

Ewa Weber, Sławomir Badurek, Marek Muszytowski

Oddział Kliniczny Nefrologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, Wojewódzki Szpital Zespolony im. L. Rydygiera w Toruniu

# Leczenie farmakologiczne cukrzycy u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

## Pharmacotherapy of diabetes in patients with chronic kidney disease

### ABSTRACT

Treating diabetes means keeping a normal and stable blood glucose levels and preventing hypoglycemia. Doing so is especially difficult in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease because the antidiabetic drugs metabolism may be disturbed by impaired glomerular filtration rate. As a result, the drug action might be diminished and the risk of

side effects is increased. Recent years saw a significant progress in pharmacotherapy of diabetes. In this paper we systematize the current knowledge on various treatments with antidiabetic drugs in patients with chronic kidney disease, including those on renal replacement therapy.

Forum Nefrol 2017, vol 10, no 4, 289–296

**Key words:** diabetes mellitus therapy, chronic kidney disease, renal replacement therapy

### WSTĘP

Przewlekła choroba nerek (PChN) dotyczy około 10% ludzi na świecie, a najczęstszą jej przyczyną jest cukrzyca [1]. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) liczba chorych na cukrzycę stale rośnie i do 2030 roku będzie ona chorobą stanowiącą 7. najczęstszą przyczynę zgonów na świecie [2]. Powoduje to konieczność przede wszystkim aktywnej promocji zdrowego stylu życia jako prewencji pierwotnej wystąpienia cukrzycy, jak również intensywnego jej leczenia, by nie dopuścić do wystąpienia odległych powikłań. Współistnienie cukrzycy i PChN stanowi istotny czynnik ryzyka zwiększonej zachorowalności i śmiertelności, głównie z przyczyn sercowo-naczyniowych [3].

Podstawowy cel leczenia chorych na cukrzycę typu 2, jakim jest prawidłowe wyrównanie glikemii, zgodnie z wytycznymi towarzystw

naukowych może być osiągnięty nie tylko poprzez stosowanie insuliny, ale również dzięki szerokiej gamie leków doustnych i jest kluczowe w prewencji odległych powikłań makro- i mikronaczyniowych, w tym również nefropatii cukrzycowej.

Wybór odpowiedniej terapii u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą i PChN jest trudniejszy z uwagi na upośledzoną filtrację kłębuszkową, często podeszły wiek pacjenta i dodatkowe obciążenia innymi chorobami przewlekłymi (np. otyłością, nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca). Wobec braku idealnego leku przeciwcukrzycowego dla chorych z PChN stosowanie niektórych z nich jest ograniczone lub wręcz niemożliwe, gdyż wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (tab. 1).

Szczególnej uwagi wymaga leczenie chorych z cukrzycą dializowanych. W doborze odpowiedniej terapii należy brać pod uwagę

### Adres do korespondencji:

dr n. med. Ewa Weber  
Oddział Kliniczny Nefrologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych  
Wojewódzki Szpital Zespolony  
im. L. Rydygiera w Toruniu  
ul. Św. Józefa 53–59, 87–100 Toruń  
tel.: 56 679 3263  
e-mail: ewaweber33@gmail.com

**Tabela 1.** Cechy idealnego leku przeciwcukrzycowego u pacjenta z przewlekłą chorobą nerek

Skuteczność w obniżaniu glikemii na czczo i poposiłkowej
Zmniejszenie masy ciała, ale nie za cenę znacznego odwodnienia (ryzyko zwiększenia stężenia kreatyniny)
Brak hipoglikemii
Brak retencji płynów
Dodatkowe działanie nefroprotektcyjne
Dobra tolerancja przez pacjenta
Bezpieczeństwo, brak skutków ubocznych
Łatwość dawkowania
Brak konieczności częstego monitorowania poziomu glikemii
Przystępna, akceptowalna dla pacjenta cena

z jednej strony szkodliwość długotrwałej hiperglikemii, zwiększone ryzyko śmierci z powodu chorób sercowo naczyniowych, a także stany hipoglikemii spowodowane zaburzoną metabolizacją egzogennej insuliny oraz upośledzoną glukoneogenezą [4, 5]. U chorych z cukrzycą dializowanych otrzewnowo istotny problem stanowi wprowadzany kilka razy na dobę do otrzewnej bogaty w glukozę płyn dializacyjny, co może powodować dodatkową absorpcję do krwi nawet około 200 g glukozy dziennie [6]. Wytyczne nie podają konkretnych celów terapeutycznych i algorytmów postępowania w tej grupie chorych.

