowanie u chorych hemodializowanych. Należy podkreślić, że przeprowadzono tylko dwa dobrze zaplanowane badania w tym zakresie u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych hemodializami.

Tabela 3. Zmiany podstawowych parametrów gospodarki węglowodanowej, jakie zaszły u hemodializowanych chorych na cukrzycę typu 2 poddanych terapii alogliptyną

	Wartości wyjściowe	Wartości po 24 tygodniach leczenia dodatkowo alogliptyną	Znamiennosć statystyczna różnic p
Cała grupa chorych na cukrzycę — HbA _{1c}	7,1%	6,3%	< 0,0001
Chorzy < 69 lat — HbA _{1c}	7,2%	6,1%	< 0,0001
Chorzy ≥ 69 lat — HbA _{1c}	6,9%	6,4%	< 0,0001
Cała grupa chorych na cukrzycę — glikowane albuminy	25,6%	20,7%	< 0,0001
Chorzy < 69 lat — glikowane albuminy	26,0%	20,2%	< 0,0001
Chorzy ≥ 69 lat — glikowane albuminy	25,0%	21,1%	< 0,0001
Cała grupa chorych na cukrzycę — glikemia poposiłkowa	212 mg/dl	156 mg/dl	< 0,0001
Chorzy < 69 lat — glikemia poposiłkowa	209 mg/dl	150 mg/dl	< 0,0001
Chorzy ≥ 69 lat — glikemia poposiłkowa	215 mg/dl	162 mg/dl	< 0,0001

Kume i wsp. [20] wykazali, że wildagliptyna powoduje nieznamienne obniżenie stężenia interleukiny 6 (z $6,21 \pm 1,67$ pg/ml do $5,58 \pm 1,93$ pg/ml) po 6 miesiącach leczenia.

W badaniach przeprowadzonych przez Nakamurę i wsp. [19] stwierdzono, że linagliptyna powoduje u osób hemodializowanych obniżenie stężenia prostaglandyny E₂ z 188 ± 50 ng/ml do $26,5 \pm 5$ ng/ml oraz interleukiny 6 z $1,5 \pm 0,4$ pg/ml do $0,6 \pm 0,1$ pg/ml. Autorzy, zastanawiając się nad patomechanizmem tego działania, doszli do wniosku, że biorą w nim udział co najmniej 4 czynniki: wzrost stężenia glukagonopodobnego peptydu typu 1 (2,5-krotnie) po podaniu linagliptyny; zahamowanie aktywności DPP-4 (CD26) (> 80% po 24 godzinach); wpływ na strukturę mięśni szkieletowych zależny od ksantyny; efekt przeciwcukrzycowy. Co ciekawe, linagliptyna jest jedynym lekiem, który powoduje istotny korzystny wpływ na strukturę mięśni szkieletowych zależną od ksantyny — patomechanizm tego nie został jednak poznany. Linagliptyna jest silniejszym blokerem aktywności DPP-4 oraz selektywności wobec DPP-4 niż blokery DPP-4. U chorych z cukrzycą typu 2, szczególnie hemodializowanych, ocena ryzyka sercowo-naczyniowego jest bardzo istotna. W randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo dowiedziono, że tylko linagliptyna zmniejsza to ryzyko. Opisane działania przeciwzapalne tego leku mogą wpływać na patogenezę tego zjawiska.

Tolerancja i bezpieczeństwo stosowania blokerów DPP-4

U chorych leczonych przeciwcukrzycowo istnieje ryzyko pojawienia się incydentów hipoglikemii. U osób z cukrzycą typu 2 leczonych blokerami DPP-4 jest ono niskie i wynosi od < 0,01 do 0,5%. Ryzyko wystąpienia hipoglikemii u chorych na cukrzycę hemodializo-

wanych również jest niskie, podobnie jak rzadkie są zaczerwienienia twarzy, pełność brzucha, zapalenia trzustki, bóle głowy oraz objawy ze strony przewodu pokarmowego. Liczba objawów ubocznych występująca po zastosowaniu blokerów DPP-4 w grupie chorych hemodializowanych jest podobna do ich liczby u chorych niedializowanych.

