

Tomasz Stompór¹, Marcin Adamczak², Anna Masajtis-Zagajewska³, Oktawia Mazanowska⁴,
Katarzyna Maziarska⁵, Andrzej Więcek²

¹Katedra Chorób Wewnętrznych, Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

²Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

³Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁴Wydział Lekarsko-Stomatologiczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

⁵Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Rozpoznawanie i leczenie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek i wartością eGFR < 60 ml/min — opinia członków Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek

Diagnosis and treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease and eGFR < 60 ml/min — position statement of the Polish Society of Nephrology Working Group on the Metabolic and Endocrine Disorders in Kidney Diseases

ABSTRACT

Diabetes mellitus remains the most frequent co-morbid conditions in patients with chronic kidney disease (CKD) frequently leading to chronic kidney failure. Progression of CKD triggers several metabolic disorders, including those related to carbohydrate metabolism. Patients with CKD are characterized by an insulin resistance, additionally aggravated by several co-morbid conditions (such as for example chronic low-grade inflammation). Treatment with anti-diabetic medications in patients with CKD remains a challenge, since along with the progression of a disease dosing of several drugs needs to be adjusted (especially of those which are excreted

with urine intact or as active metabolites). CKD progression also increases the risk of hypoglycemia in patients treated with anti-diabetic drugs and other adverse drug reactions. Usefulness of the new generation drugs has not yet been verified in patients with advanced kidney disease (although some of them act through the kidney-related mechanisms). The current position statement of the Polish Society of Nephrology Working Group provides the practical guidelines for the diagnosis and treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with CKD.

Forum Nefrol 2019, vol 12, no 1, 51–64

Key words: type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, carbohydrate metabolism, oral anti-diabetic drugs, insulin, adverse events

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Tomasz Stompór
Katedra Chorób Wewnętrznych,
Klinika Nefrologii, Hipertensjologii
i Chorób Wewnętrznych
Wydział Lekarski, Collegium Medicum
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski
w Olsztynie
ul. Żołnierska 18, 10–561 Olsztyn
tel.: 89 538 62 19, faks: 89 538 65 50
e-mail: stompin@mp.pl

WSTĘP

Na cukrzycę choruje około 8–9% światowej populacji (u ponad 90% chorych jest to cukrzyca typu 2) [1]. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że u około 15–20% ogółu chorych na cukrzycę wskaźnik przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) wynosi mniej niż 60 ml/min/1,73 m² [2–4].

Cukrzycę stwierdza się u 30–50% pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN). Błędne jest przekonanie, że u tych osób występuje wyłącznie cukrzycowa choroba nerek (CChN). W praktyce klinicznej powszechne jest rozpoznawanie CChN u niemal wszystkich chorych na cukrzycę, u których stwierdza się wskaźniki uszkodzenia nerek i/lub zmniejszoną wartość GFR. Tymczasem bardzo rzadko przeprowadza się badania zmierzające do ustalenia rzeczywistego podłoża choroby nerek u chorych na cukrzycę. Wśród chorych na cukrzycę i PChN, u których przeprowadzono diagnostykę (z biopsją nerki włącznie), w 1/3 przypadków stwierdza się wyłącznie (bądź jako wiodącą patologię) zmiany typowe dla CChN, w 1/3 — inną chorobę nerek, a w pozostałej 1/3 — współistnienie CChN i innej choroby nerek, niezwiązanej patogenetycznie z cukrzycą. Uwzględniając wiek, w którym rozwija się cukrzyca typu 2, należy sądzić, że ta grupa pacjentów jest narażona na choroby nerek dotyczące ogółu populacji. Narażeniem na inne czynniki ryzyka można zapewne wytłumaczyć, dlaczego leczenie hipoglikemizujące w cukrzycy typu 2 nie zmniejsza zazwyczaj progresji PChN — najpewniej stopień wyrównania metabolicznego cukrzycy nie jest jedynym (a może nawet nie jest najważniejszym) czynnikiem decydującym o szybkości progresji PChN [5].

Choroby nerek oraz kolejne stadia upośledzenia ich czynności, objęte klasyfikacją

KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) stadium 1–5 (a zwłaszcza 3b–5), mogą w istotny sposób nasilać występujące w cukrzycy zaburzenia metaboliczne, wpływać na stopień jej wyrównania oraz skuteczność i bezpieczeństwo leczenia hipoglikemizującego. Celem niniejszej opinii Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego (PTN) ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w PChN jest analiza odrębności związanych z przebiegiem, rozpoznawaniem, wyrównaniem i leczeniem cukrzycy typu 2 u chorych z PChN, zwłaszcza tych, u których występuje upośledzenie czynności nerek. Niniejsze opracowanie dotyczy chorych z GFR < 60 ml/min/1,73 m². Grupa Robocza PTN uznała za celowe opracowanie opinii (podsumowanej w tabeli 1) pomocnej zarówno dla nefrologów, jak i lekarzy praktyków innych specjalności w związku z pojawieniem się nowych grup leków stosowanych w cukrzycy (a w każdej z tych grup licznych zarejestrowanych preparatów).

STANOWISKO 1

Przewlekła choroba nerek jest stanem potencjalnie diabetogennym, zmieniającym metabolizm węglowodanów i prowadzącym do nasilenia insulinooporności. Właściwości diabetogenne wykazuje część leków stosowanych u chorych z PChN. Zjawiskiem przeciwstawnym jest zmniejszony nerkowy katabolizm insuliny, związany z ubytkiem czynnego mięszu nerek. Może to sprzyjać zmniejszającemu się zapotrzebowaniu na insulinę wraz z postępowaniem PChN.

KOMENTARZ DO STANOWISKA 1

Przewlekła choroba nerek zmienia metabolizm węglowodanów, co u chorych z zaawansowaną PChN bez cukrzycy powoduje rozwój zmian „rzekomocukrzycowych”, a u chorych

▶▶ Przewlekła choroba nerek jest stanem potencjalnie diabetogennym, zmieniającym metabolizm węglowodanów i prowadzącym do nasilenia insulinooporności. Właściwości diabetogenne wykazuje część leków stosowanych u chorych z PChN. Zjawiskiem przeciwstawnym jest zmniejszony nerkowy katabolizm insuliny, związany z ubytkiem czynnego mięszu nerek. Może to sprzyjać zmniejszającemu się zapotrzebowaniu na insulinę wraz z postępowaniem PChN ◀◀

Tabela 1. Rozpoznawanie i leczenie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN) — opinia członków Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego

- PChN jest stanem potencjalnie diabetogennym, zmieniającym metabolizm węglowodanów i prowadzącym do nasilenia insulinooporności. Diabetogenne właściwości wykazuje część leków stosowanych u chorych z PChN. Zjawiskiem przeciwstawnym jest zmniejszony nerkowy katabolizm insuliny w związku z ubytkiem czynnego mięszu nerek. Może to sprzyjać zmniejszającemu się zapotrzebowaniu na insulinę wraz z postępowaniem PChN.
- Kryteria rozpoznania cukrzycy typu 2 i monitorowania jej wyrównania przy współistnieniu PChN są identyczne jak w cukrzycy bez PChN. Stężenie hemoglobiny glikowanej we krwi (HbA_{1c}) jest mniej precyzyjnym wskaźnikiem oceny stopnia wyrównania cukrzycy przy współistnieniu PChN, jednak ze względu na brak innych wiarygodnych wskaźników jej oznaczenie jest zalecane także u chorych z PChN. Wraz z progresją PChN dopuszcza się liberalizację kryteriów wyrównania metabolicznego cukrzycy (oczekiwany docelowy zakres HbA_{1c} — 7–8%).
- Wartość przesączania kłębuszkowego (GFR) ma kluczowe znaczenie dla wyboru leku hipoglikemizującego. Wraz ze zmniejszaniem się GFR zwiększa się ryzyko zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem poszczególnych preparatów. W leczeniu cukrzycy typu 2 z towarzyszącą PChN należy preferować leki o udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie (metformina, inhibitor SGLT-2 lub agonista receptora GLP-1), pamiętając o ograniczeniach dotyczących ich stosowania przy zmniejszonym GFR.
- Wraz z postępowaniem PChN zapotrzebowanie na egzogenną insulinę ulega zmniejszeniu, przy czym zależność pomiędzy GFR i dawką insuliny nie ma charakteru liniowego i zależy od wielu dodatkowych czynników.

z cukrzycą modyfikuje jej przebieg. Do najważniejszych zaburzeń towarzyszących PChN, mających wpływ na zaburzenia tolerancji węglowodanów, należą [6–8]:

- upośledzone wydzielanie insuliny (spowodowane m.in. wtórną nadczynnością przytarczyc);
- narastająca insulinooporność (występująca już przy $\text{GFR} < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$);
- upośledzony nerkowy i wątrobowy katabolizm insuliny, skutkujący zmniejszeniem klirensu tego hormonu;
- zmniejszona glukoneogeneza w nerkach.