Dodatkowym problemem w leczeniu cukrzycy u chorych dializowanych jest monitorowanie leczenia. Występująca u hemodializowanych niekiedy znaczna niedokrwistość, konieczność przetaczania koncentratu krwinek czerwonych lub podawanie erytropoetyny, zaniżają stężenie hemoglobiny glikowanej ( $HbA_{1c}$ ), która jest powszechnie stosowanym parametrem długookresowego wyrównania glikemii. Wydaje się, że lepszym wskaźnikiem wyrównania glikemii u tych chorych jest glikowana albumina (GA, *glycated albumin*), której stężenie nie zależy od czasu życia erytrocytów. Stężenie GA może być zaniżone u chorych dializowanych otrzewnowo z uwagi na przechodzenie albumin do płynu dializacyjnego. Mimo to, w porównaniu z  $HbA_{1c}$ , GA wydaje się być bardziej wiarygodnym wskaźnikiem wyrównania glikemii [7]. Niestety, koszt testu nie pozwala na razie na jego powszechne zastosowanie.

Mając świadomość złożonego problemu terapeutycznego, jakim jest skuteczne leczenie cukrzycy u chorych z PChN, autorzy podjęli próbę zebrania i usystematyzowania obecnej wiedzy na temat leczenia przeciwcukrzycowe-

go u pacjentów z upośledzoną filtracją kłębuszkową oraz tych poddawanych zabiegom przewlekłej dializoterapii i po transplantacji nerki.

## LECZENIE INSULINA

Dotychczas dla większości pacjentów z umiarkowaną i zaawansowaną PChN leczonych zachowawczo insulina była lekiem z wyboru, choć jej stosowanie nigdy nie było pozbawione skutków ubocznych. Obecnie z uwagi na duży wybór preparatów zarówno insuliny ludzkiej krótko działającej (neutralnej), średnio długo działającej (izofanowej, NPH), jak i mieszanek insulinowych oraz analogów krótko i długo działających można łatwiej indywidualizować terapię cukrzycy w zależności od potrzeb chorego, jego trybu życia, metody leczenia nerkozastępczego i możliwości finansowych. Nie ma jednoznacznych schematów leczenia; zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) mówią jasno, by tak dobrać leki, żeby osiągnąć cele terapeutyczne. A zatem istnieje możliwość łączenia terapii lekami doustnymi i insuliną oraz leczenia samą insuliną w różnych schematach — może być to insulina NPH podawana raz dziennie, mieszanki insuliny ludzkiej stosowane 2 razy na dobę, mieszanki analogów 2–3 razy na dobę, intensywne insulinoterapie ze stałymi dawkami insuliny albo w zależności od liczby spożywanych wymienników węglowodanowych, a także pojedyncze wstrzyknięcia analogów krótko działających do posiłków. Chorzy na cukrzycę typu 1 są coraz częściej leczeni za pomocą różnego typu pomp insulinowych. Przy upośledzonej filtracji kłębuszkowej dobór optymalnego schematu i dawkowania insuliny jest bardzo trudny z uwagi na zwiększone ryzyko niedocukrzeń oraz jednoczesny wzrost insu-

▶▶Znaczna niedokrwistość, przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych lub podawanie erytropoetyny zaniżają u chorych na PChN i cukrzycę stężenie  $HbA_{1c}$  ◀◀

▶▶Przy upośledzonej filtracji kłębuszkowej dobór optymalnego schematu i dawkowania insuliny z uwagi na zwiększone ryzyko hipoglikemii oraz jednoczesny wzrost insulinooporności i wychwytu insuliny w cewkach proksymalnych jest bardzo trudny ◀◀

**Tabela 2.** Dawkowanie doustnych leków przeciwcukrzycowych w zależności od stadium niewydolności nerek według różnych źródeł [4, 8, 10, 11, 12, 17, 18, 22, 23]