Podsumowanie

U chorych na cukrzycę typu 2 leczonych hemodializami zastosowanie blokerów DPP-4 nie powoduje wzrostu liczby objawów ubocznych. Leki te w sposób efektywny poprawiają wyrównanie metaboliczne cukrzycy, działając również przeciwzapalnie i przeciwmiażdżycowo, stanowią zatem dobre rozwiązanie terapeutyczne w powyższej grupie chorych.

Oświadczenie o konflikcie interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. IDF Atlas. 2011-12-06.
2. Gale E.A. Is there really an epidemic of type 2 diabetes, *Lancet* 2003; 362: 503–504.
3. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Kliniczna* 2015; 4 (supl. A): A1–A81.
4. Bergman A., Ebel D., Liu F. i wsp. Absolute bioavailability of sitagliptin, an oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in healthy volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 2007; 28: 315–322.
5. Merck and Co., INC. JANUVIA (sitagliptin) tablets. Available from: URL http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/j/januvia/januvia_pi.pdf
6. Bergman A.J., Cote J., Yi B. i wsp. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Diabetes Care* 2007; 30: 1862–1864.
7. He Y.L. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin. *Clin. Pharmacokinet.* 2012; 51: 147–162.
8. Novartis GALVUS (vildagliptin) tablets. Available from URL http://ema.europa.eu/docs/em-GB/document-library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf

9. Tekada Pharmaceuticals America Inc. NESINA (alogliptin) tablets Available from URL <http://general.tekadapharm.com/content/file.aspx?FileTypeCode=NESINAPO&cacheRandomized=5f127f98-5b5b-460e-901d-e79fd3ed21fb>
10. Retlich S., Dubal V., Ring A. i wsp. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of single rising intravenous doses (0,5 mg–10 mg) and determination of absolute bioavailability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-linagliptin (B1 1356) in healthy male subjects. *Clin. Pharmacokinet.* 2010; 49: 829–840.
11. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc. Tradjenta (linagliptin) tablets Available from: URL <http://bidocs.boehringeringelheim.com/BIWebAccess/ViewServlet.ser?docBase=renetnt&folderPath=/Prescribing+Information/Pls/Tradjenta/Tradjenta.pdf>
12. Blech S., Ludwig-Schwellinger E., Grafe-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.
13. Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation TENELIA (teneligliptin) tablets. Available from: URL <http://di.mt-pharma.co.jp/file/de/tnl.pdf>
14. Sanwa Kagaku Kenkyusho Co, Ltd, SUNINY (analogliptin) tablets. Available from URL http://med.skknnet.com/resources/show?column=reference_files&field=doc_mng=1&thread_id=62130fa3-64ac-4128-94be-aa451bdb930e
15. Boulton D.W., Li L., Frevert E.U. i wsp. Influence of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of sacagliptin. *Clin. Pharmacokinet.* 2011; 50: 253–265.
16. Arjona Ferreira J.C., Corry D., Mogensen C.E. i wsp. Efficacy and safety of sitagliptin patients with type 2 diabetes and ESRD receiving dialysis: a 54-week randomized trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2013; 61: 579–587.
17. Ito H., Mifune M., Matsuyama E. i wsp. Vildagliptin is effective for glycemic control in diabetic patients undergoing either hemodialysis or peritoneal dialysis. *Diabetes Ther.* 2013; 4: 321–329.
18. Nakamura V., Inagaki M., Shimizu T. i wsp. Long-term effects of alogliptin benzoate in hemodialysis patients with diabetes, a 2-year study. *Nephrol. Clin. Pract.* 2013; 123: 46–51.
19. Nakamura V., Tsuji M., Hasegawa H. i wsp. Antiinflammatory effects of linagliptin in hemodialysis patients with diabetes. *Hemodial. Int.* 2014; 18: 433–442.
20. Ito M., Abe M., Okada K. i wsp. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin improves glycemic control in type 2 diabetic patients undergoing hemodialysis. *Endocrinol. J.* 2011; 58: 979–987.
21. Fujii Y., Abe M., Higuchi T. i wsp. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin improves glycemic control in type 2 diabetic patients undergoing hemodialysis. *Expert Opin. Pharmacother.* 2013; 14: 259–267.
22. Otsuki H., Kosaka T., Nakamura K. i wsp. Safety and efficacy of teneligliptin: a novel DPP-4 inhibitor for hemodialysis patients with type 2 diabetes. *Int. Urol. Nephrol.* 2014; 46: 427–432.