Opisane wyżej nieprawidłowości ulegają dalszemu nasileniu zarówno u chorych leczonych za pomocą różnych metod dializoterapii (dializa otrzewnowa, hemodializa), jak i po przeszczepieniu nerki. Oprócz wymienionych zaburzeń metabolizmu węglowodanów, typowych dla PChN u chorych bez rozpoznania cukrzycy, po przeszczepieniu nerki należy się dodatkowo liczyć z rozwojem cukrzycy potransplantacyjnej (PTDM, *post-transplantation diabetes mellitus*) [9].

Białkomocz jest jednym z najważniejszych objawów chorób nerek, a jego występowanie oraz nasilenie w istotny sposób wpływają na aktywność licznych układów enzymatycznych organizmu (czego najlepszym przykładem jest dyslipidemia towarzysząca zespołowi nerczycowemu). Hipoalbuminemia, wtórna do białkomoczu, może skutkować istotnym podwyższeniem stężenia wolnej frakcji leków wiążących się z białkami, co może nasilić ich efekt hipoglikemizujący. Ponadto w chorobach nerek przebiegających z białkomoczem stosuje się leki o działaniu diabetogennym (np. glukokortykosteroidy, inhibitory kalcyneuryny) oraz inne preparaty, które wpływają na przemiany węglowodanów w organizmie, a także mogą zmieniać metabolizm niektórych doustnych leków hipoglikemizujących [10].

STANOWISKO 2

Kryteria rozpoznania i monitorowania cukrzycy typu 2 przy współistnieniu PChN są identyczne jak w cukrzycy bez PChN. Stężenie hemoglobiny glikowanej we krwi (HbA_{1c}) stanowi mniej precyzyjny wskaźnik oceny stopnia wyrównania cukrzycy przy współistnieniu PChN, jednak wobec braku innych wiarygodnych wskaźników jej oznaczenie jest zalecane także u chorych z PChN. Wraz z progresją PChN dopuszcza się wyższe wartości HbA_{1c} (7–8%) jako wyraz wyrównania metabolicznego cukrzycy.

KOMENTARZ DO STANOWISKA 2

Kryteria rozpoznawania cukrzycy u chorych z PChN w dowolnym stadium, a także metody monitorowania wyrównania metabolicznego cukrzycy są identyczne jak w populacji ogólnej. Przedmiotem wielu kontrowersji jest stężenie HbA_{1c} we krwi u chorych z PChN w przypadku zmniejszania się GFR. Niedokrwistość, niedobór żelaza, hemoliza i skrócony czas przeżycia erytrocytów, a także powstawanie nowych (młodych) erytrocytów pod wpływem egzogennych czynników stymulujących erytropoezę to tylko niektóre z powodów, dla których w PChN stężenie HbA_{1c} we krwi nie w pełni odzwierciedla długookresowe wyrównanie glikemii (HbA_{1c} nie doszacowuje stanu hiperglikemii u chorych z zaawansowaną PChN). Wykazano bowiem, że przy tych samych wartościach HbA_{1c} kontrola glikemii u pacjentów bez PChN jest lepsza niż u chorych ze zmniejszonym GFR. Mimo kontrowersji dotyczących tego wskaźnika oraz sprzecznych danych na temat zależności pomiędzy HbA_{1c} i rokowaniem u chorych w zaawansowanych stadiach PChN przyjmuje się jednak, że parametr ten stanowi użyteczne narzędzie monitorowania wyrównania glikemii także w tej grupie pacjentów. Proponowane inne wskaźniki, takie jak stężenie fruktozaminy czy albuminy glikowanej, także pozostają (podobnie jak HbA_{1c}) pod wpływem czynników zależnych od PChN, a nie tylko od cukrzycy. Dodatkowo, ich przydatność kliniczna nie została dotąd jednoznacznie potwierdzona [11].

Oddzielnym zagadnieniem jest możliwość określenia kryteriów wyrównania cukrzycy u pacjentów z PChN, zwłaszcza w bardziej zaawansowanych stadiach choroby. Przyjmuje się, że u chorych z PChN istnieje większe ryzyko wystąpienia hipoglikemii oraz jej niekorzystnych skutków narządowych. Ponadto występowanie licznych chorób towarzyszących (zwłaszcza chorób układu sercowo-naczyniowego), pogarszających rokowanie w zaawansowanej PChN, powoduje, że ewentualne korzyści wynikające ze ścisłego wyrównania glikemii są niewielkie, a ryzyko powikłań związanych z hipoglikemią jest nieproporcjonalnie wysokie. Prowadzi to do akceptowania wyższych wartości HbA_{1c} jako kryteriów wyrównania cukrzycy u chorych z PChN w stadiach 3b–5. Eksperti europejscy skupieni w grupie *European Renal Best Practice* (ERBP) zalecają, aby u chorych z $\text{GFR} < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ dążyć do uzyskania HbA_{1c} 8,5% [12]. Większość zaleceń sugeruje dążenie do utrzymywania stężenia HbA_{1c}

►►Kryteria rozpoznania i monitorowania cukrzycy typu 2 przy współistnieniu PChN są identyczne jak w cukrzycy bez PChN. Stężenie hemoglobiny glikowanej we krwi (HbA_{1c}) stanowi mniej precyzyjny wskaźnik oceny stopnia wyrównania cukrzycy przy współistnieniu PChN, jednak wobec braku innych wiarygodnych wskaźników jej oznaczenie jest zalecane także u chorych z PChN. Wraz z progresją PChN dopuszcza się wyższe wartości HbA_{1c} (7–8%) jako wyraz wyrównania metabolicznego cukrzycy◀◀

▶▶Wartość przesączenia kłębuszkowego (GFR) ma kluczowe znaczenie dla wyboru leku hipoglikemizującego. Wraz ze zmniejszaniem się wartości GFR dochodzi do zwiększenia ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem poszczególnych preparatów. W leczeniu cukrzycy typu 2 z towarzyszącą PChN należy preferować stosowanie leków o udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie (metformina, inhibitor SGLT-2 lub agonista receptora GLP-1), pamiętając o ograniczeniach w ich stosowaniu przy zmniejszonym GFR◀◀

▶▶Wraz z postępowaniem PChN zapotrzebowanie na egzogenną insulinę ulega zmniejszeniu, przy czym zależność pomiędzy GFR i dawką insuliny nie ma charakteru liniowego i zależy od wielu dodatkowych czynników◀◀

we krwi $\leq 7\%$ w celu prewencji powikłań mikronaczyniowych u chorych z PChN, przy czym do wartości tych nie należy dążyć u chorych z dużym ryzykiem hipoglikemii. Stężenie HbA_{1c} we krwi $> 7\%$ można zaakceptować u pacjentów ze znacznie nasiloną współchorobowością, krótkim oczekiwanym czasem przeżycia i wysokim ryzykiem hipoglikemii [13–15]. Opinię tę podzielają eksperci Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD). W Zaleceniach z 2018 roku podano przykłady chorych z licznymi chorobami towarzyszącymi, u których akceptowane jest stężenie HbA_{1c} $< 8\%$ [16]. Badania u chorych z PChN w stadiach 3 i 4 wskazują na efekt „krzywej J”. Wykazano, że u pacjentów z wartościami HbA_{1c} zarówno $< 6,5\%$, jak i $> 8\%$ rokowanie znacząco się pogarsza. Podobne zależności stwierdzono także dla pacjentów dializowanych, choć należy też wspomnieć o badaniach, w których nie zaobserwowano związku pomiędzy stężeniem HbA_{1c} i rokowaniem [17]. Rekomendacje grup ekspertów wskazują na możliwość wyższych wartości HbA_{1c} (7–8%) stanowiących kryterium wyrównania cukrzycy u chorych ze znaczną współchorobowością. Zalecenia te powstały po opublikowaniu wyników badań ACCORD, ADVANCE i VADT i dotyczą również chorych z PChN w stadiach 3–5 [14].

STANOWISKO 3

Wartość przesączenia kłębuszkowego (GFR) ma kluczowe znaczenie dla wyboru leku hipoglikemizującego. Wraz ze zmniejszaniem się wartości GFR dochodzi do zwiększenia ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem poszczególnych preparatów. W leczeniu cukrzycy typu 2 z towarzyszącą PChN należy preferować stosowanie leków o udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie (metformina, inhibitor SGLT-2 lub agonista receptora GLP-1), pamiętając o ograniczeniach w ich stosowaniu przy zmniejszonym GFR.

STANOWISKO 4

Wraz z postępowaniem PChN zapotrzebowanie na egzogenną insulinę ulega zmniejszeniu, przy czym zależność pomiędzy GFR i dawką insuliny nie ma charakteru liniowego i zależy od wielu dodatkowych czynników.

KOMENTARZ DO STANOWISK 3 I 4

O ile kryteria rozpoznania cukrzycy typu 2 u chorych z PChN są uniwersalne i nie różnią się od kryteriów stosowanych u chorych z cu-

krzywą bez uszkodzenia nerek, o tyle kwestia wyboru leków w zależności od stadium PChN ma zasadnicze znaczenie. Modyfikacja farmakoterapii cukrzycy u chorych z PChN (zwłaszcza w stadiach 3–5) powinna uwzględniać następujące aspekty [18, 19]:

- zmiany w farmakokinetyce i farmakodynamice leku (zależne przede wszystkim od udziału nerek w metabolizmie, jak i wydalaniu leku oraz jego aktywnych metabolitów), a tym samym — dostosowanie dawki do GFR;
- potencjalny toksyczny wpływ na organizm w przypadku kumulacji leków i/lub ich metabolitów w PChN (stadia 3–5) oraz inne objawy niepożądane, w tym wywoływanie hipoglikemii;
- trudny do przewidzenia wpływ typowych dla mocznicy zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego (często współistniejących z gastroparzą cukrzycową) oraz obrzęku śluzówki przewodu pokarmowego u chorych przewodnionych i/lub ze znacznym białkomoczem na wchłanianie doustnych leków hipoglikemizujących;
- wpływ leków powszechnie stosowanych w terapii PChN i chorób współistniejących, w tym w szczególności: inhibitorów pompy protonowej (według aktualnych poglądów zdecydowanie nadużywanych i mogących *per se* prowadzić do postępu PChN), leków wiążących fosforany w świetle przewodu pokarmowego, preparatów żelaza i leków alkalizujących, na wchłanianie doustnych preparatów hipoglikemizujących;
- wpływ białkomoczu i hipoalbuminemii na stężenie wolnej frakcji leków wiążących się z białkami osocza;
- potencjalna nefrotoksyczność stosowanych leków;
- narastające wraz z postępowaniem PChN zjawisko insulinooporności.

Dodatkowo, warto zadać pytanie, czy osiągnięcie celów terapeutycznych rozumianych zarówno jako wyrównanie metaboliczne cukrzycy, mierzone dostępnymi metodami (np. glikemia, stężenie HbA_{1c} we krwi), jak i korzyści odległe (ochrona przed powikłaniami narządowymi, prewencja pierwotna i wtórna chorób układu sercowo-naczyniowego, właściwości nefroprotektoryjne) jest możliwe w określonym stadium PChN przy zastosowaniu wybranego leku. Przed dokonaniem przeglądu najważniejszych leków hipoglikemizujących pod kątem ich zastosowania u chorych z PChN należy stwierdzić, że wraz z zaawansowaniem tej choroby korzyści wynikające z le-

czenia hipoglikemizującego są coraz mniejsze — zaawansowana PChN jest jednym z najsilniejszych czynników ryzyka rozwoju powikłań chorób układu sercowo-naczyniowego i zgonu u chorych na cukrzycę. Intensywność leczenia hipoglikemizującego modyfikuje to ryzyko jedynie w niewielkim stopniu [5].

LECZENIE NIEFARMAKOLOGICZNE CUKRZYCY W PCHN

Dieta zalecana chorym na cukrzycę jest korzystna także z punktu widzenia hamowania postępu PChN. Problem, jaki pojawia się, począwszy od stadium 3, stanowi konieczność zastosowania dodatkowych ograniczeń dietetycznych, które utrudniają planowanie zbilansowanej, wartościowej diety w tej grupie pacjentów. Do najważniejszych należy, niezbędne u wielu chorych, ograniczenie podaży potasu w diecie, które eliminuje z diety większość warzyw i owoców. Bardzo istotne jest także ograniczenie podaży fosforanów — jedna z najważniejszych strategii zarówno hamujących progresję uszkodzenia nerek, jak i ograniczających rozwój powikłań PChN. Podaż białka to szczególne wyzwanie u chorych z PChN — ilość spożywanego białka powinna być stopniowo ograniczana u osób w bardziej zaawansowanych stadiach PChN. Należy jednak pamiętać, że zaawansowana PChN (mocznicą) jest chorobą kataboliczną, stwarzającą duże ryzyko wyniszczenia. Z tego względu podaż nie powinna być mniejsza niż 0,8 g białka na 1 kilogram masy ciała w ciągu doby. Sytuacja, w której w celu opanowania objawów mocznicy należałoby zwiększyć restrykcje dietetyczne (np. stosowanie tzw. diety ziemniaczanej), jest jednoznaczna z koniecznością rozpoczęcia dializoterapii.

STOSOWANIE LEKÓW PRZECIWCUKRZYCOWYCH W PCHN

METFORMINA

Metformina jest lekiem w całości eliminowanym przez nerki. Jest pozbawiona własności nefrotoksycznych, choć pozanerkowe objawy niepożądane związane z jej stosowaniem mogą wystąpić częściej przy obniżonych wartościach GFR. Brak jest badań, które analizowałyby w sposób prospektywny wpływ metforminy na nerki; analizy retrospektywne wskazują, że u chorych otrzymujących metforminę progresja PChN (redukcja GFR lub ryzyko rozwoju schyłkowej niewydolności nerek) była znacznie wolniejsza w porównaniu z chorymi

leczonymi pochodnymi sulfonilomocznika. Dlatego też uważa się, że metformina (zarówno poprzez swój wpływ na glikemię, jak i inne właściwości) wykazuje działanie nefroprotektoryjne. Najważniejszym czynnikiem ograniczającym zastosowanie tego leku przy zmniejszonych wartościach GFR jest obawa przed ciężkim powikłaniem metabolicznym cukrzycy, jakim jest kwasica mleczanowa. Z tego względu wszystkie dostępne zalecenia wskazują na potrzebę dostosowania dawki metforminy do aktualnej wartości GFR (tabela 2 przedstawia aktualne stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego w tej kwestii) [16, 20–22].

Duże badania obserwacyjne, analizujące zagrożenie kwasicą mleczanową u chorych stosujących metforminę, wskazują jednak, że ryzyko to jest bardzo małe i porównywalne z ryzykiem u chorych nieprzyjmujących tego leku: w jednym z zestawień stwierdzono np., że omawiane powikłanie wystąpiło z częstością 3,3 na 100 000 leczonych (i jednocześnie u 4,8 na 100 000 nieotrzymujących tego leku). W tym samym zestawieniu częstość występowania hipoglikemii wyniosła 60 na 100 000 pacjentów leczonych metforminą i 110 na 100 000 nieotrzymujących tego leku; ciężkie hipoglikemie były ponad 20-krotnie częstsze u osób leczonych lekami innymi niż metformina [20]. Interesujące są również obserwacje, w których monitorowano postawy lekarzy wobec leczenia metforminą u chorych ze zmniejszonym GFR. U pacjentów, u których lekarze nie przestrzegali zaleceń dotyczących zmniejszania dawki lub zaprzestania podawania metforminy w przypadku zmniejszonego GFR lub stosowali ten lek, nie zważając na inne (pozanerkowe) przeciwwskazania, także nie odnotowywano istotnie większej zapadalności na kwasicę mleczanową. Nadal obserwowano natomiast korzyści polegające na lepszym wyrównaniu cukrzycy oraz kardio- i nefroprotekcji. Badania obserwacyjne wskazują, że metformina jest stosowana u 1/4–1/3 pacjentów z PChN w stadium 3, często bez zmniejszenia dawki. Mimo częstego niedostosowania dawek metforminy do aktualnych wartości GFR nie obserwowano znaczącego wzrostu ryzyka kwasicy mleczanowej [23]. Można napotkać pogląd, że metforminę w dawce 500 mg raz na dobę można podawać przy przedziale GFR 15–30 ml/min, pod warunkiem czasowego zaprzestania jej podawania w okresach pogorszenia czynności nerek [24]. Ryzyko kwasicy metabolicznej ulegało zwiększeniu u chorych leczonych metforminą wraz ze zmniejszeniem GFR (w badaniu NHANES metforminę przyjmowało aż 40,6%

Tabela 2. Proponowane zasady stosowania metforminy w zależności od wartości eGFR (wg [16, 20, 21])

eGFR [ml/min/1,73 m ²]	Postępowanie	Maksymalna dawka dobową [mg]
≥ 90 (G1)	Bez przeciwwskazań. Monitorowanie czynności nerek raz w roku	3000
60–89 (G2)		
45–59 (G3a)	Możliwa kontynuacja terapii. Monitorowanie czynności nerek co 3–6 miesięcy. Nie stosować przy niestabilnej czynności nerek oraz w sytuacjach spodziewanego pogorszenia ich czynności ¹	2000
30–44 (G3b)	Stosować z ostrożnością, wyłącznie jako kontynuację. Nie rozpoczynać leczenia. Nie przekraczać połowy dawki maksymalnej. Monitorowanie czynności nerek co 3 miesiące. Nie stosować przy niestabilnej czynności nerek oraz w sytuacjach spodziewanego pogorszenia ich czynności ¹	1000
< 30 (G4–G5)	Nie stosować	–

¹Zastosowanie w tych przedziałach GFR jest niezgodne z rejestracją (charakterystyką produktu leczniczego) wielu preparatów dostępnych na rynku — dokumenty te w odniesieniu do różnych preparatów zgodnie wskazują, że lek jest przeciwwskazany przy klirensie kreatyniny < 60 ml/min

chorych z cukrzycą i PChN w stadium 3), przy czym była to kwasica określana jako „subkliniczna” (o umiarkowanym nasileniu) [25].

W przypadkach kwasicy mleczanowej, która wystąpiła u chorych na cukrzycę leczonych metforminą, obserwowano zarówno podwyższone, jak i prawidłowe stężenie tego leku we krwi; nie wykazano także korelacji pomiędzy stężeniem leku i ciężkością kwasicy [20]. Stosując metforminę zgodnie z zaleceniami PTD i dostosowując jej dawkę do GFR, należy pamiętać o kilku dodatkowych warunkach zwiększających bezpieczeństwo terapii:

- cymetydyna jest lekiem hamującym cewkowe wydalanie metforminy i sprzyjającym jej retencji nawet przy relatywnie wysokich wartościach GFR;
- należy rozważyć zmniejszenie dawki leku lub jego czasowe odstawienie w sytuacjach, które mogą sprzyjać zmniejszeniu (często przejściowemu) GFR (np. przed ekspozycją na środek kontrastowy, zwłaszcza podawany dotętniczo);
- chory leczony metforminą powinien kontrolować czynność nerek i konsultować dawkowanie leku w takich sytuacjach, jak: gorączka, wymioty, odwodnienie, zmniejszenie objętości wydalanego moczu z przyczyn „pozanerkowych” (np. przerost prostaty);
- szczególną ostrożność należy zachować przy współistniejącej PChN oraz niewydolności wątroby (upośledzony metabolizm mleczanów) i stanach zagrażających hipoksją [np. zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) lub niewydolności serca].

W charakterystyce produktu leczniczego niektórych preparatów metforminy poja-

wiła się ostatnio istotna zmiana. Na przykład w opisie jednego z nich wskazano, że lek może być stosowany u chorych z GFR w zakresie 30–60 ml/min. Przy GFR w przedziale 30–44 ml/min dawka początkowa nie może być większa niż połowa dawki maksymalnej, tj. 1000 mg/d., natomiast w przedziale 45–59 ml/min można zastosować pełną dawkę leku, tj. 2000 mg/d. (oczywiście preparat nadal jest przeciwwskazany przy GFR < 30 ml/min). Charakterystyka leku dopuszcza tym samym rozpoczęcie terapii również przy niższych przedziałach GFR. Powyższe zapisy zasługują na odnotowanie, ponieważ dowodzą wyjścia zarówno instytucji regulujących i nadzorujących rynek farmaceutyczny, jak i samego producenta naprzeciw oczekiwaniom środowiska lekarskiego na podstawie solidnych podstaw naukowych.

Proponowane przez niektóre grupy ekspertów zasady dotyczące dawkowania metforminy w zależności od wartości GFR przedstawiono w tabeli 2.

PIOGLITAZON

Z punktu widzenia farmakokinetyki pioglitazon jest lekiem „idealnym” do stosowania w PChN, nie podlega on bowiem w ogóle wydalaniu przez nerki i nie podlega kumulacji w PChN. Ponadto badanie PROactive wykazało, że korzyści z leczenia pioglitazonem (zmniejszenie ryzyka powikłań choroby układu sercowo-naczyniowego) były niezależne od czynności nerek i obserwowano je także u chorych z PChN [26]. Zastosowanie leku w chorobach nerek jest jednak ograniczone z kilku poniżej opisanych względów, ponieważ pioglitazon [19, 22, 27]:

- sprzyja retencji sodu i wody oraz powstawaniu obrzęków, a więc może pogłębiać niekorzystne objawy hiperwolemii, powszechnie towarzyszące zaawansowanym stadiom PChN;
- nie powinien być stosowany u chorych z niewydolnością serca (a nawet u 40% chorych z zaawansowaną PChN i cukrzycą typu 2 występuje różnego stopnia uszkodzenie serca);
- jest lekiem aż w 98% wiążącym się z albuminą — jego zastosowanie u chorych z istotnym (nerczycowym) białkomoczem może skutkować nieprzewidywalną farmakokinetyką i farmakodynamiką ze względu na znaczny wzrost wolnej (niewiązanej z białkiem) frakcji tego leku;
- jest metabolizowany przez cytochrom P450, a więc szlak, poprzez który inaktywacji ulega także wiele leków stosowanych w terapii chorób nerek (np. inhibitory kalcyneuryny) oraz podlegający hamowaniu lub indukcji przez inne leki. Dlatego przy stosowaniu pioglitazonu w większym stopniu niż w przypadku innych leków hipoglikemizujących należy zwrócić szczególną uwagę na potencjalne interakcje lekowe.

POCHODNE SULFONYLOMOCZNIKA

Każdy z tych leków ma nieco odmienną charakterystykę w odniesieniu do stosowania w PChN. Wszystkie silnie wiążą się z białkami osocza, podlegają głównie metabolizmowi wątrobowemu i w niewielkim stopniu są wydalone przez nerki w niezmienionej postaci (choć nerki pełną ważną rolę w wydalaniu niektórych metabolitów, w większości niewykazujących jednak działania hipoglikemizującego). Pierwsza z wymienionych właściwości powoduje, że do nieoczekiwanego zwiększenia stężenia aktywnej substancji w osoczu (i tym samym hipoglikemii) może dojść w przypadku stosowania innych leków silnie wiążących się z białkami, które mogą wypierać z tych połączeń pochodne sulfonylomocznika (do leków takich należą antagoniści receptorów β -adrenergicznych i warfaryna). Glipizyd jest metabolizowany w wątrobie do produktów nieaktywnych, a mniej niż 10% dawki zostaje wydalone z moczem (najpewniej może dochodzić do kumulacji niektórych metabolitów, ale nie mają one istotnego działania hipoglikemizującego). Dlatego farmakokinetyka leku nie ulega zmianom w PChN i z tego powodu jest on uważany za wygodny do stosowania u chorych z PChN. Podobne uwagi dotyczą także glikwidonu. Gliklazyd nie ma aktywnych metabolitów i jego

dawkowanie u chorych z PChN nie musi być dostosowane do wartości GFR, choć dawki powinny być zwiększane z dużą ostrożnością. Jest lekiem w bardzo wysokim stopniu (95%) wiążącym się z białkami osocza, zatem mogą go dotyczyć te same zastrzeżenia jak w przypadku pioglitazonu i glipizydu w odniesieniu do pacjentów z masywnym (nerczycowym) białkomoczem. Postacie gliklazynu o przedłużonym uwalnianiu nie zwiększają ryzyka hipoglikemii u chorych z PChN. Uważa się, że epizody hipoglikemii w przypadku stosowania pochodnych sulfonylomocznika mogą być cięższe i przedłużone u chorych z PChN w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Dotyczy to zwłaszcza glimepirydu i wiąże się najprawdopodobniej z występowaniem (i potencjalną akumulacją) jego aktywnych metabolitów. Z tego względu leku należy unikać w PChN 5 i nie przekraczać dawki 1 mg w stadiach 3 i 4 [18, 19, 22, 29, 30].

AKARBOZA

Akarboza jest lekiem wchłanianym z przewodu pokarmowego w mniej niż 2%, jednak jej metabolity (niektóre z nich mogą mieć działanie hipoglikemizujące) mogą osiągać farmakologicznie istotne stężenie we krwi u chorych w zaawansowanych stadiach PChN. Mimo braku dostatecznych dowodów na ewentualne działania niepożądane akarbozy producenci leku uważają GFR < 25 ml/min lub stężenie kreatyniny w surowicy krwi przekraczające 2 mg/dl za przeciwwskazania do jego stosowania [18, 19, 22].

REPAGLINID

Lek ten z punktu widzenia uwarunkowań farmakokinetycznych u chorych z PChN wykazuje wiele podobieństw do pochodnych sulfonylomocznika: metabolizowany jest niemal wyłącznie przez wątrobę, około 8–10% wydalą się z moczem w postaci niezmienionej i dawkowanie nie musi być dostosowywane do GFR (choć zalecana jest ostrożność, zwłaszcza w związku z ryzykiem hipoglikemii przy jednoczesnym stosowaniu innych leków hipoglikemizujących) [15, 18, 29].

ANALOGI GLP-1

Trzy podawane parenteralnie (podskórnie) analogi GLP-1 dostępne na polskim rynku cechują się odmiennymi uwarunkowaniami farmakokinetycznymi. Liraglutyd nie podlega eliminacji przez nerki: dawkowanie nie zmienia się aż do obniżenia się klirensu kreatyniny do 30 ml/min (poniżej tej wartości lek nie

jest jednoznacznie przeciwwskazany, zwraca się jednak uwagę na niedostateczną wiedzę dotyczącą stosowania liraglutynu u takich chorych). W ciężkiej i schyłkowej niewydolności nerek lek nie jest zalecany. W badaniu LEADER, które wykazało, że leczenie liraglutynem zmniejsza ryzyko zgonu z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego oraz zgonu niezależnie od przyczyny, większe korzyści odnieśli pacjenci z wyjściową wartością eGFR < 60 ml/min/1,73 m² niż chorzy z eGFR powyżej tej wartości (w badaniu uczestniczyli nawet chorzy z eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) [31–34].

Eksenatyd, choć jest eliminowany głównie przez nerki, także może być stosowany w dość szerokim przedziale wartości GFR. Przy wartościach klirensu kreatyniny przekraczających 50 ml/min nie jest wymagana redukcja dawki, natomiast przy przedziale 30–50 ml/min należy zachować szczególną ostrożność przy podwyższeniu dawki z 2 × 5 µg/d. do 2 × 10 µg/d. Lek w swojej postaci krótkodziałającej nie jest zalecany przez producenta przy klirensie kreatyniny < 30 ml/min; co ciekawe, w przypadku postaci o przedłużonym działaniu, ze względu na bardzo ograniczone doświadczenie, granica, przy której producent nie zaleca stosowania, przesuwana się do przedziału 30–50 ml/min [35].

Dulaglutyd (podobnie jak eksenatyd o przedłużonym działaniu) podaje się raz w tygodniu. Nie odnotowano istotnej korelacji pomiędzy własnościami farmakokinetycznymi tego leku i klirensem kreatyniny, a u pacjentów z niewydolnością nerek nie obserwuje się zwiększonej częstości zdarzeń niepożądanych [27]. Stosowanie dulaglutynu nie jest zalecane przez producenta przy wartości klirensu kreatyniny poniżej 30 ml/min, co wynika głównie z niewielkiego doświadczenia z tym lekiem u pacjentów w PChN w stadiach 4 i 5. Modyfikacja dawki leku nie jest wymagana przy klirensie kreatyniny przekraczającym wartość 30 ml/min.

INHIBITORY DPP-4

Sitagliptyna, wydalana głównie (w blisko 90%) z moczem w postaci niezmienionej (aktywnej), ulega kumulacji wraz z obniżaniem GFR. Mimo ograniczeń podanych przez producenta lek stosowano bezpiecznie i z dobrym skutkiem w celu wyrównania metabolicznego cukrzycy także w PChN [36]. Dużym bezpieczeństwem i skutecznością u osób z chorobami nerek cechuje się wildagliptyna — lek zarówno wydalany przez nerki, jak i metabolizowany w nerkach,

którego stosowanie w zmniejszonej dawce jest możliwe w każdym stadium PChN, ze schyłkowym włącznie [37]. Podobne uwagi dotyczą saksagliptyny — leku skutecznego i bezpiecznego u chorych w zaawansowanych stadiach PChN, a nawet dializowanych (przy dawce zredukowanej do 2,5 mg/d. w porównaniu ze stosowaną przy GFR > 50 ml/min dawką 5 mg/d). Wildagliptyna i saksagliptyna w niewielkim stopniu (< 10%) wiążą się z białkami osocza; właściwość ta jest silniej wyrażona w przypadku sitagliptyny (30–40%) i zdecydowanie najwyższa w przypadku linagliptyny (> 80%). Ten ostatni lek jest w niewielkim stopniu wydalany przez nerki (tylko ok. 1% dawki pojawia się w moczu w postaci niezmienionej) i w związku z tym jego dawkowanie nie wymaga zmian w żadnym stadium PChN [27]. Jest to zatem z punktu widzenia farmakokinetyki lek najwygodniejszy do stosowania u chorych z PChN. W opublikowanym w roku 2018 badaniu CARMELINA, próbie klinicznej dotyczącej stosowania linagliptyny, leku hipoglikemizującego, w populacji chorych najwyższego ryzyka (6979 pacjentów, z których 57% miało chorobę układu sercowo-naczyniowego, 75% — eGFR < 60 ml/min/1,73 m² i/lub białkomocz > 300 mg/g kreatyniny, 15,2% — eGFR < 30 ml/min/1,73 m², a 33% — jednocześnie PChN i chorobę układu sercowo-naczyniowego) lek nie obniżał ryzyka wystąpienia trzypunktowego „dużego” sercowo-naczyniowego punktu końcowego, jego składowych (zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz udaru lub zawału niezakończonych zgonem) oraz zgonu ze wszystkich przyczyn, ryzyka schyłkowej niewydolności nerek, trwałego zmniejszenia eGFR o co najmniej 50% lub zgonu z przyczyn „nerkowych”. Lek nie zwiększał jednak (co odnotowano wcześniej dla alogliptyny i saksagliptyny) ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca, co dowodzi, że jest to inhibitor GLP-1 szczególnie wskazany w PChN, której bardzo często towarzyszy niewydolność serca [38].

INHIBITORY SGLT-2

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2, *sodium-glucose co-transporter-2*) są z punktu widzenia nefrologów lekami przełomowymi, ponieważ ich wprowadzenie wykazało, że oddziałując na procesy wydalania glukozy przez nerki, można poprawić kontrolę metaboliczną cukrzycy, a także wydłużyć życie chorych dzięki właściwościom tych leków, związanym nie tylko z lepszą kontrolą glikemii.

Kotransporter sodowo-glukozowy typu 2 (SGLT-2) odpowiada za niemal 100-procent-

ową resorpcję zwrotną przesączonej w kłębuszku nerkowym glukozy w cewkach proksymalnych. Hiperglikemia nasila nerkową ekspresję SGLT-2, co powoduje nadmierny wzrost resorpcji zwrotnej glukozy. Mechanizm ten jest jednoznacznie niekorzystny metabolicznie i koncepcja jego zablokowania w celu wywołania „terapeutycznej glikozurii” stanowi nowatorskie podejście do leczenia cukrzycy typu 2, możliwe do wykorzystania także w cukrzycy typu 1 (należy jednak podkreślić, że inhibitory SGLT-2 są zarejestrowane wyłącznie w cukrzycy typu 2 i tylko w tej jednostce chorobowej można je stosować zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego) [39–42]. Na szczególną uwagę zasługują dane z piśmiennictwa, wskazujące, że zastosowanie inhibitorów SGLT-2 w znaczący sposób przyczynia się do zmniejszenia częstości powikłań chorób układu sercowo-naczyniowego, a także zgonów niezależnie od przyczyny (wśród chorych leczonych empagliflozyną) i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawału serca lub udaru niezakończonych zgonem (w przypadku kanagliflozyny). Do empagliflozyny i kanagliflozyny dołączyła w ostatnim czasie dapagliflozyna, dla której wykazano, że znamienne redukuje częstość występowania złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego, na który składały się łącznie zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacje z powodu niewydolności serca (efekt ten był związany ze zmniejszeniem częstości drugiego z wymienionych zdarzeń). Korzyść ta była najsilniej wyrażona u chorych z GFR w przedziale 60–90 ml/min/1,73 m². Dapagliflozyna wykazała się także znaczącym efektem nefroprotektynym: złożony „nerkowy” punkt końcowy (zmniejszenie eGFR o co najmniej 40%, eGFR < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyn „nerkowych”) wystąpił o 24% rzadziej u chorych otrzymujących ten lek w porównaniu z przyjmującymi placebo [43]. Działanie nefroprotektynne wykazano także dla empagliflozyny i kanagliflozyny. Korzystny wpływ na rokowanie chorych na cukrzycę typu 2 wynika zarówno z jej lepszego wyrównania metabolicznego, jak i z innych efektów tych leków: obniżenia ciśnienia tętniczego, redukcji masy ciała, poprawy czynności serca przy spadku zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen, hamowania aktywacji współczulnego układu nerwowego, redukcji nasilenia stresu oksydacyjnego, zwiększenia wydzielania glukagonu i obniżania stężenia kwasu moczowego w osoczu. W ner-

kach leki te zmniejszają zużycie tlenu przez komórki cewek bliższych w związku z mniejszym zapotrzebowaniem na energię zużywaną do reabsorpcji glukozy i sodu. Zmniejszenie resorpcji zwrotnej sodu zachodzi najprawdopodobniej poprzez zablokowanie wymiennika sodowo-protonowego typu 3 (NHE3). Działanie nefroprotektynne zahamowania SGLT-2 może być związane m.in. z nasilaniem ekspresji czynnika indukowanego hipoksją (HIF, *hypoxia inducible factor*) oraz łagodnym efektem urykozuretycznym. Za najważniejszy mechanizm uważa się jednak pobudzenie odruchu cewko-kłębuszkowego: zwiększony ładunek sodu docierający do płamki gęstej pobudza skurcz tętniczki doprowadzającej, co obniża ciśnienie śródkłębuszkowe. Z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2 wiąże się odwracalne zmniejszenie GFR (podobne do obserwowanego po zastosowaniu leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron — RAA) [39]. Aktualne dokumenty rejestracyjne stanowią, że stosowanie leków tej grupy nie jest uzasadnione u pacjentów z GFR < 60 ml/min/1,73 m² ze względu na ubytek czynnych nefronów (a więc i cewek proksymalnych, w których inhibitory SGLT-2 mają swój punkt uchwytu). Obecnie leki z tej grupy są także badane w niższych przedziałach eGFR. Dapagliflozyna okazała się skuteczna w dodatkowej redukcji wartości HbA_{1c}, glikemii na czczo, masy ciała i skurczowego ciśnienia tętniczego po dodaniu do standardowej terapii także u chorych z eGFR 45–59 ml/min/1,73 m² (PChN 3a; badanie DERIVE) [44]. Lek nie wpływał już jednak na stopień wyrównania metabolicznego cukrzycy w PChN w stadiach 3b i 4, choć również w tych grupach chorych nadal prowadził do zmniejszenia masy ciała i ciśnienia tętniczego [45]. Warto jednak wspomnieć, że zarówno w badaniu EMPA-REG (z empagliflozyną), jak i w badaniu CANVAS (z kanagliflozyną) uczestniczyli też chorzy z eGFR w przedziale 30–60 ml/min/1,73 m² [46–48]. W badaniu EMPA-REG największe korzyści sercowo-naczyniowe wystąpiły u pacjentów z eGFR 60–90 ml/min/1,73 m² i były podobne w grupach z eGFR > 90 oraz w przedziale 30–60 ml/min/1,73 m². Z kolei w badaniach CANVAS największą redukcję częstości osiągnięcia złożonego punktu końcowego odnotowano u chorych z eGFR w zakresie 30–60 ml/min/1,73 m². Dane te mogą sugerować, że omawiane leki działają w niższych, niż obecnie zalecane przez producentów przedziałach GFR.

Tabela 3. Zastosowanie doustnych leków hipoglikemizujących oraz analogów GLP-1 u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN)

Grupy leków — preparaty	Ograniczenia w stosowaniu u pacjentów z PChN — dane z ChPL	Metoda oceny czynności nerek w ChPL	Zalecenia PTD 2019
Metformina	Przeciwwskazana przy $Cl_{cr} < 60$ ml/min	Wzór Cockcrofta i Gaulta	Patrz tabela 1
Pioglitazon	Brak ograniczeń i konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z $Cl_{cr} > 4$ ml/min Nie należy stosować u chorych dializowanych	Nie podano ¹	PChN/niewydolności nerek nie wymieniono wśród przeciwwskazań
Repaglinid	Choroby nerek nie mają wpływu na eliminację leku. Nie podano specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania. Opisano zachowanie się AUC leku w różnych przedziałach Cl_{cr}	Nie podano ¹	Lek nie jest wymieniony
Akarboza	Przeciwwskazana w ciężkiej niewydolności nerek ($Cl_{cr} < 25$ ml/min)	Nie podano ¹	PChN/niewydolności nerek nie wymieniono wśród przeciwwskazań
Pochodne sulfonilomocznika			
Glipizyd	PChN/niewydolności nerek nie wymieniono wśród przeciwwskazań	Nie podano ¹	Przeciwwskazane w niewydolności nerek ²
Glimepiryd	Przeciwwskazany w ciężkiej niewydolności nerek (nie zdefiniowano pojęcia „ciężka niewydolność nerek”)	Nie podano	
Gliklazyd	Przeciwwskazany w ciężkiej niewydolności nerek (nie zdefiniowano pojęcia „ciężka niewydolność nerek”)	Nie podano	
Glikwidon	PChN/niewydolności nerek nie wymieniono wśród przeciwwskazań. W przypadku ciężkiej niewydolności nerek (niezdefiniowanej) producent zaleca wnikliwą kontrolę lekarską	Nie podano	
Analogi GLP-1			
Eksenatyd	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki przy Cl_{cr} 50–80 ml/min Należy zachować ostrożność przy zwiększaniu dawki z 5 na 10 μ g u pacjentów z Cl_{cr} 30–50 ml/min Nie zaleca się stosowania przy $Cl_{cr} < 30$ ml/min	Nie podano ¹	PChN/niewydolności nerek nie wymieniono wśród przeciwwskazań
Liraglutyd	Nie jest konieczne dostosowywanie dawki przy Cl_{cr} 60–90 ml/min i 30–59 ml/min Nie ma doświadczenia w stosowaniu przy $Cl_{cr} < 30$ ml/min Nie zaleca się u pacjentów ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (nie zdefiniowano; $Cl_{cr} < 30$ ml/min?), w tym u osób w końcowym stadium choroby nerek Preparatu liraglutylu o przedłużonym działaniu nie zaleca się także w przedziale Cl_{cr} 30–50 ml/min	Nie podano ¹	
Dulaglutyd	U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanie ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki. Nie zaleca się leku przy eGFR wg wzoru CKD-EPI < 30 ml/min/1,73 m ²	CKD-EPI	Lek nie znalazł się w zaleceniach PTD 2019, jest obecnie dostępny w Polsce
Inhibitory GPP-4			
Linagliptyna	PChN/niewydolności nerek nie wymieniono wśród przeciwwskazań	Cl_{cr} w oparciu o 24-godzinną zbiórkę moczu lub wyliczony ze wzoru Cockcrofta-Gaulta wymienione jako techniki oceny czynności nerek w badaniach klinicznych	PChN/niewydolności nerek nie wymieniono wśród przeciwwskazań
Saksagliptyna	Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek Nie zaleca się stosowania w umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności nerek (pojęć nie zdefiniowano)	Nie podano	
Sitagliptyna	Nie jest wymagane dostosowywanie dawki u pacjentów z $Cl_{cr} > 50$ ml/min Nie zaleca się stosowania u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (nie zdefiniowano; $Cl_{cr} \leq 50$ ml/min?)	Nie podano ¹	
Wildagliptyna	Nie jest wymagane dostosowywanie dawki u pacjentów z $Cl_{cr} > 50$ ml/min Dawka leku zalecana u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (nie zdefiniowano; $Cl_{cr} \leq 50$ ml/min?) lub u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wynosi 50 mg 1 \times d.	Nie podano ¹	



Tabela 3 (cd). Zastosowanie doustnych leków hipoglikemizujących oraz analogów GLP-1 u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN)

Grupy leków — preparaty	Ograniczenia w stosowaniu u pacjentów z PChN — dane z ChPL	Metoda oceny czynności nerek w ChPL	Zalecenia PTD 2019
Inhibitory SGLT-2			
Dapagliflozyna	Nie jest zalecana u pacjentów z umiarkowaną do ostrej niewydolności nerek ($Cl_{Cr} < 60$ ml/min lub eGFR < 60 ml/min/1,73 m ²) ³ Nie zaleca się stosowania u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² lub ⁴ $Cl_{Cr} < 60$ ml/min). Nie prowadzono badań dotyczących stosowania leku u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ² lub ⁴ $Cl_{Cr} < 30$ ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD)	Nie podano ¹ Nie podano metody szacowania eGFR	Przeciwwskazane w niewydolności nerek ²
Empagliflozyna	Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² lub ⁴ $Cl_{Cr} \geq 60$ ml/min Nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² lub ⁴ z $Cl_{Cr} < 60$ ml/min U pacjentów tolerujących empagliflozynę, u których wartość eGFR obniżyła się i utrzymuje się < 60 ml/min/1,73 m ² lub ⁴ z $Cl_{Cr} < 60$ ml/min, dawkę należy dostosować lub utrzymywać na poziomie 10 mg 1 × d. Należy przerwać leczenie empagliflozyną u pacjentów, u których wartość eGFR utrzymuje się < 45 ml/min/1,73 m ² lub ⁴ Cl_{Cr} utrzymuje się < 45 ml/min Nie należy stosować empagliflozyny u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek ani u pacjentów dializowanych ⁵	Nie podano ¹ Nie podano metody szacowania eGFR Wzór MDRD wymieniony jako metoda oceny eGFR w jednym z badań klinicznych	
Kanagliflozyna	U pacjentów z eGFR od 60 ml/min/1,73 m ² do < 90 ml/min/1,73 m ² lub ⁴ Cl_{Cr} od 60 ml/min do < 90 ml/min nie jest konieczne dostosowywanie dawki Nie należy rozpoczynać podawania leku u pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² lub ⁴ $Cl_{Cr} < 60$ ml/min U pacjentów tolerujących kanagliflozynę, u których eGFR utrzymuje się trwale < 60 ml/min/1,73 m ² lub ⁴ $Cl_{Cr} < 60$ ml/min, należy dostosować i utrzymywać dawkę 100 mg kanagliflozyny 1 × d. Należy przerwać podawanie kanagliflozyny, gdy eGFR wynosi trwale < 45 ml/min/1,73 m ² lub ⁴ Cl_{Cr} trwale < 45 ml/min Kanagliflozyny nie należy stosować u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek ani u pacjentów dializowanych ⁵	Nie podano ¹ Nie podano metody szacowania eGFR	

ChPL — charakterystyka produktu leczniczego; Cl_{Cr} — klirens kreatyniny; AUC (area under curve) — pole pod krzywą; CKD-EPI — *Creatinine Equation for Glomerular Filtration Rate*

¹Domyślnie — wzór Cockcrofta i Gaulta

²W swoich zaleceniach z roku 2019 PTD nie definiuje pojęcia „niewydolność nerek” i nie podaje punktów odcięcia GFR/ Cl_{Cr} , przy których lek lub grupa leków jest przeciwwskazana; zdefiniowano pojęcie „krańcowa niewydolność nerek: eGFR < 15 ml/min/1,73 m²”

³ChPL dla preparatu Forxiga w języku polskim miesza ze sobą pojęcia „umiarkowana” i „schyłkowa” (dotyczące zaawansowania PChN) oraz „ostra” (dotyczące dynamiki ubytku GFR, nieznajdujące zastosowania w żadnej z klasyfikacji PChN)

⁴Użycie sformułowania eGFR lub Cl_{Cr} jest nieprecyzyjne, ponieważ wartości te u danego pacjenta mogą się od siebie znacznie różnić

⁵Zapis wyniku z braku „efektorów” dla działania leku (tj. czynnych nefronów z receptorami SGLT-2), a nie z danych dotyczących toksyczności u chorych z obniżonym eGFR/ Cl_{Cr}

Sukces inhibitorów SGLT-2 i analogów GLP-1 skłonił towarzystwa diabetologiczne [w tym *American Diabetes Association (ADA)*, *European Association for the Studies in Diabetes (EASD)* i *Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD)*] do opracowania algorytmów wyboru leków hipoglikemizujących o udowodnionych korzyściach zmniejszających ryzyko powikłań chorób układu sercowo-naczyniowego w określonych grupach ryzyka. Wspólny dokument ADA i EASD zaleca, aby zarówno u chorych, u których dominują choroby na podłożu zmian miażdżycowych, jak i u tych, u których na pierwszy plan wysuwa się niewydolność serca lub ne-

rek, lekami preferowanymi były (w przypadku gdy metformina nie wystarcza do uzyskania kontroli metabolicznej cukrzycy) inhibitory SGLT-2 i agoniści receptorów GLP-1 o udowodnionym, korzystnym wpływie na układ sercowo-naczyniowy. W pierwszym ze wskazań obie grupy leków są traktowane równorzędnie; w przypadku gdy dominuje niewydolność serca lub nerek, lekami pierwszego wyboru są inhibitory SGLT-2, a w przypadku braku tolerancji, obecności przeciwwskazań lub zbyt niskiego eGFR — agoniści receptorów GLP-1 [49].

W tabeli 3 podsumowano zasady stosowania leków hipoglikemizujących u chorych z cukrzycą

typu 2 i PChN, uwzględniając zarówno opisy zawarte w charakterystykach poszczególnych produktów leczniczych, jak i zalecenia PTD. Wytyczne PTD w przypadku jakichkolwiek wątpliwości odsyłają Czytelnika do ChPL poszczególnych leków; jak wynika z tabeli 3, ChPL nie zawsze rozstrzygają je jednoznacznie.

INSULINOTERAPIA

Zmiany typowe dla PChN powodują z jednej strony upośledzenie wydzielania insuliny, insulinooporność i pogorszenie utylizacji glukozy, z drugiej zaś — paradoksalnie zwiększają ekspozycję na insulinę endogenną lub podaną jako lek, ponieważ ubywa czynnej tkanki nerkowej pełniącej ważną rolę w eliminacji insuliny na drodze filtracji kłębuszkowej i wydzielania cewkowego oraz poprzez katabolizm tego hormonu (ok. 30% całkowitej eliminacji insuliny). Uważa się (są to opinie ekspertów, nieoparte dowodami naukowymi, które pozwoliłyby na nadanie im rangi jednoznacznych rekomendacji), że przy zmniejszaniu GFR do wartości 10–50 ml/min przeciętne zapotrzebowanie na insulinę spada o około 20–30% w porównaniu z wcześniejszymi stadiami PChN. U chorych w stadium 5 PChN nieleczonych dializami zapotrzebowanie na insulinę spada nawet o 50%. Rozpoczęcie dializoterapii niesie ze sobą dodatkowe wyzwania terapeutyczne. U chorych dializowanych otrzewnowo pojawia się bowiem dodatkowe obciążenie glukozą zawartą w płynie dializacyjnym podawanym do jamy otrzewnej. U pacjentów poddawanych hemodializie (HD) specjalnym wyzwaniem staje się całkowita „odmienność metaboliczna” dni dializ i dni bez dializ (co wiąże się chociażby ze zmianami pór przyjmowania posiłków, dostosowanymi do

czasu wyjazdu na zabieg HD, samego zabiegu i powrotu do domu, co może trwać łącznie nawet 8–10 godzin). W literaturze toczy się nierozstrzygnięta dyskusja dotycząca wad i zalet stosowania różnych preparatów insuliny w PChN. Na jej podstawie nie sposób sformułować żadnych jednoznacznych rekomendacji, choć niektórzy autorzy uważają za najkorzystniejsze stosowanie analogów insuliny, zarówno długo- jak i krótkodziałających. Uważa się, że farmakokinetyka analogów insuliny pod wpływem PChN ulega mniejszym modyfikacjom niż farmakokinetyka insuliny ludzkich. Nie istnieją specyficzne wytyczne dotyczące insulinoterapii u chorych z PChN i należy tu stosować zasady ogólnie przyjęte dla cukrzycy typu 1 lub typu 2, pamiętając (zwłaszcza w zaawansowanych stadiach PChN) o zaakceptowaniu bardziej liberalnych kryteriów wyrównania metabolicznego [6, 50, 51].

PODZIĘKOWANIA

Treść opinii członków Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek odnoszącej się do rozpoznawania i leczenia cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek i wartością eGFR < 60 ml/min uzyskała aprobatę Pana Prof. Krzysztofa Strojka, Konsultanta Krajowego w dziedzinie Diabetologii. Autorzy składają Panu Prof. Krzysztofowi Strojki serdecznie podziękowania za trud włożony w zapoznanie się z treścią niniejszego opracowania i cenne uwagi, które w całości zostały uwzględnione. Treść Stanowiska została także zaakceptowana przez Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego.

STRESZCZENIE

Cukrzyca jest jedną z najczęściej współistniejących chorób u osób z przewlekłą chorobą nerek (PChN) oraz jedną z istotnych przyczyn schyłkowej niewydolności nerek. Ponadto w zaawansowanych stadiach PChN występują liczne zaburzenia metaboliczne, w tym m.in. zaburzenia gospodarki węglowodanowej oraz insulinooporność. Przewlekła choroba nerek jest stanem insulinooporności, do której rozwoju dodatkowo przyczyniają się liczne choroby współistniejące (np. powodujące stan zapalny). Leczenie hipoglikemizujące w cukrzycy napotyka wiele wyzwań, ponieważ wraz z ze zmniejszeniem eGFR istotnie zmienia się dawkowanie poszczególnych leków hipoglikemizujących (zwłaszcza tych, które w formie niezmienionej lub w postaci aktywnych metabolitów są wydalane

przez nerki). Wraz z postępem PChN zwiększa się ryzyko hipoglikemii po zastosowaniu leków przeciwcukrzycowych oraz rośnie częstość występowania innych objawów niepożądanych. Przydatność kliniczna leków hipoglikemizujących najnowszej generacji nie została dotąd zbadana w zaawansowanych stadiach PChN, choć korzyści ze stosowania wielu spośród tych preparatów są związane właśnie z ich działaniem na nerki. Zalecenia Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego stanowią praktyczny przewodnik postępowania w leczeniu cukrzycy typu 2 u chorych z PChN.

Forum Nefrol 2019, tom 12, nr 1, 51–64

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, przewlekła choroba nerek, przemiana węglowodanów, doustne leki hipoglikemizujące, insulina, objawy niepożądane

1. Jaacks L.M., Siegel K.R., Gujral U.P., Narayan K.M. Type 2 diabetes: a 21st century epidemic. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 30: 331–343.
2. Pyram R., Kansara A., Banerji M.A., Loney-Hutchinson L. Chronic kidney disease and diabetes. *Maturitas* 2012; 71: 94–103.
3. Wu N., Bell K., Stanford A. i wsp. Understanding CKD among patients with T2DM: prevalence, temporal trends, and treatment patterns-NHANES 2007–2012. *BMJ Open Diabetes Res. Care* 2016; 4: e000154.
4. Pugliese G., Solini A., Bonora E. i wsp. Chronic kidney disease in type 2 diabetes: lessons from the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicentre Study. *Nutr. Metabol. Cardiovasc. Dis.* 2014; 24: 815–822.
5. Coca S.G., Ismail-Beigi F., Haq N. i wsp. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172: 761–769.
6. Iglesias P., Díez J.J. Insulin therapy in renal disease. *Diabetes Obes. Metab.* 2008; 10: 811–823.
7. Xu H., Carrero J.J. Insulin resistance in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)*. 2017; 22 (supl. 4): 31–34.
8. Leyking S., Fliser D. Insulin resistance in CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 9: 638–640.
9. Sharif A., Hecking M., de Vries A.P. i wsp. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am. J. Transplant.* 2014; 14: 1992–2000.
10. Fathallah N., Slim R., Larif S. i wsp. Drug-induced hyperglycaemia and diabetes. *Drug Saf.* 2015; 38: 1153–1168.
11. Kovesdy C.P., Sharma K., Kalantar-Zadeh K. Glycemic control in diabetic CKD patients: where do we stand? *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 52: 766–777.
12. Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30 (supl. 2): ii1–ii142.
13. Roche-Recinos A., Charlap E., Markell M. Management of glycaemia in diabetic patients with stage IV and V chronic kidney disease. *Curr. Diab. Rep.* 2015; 15: 25.
14. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes — 2018. *Diabetes Care* 2018; 41 (supl. 1): S1–S150.
15. Gianchandani R.Y., Neupane S., Heung M. Hypoglycemia in hospitalized hemodialysis patients with diabetes: an observational study. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2018; 12: 33–38.
16. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2019. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol. Prakt.* 2019; 5: 1–98.
17. Scherthner G., Ritz E., Scherthner G.H. Strict glycaemic control in diabetic patients with CKD or ESRD: beneficial or deadly? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 2044–2047.
18. Arnouts P., Bolignano D., Nistor I. i wsp. Glucose-lowering drugs in patients with chronic kidney disease: a narrative review on pharmacokinetic properties. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29: 1284–1300.
19. Di Lullo L., Mangano M., Ronco C. i wsp. The treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease: what to expect from new oral hypoglycemic agents. *Diabetes Metabol. Syndr.* 2017; 11 (supl. 1): S295–S305.
20. Inzucchi S.E., Lipska K.J., Mayo H. i wsp. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014; 312: 2668–2675.
21. Lipska K.J., Bailey C.J., Inzucchi S.E. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011; 34: 1431–1437.
22. Tuttle K.R., Bakris G.L., Bilous R.W. i wsp. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* 2014; 37: 2864–2883.
23. Penforinis A., Blicklé J.F., Fiquet B. i wsp. How are patients with type 2 diabetes and renal disease monitored and managed? Insights from the observational OREDIA study. *Vasc. Health Risk Manag.* 2014; 10: 341–352.
24. Lalau J.D., Kajbaf F., Bennis Y. i wsp. Metformin treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care.* 2018; 41: 547–553.
25. Kuo C.C., Yeh H.C., Chen B. i wsp. Prevalence of metformin use and the associated risk of metabolic acidosis in US diabetic adults with CKD: a national cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e2175.
26. Schneider C.A., Ferrannini E., DeFronzo R. i wsp. Effect of pioglitazone on cardiovascular outcome in diabetes and chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19: 182–187.
27. Davies M., Chatterjee S., Khunti K. The treatment of type 2 diabetes in the presence of renal impairment: what we should know about newer therapies. *Clin. Pharmacol.* 2016; 6: 61–81.
28. Chaudhury A., Duvoor C., Reddy Dendi V.S. i wsp. Clinical review of antidiabetic drugs: implications for type 2 diabetes mellitus management. *Front. Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 6.
29. Roussel R., Lorraine J., Rodriguez A., Salaun-Martin C. Overview of data concerning the safe use of antihyperglycemic medications in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Adv. Ther.* 2015; 32: 1029–1064.
30. 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: 57–69.
31. Scheen A.J. Pharmacokinetics and clinical use of incretin-based therapies in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Clin. Pharmacokinet.* 2015; 54: 1–21.
32. Muskiet M.H.A., Tonneijck L., Smits M.M. i wsp. GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. *Nat. Rev. Nephrol.* 2017; 13: 605–628.
33. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K. i wsp. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 311–322.
34. Mann J.F.E., Ørsted D.D., Brown-Frandsen K. i wsp. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 839–848.
35. Holman R.R., Bethel M.A., Mentz R.J. i wsp. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 1228–1239.
36. Engel S.S., Suryawanshi S., Stevens S.R. i wsp. Safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: outcomes from TECOS. *Diabetes Obes. Metab.* 2017; 19: 1587–1593.
37. 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: 161–170.

38. Rosenstock J., Perkovic V., Johansen O.E. i wsp.; CARMELINA Investigators. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321: 69–79.
39. Wanner C. EMPA-REG OUTCOME: the nephrologist's point of view. *Am. J. Med.* 2017; 30: S63–S72.
40. Heerspink H.J., Perkins B.A., Fitchett D.H. i wsp. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation* 2016; 134: 752–772.
41. Perrone-Filardi P., Avogaro A., Bonora E. i wsp. Mechanisms linking empagliflozin to cardiovascular and renal protection. *Int. J. Cardiol.* 2017; 241: 450–456.
42. Schernthaner G., Mogensen C.E., Schernthaner G.H. The effects of GLP-1 analogues, DPP-4 inhibitors and SGLT2 inhibitors on the renal system. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2014; 11: 306–323.
43. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. i wsp.; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380: 347–357.
44. Fioretto P., Del Prato S., Buse J.B. i wsp. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): the DERIVE Study. *Diabetes Obes. Metab.* 2018; 20: 2532–2540.
45. Dekkers C.C.J., Wheeler D.C., Sjöström C.D. i wsp. Effects of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and stages 3b–4 chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018; 33: 2005–2011.
46. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. i wsp. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 644–657.
47. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. i wsp. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 2117–2128.
48. Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M. i wsp. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 323–334.
49. Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J. i wsp. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018; 61: 2461–2498.
50. Rajput R., Sinha B., Majumdar S. i wsp. Consensus statement on insulin therapy in chronic kidney disease. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2017; 127: 10–20.
51. 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.