Grupa leków	Lek	GFR ≥ 90 (DS)	GFR 60–89	GFR 45–59	GFR 30–44	GFR 15–29	GFR < 14	HD/DO	ChPL Polska
Pochodne biguanidu	Metformina	Maks. 1 g 3 ×/d.	DS	RD o 50%	RD/X	X	X	X	GFR > 60
Pochodne sulfonilomocznika	Glipizyd	2,5–20 mg	DS	DS/RD	RD	X	X	RD 2,5–10 mg	GFR > 30
	Glimepiryd	1–6 mg	DS/RD	RD/X	X	X	X	BD	GFR > 30
	Gliklazyd	40–320 mg	DS/RD	RD	RD	RD/X	X	RD 40–240 mg	GFR > 30
	Glibenklamid	2,5–15 mg	RD	X	X	X	X	BD	(–)
Inhibitory alfa-glukozydazy	Akarboza	Maks. 100 mg 3 ×/d.	DS	DS	DS	X	X	X	GFR > 25
Glinidy	Repaglinid	0,5–16 mg	DS	DS	DS/RD	DS/RD	DS/RD 0,5 mg	RD 0,5–12 mg	(–)
Tiazolidinediony	Pioglitazon	15–45 mg	DS	DS	DS	DS	DS	DS/X	GFR > 4
Inhibitory DPP-4	Sitagliptyna	100 mg	DS	RD 50 mg	RD 50 mg	RD 25 mg	RD 25 mg	RD 25 mg	Dawka w zależności od GFR
	Wildagliptyna	100 mg	DS	DS/RD 50 mg	RD 50 mg	RD 50 mg	RD 50 mg	RD 50 mg	Dawka w zależności od GFR
	Saksagliptyna	5 mg	DS	RD 2,5 mg	RD 2,5 mg	RD 2,5 mg	X	RD/X 2,5 mg	GFR > 60
	Linagliptyna	5 mg	DS	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg	Można stosować
	Alogliptyna	6,25–25 mg	DS	RD 12,5 mg	RD 12,5 mg	RD 6,25 mg	RD 6,25 mg	RD/X 6,25 mg	–
	Teneligliptyna	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	–
Analogi GLP-1	Liraglutyd	0,6–1,8 µg s.c. 1 ×/d.	DS	DS/X	DS/X	X	X	BD	GFR > 30
	Liksyesenatyd	10–20 µg s.c. 1 ×/d.	DS	DS/X	RD/X	X	X	BD	GFR > 30
	Eksanatyd	5–10 µg s.c. 2 ×/d. 2 mg s.c. 1 ×/tydz.	DS	RD	RD 5 µg	X	X	BD	GFR > 30
			DS	5 µg	X	X	X		
	Dulaglutyd	0,75–1,5 mg s.c. 1 ×/tydz.	DS	DS	DS	X	X	BD	(–)
Albiglutyd	30–50 mg s.c. 1 ×/tydz.	DS	DS	DS	X	X	BD	(–)	
Inhibitory SGLT-1	Empagliflozyna	10–25 mg	DS	RD 10 mg	X	X	X	X	GFR > 45
	Dapagliflozyna	5–10 mg	DS	X	X	X	X	X	GFR > 60
	Kanagliflozyna	100–300 mg	DS	RD 100 mg	X	X	X	X	GFR > 45

GFR (glomerular filtration rate) — współczynnik przesączania kłębuszkowego [w ml/min/1,73 m<sup>2</sup>]; DS — dawka standardowa na dobę; RD — redukcja dawki; X — przeciwwskazany; p.o. (per os) — doustnie; s.c. (sub cutaneous) — podskórnie; HD — hemodializa; DO — dializa otrzewnowa; ChPL — charakterystyka produktu leczniczego; d — doba; tydz. — tydzień; BD — brak danych; (–) — niedostępny w Polsce

linooporności i wychwyty insuliny w cewkach proksymalnych [8].

Pojawia się pytanie, czy i pod jakimi warunkami niektóre z dostępnych doustnych leków przeciwcukrzycowych przynajmniej na pewien czas mogłyby zastąpić insulinę u pacjentów ze znacznie upośledzoną funkcją nerek oraz u tych poddawanych dializoterapii (tab. 2).

### POCHODNE BIGUANIDU — METFORMINA

(Avamina, Etfom, Formetic, Glucophage, Metfogamma, Metformax, Metformin bluefish, Metformin galena, Metifor, Siofor)

Metformina była stosowana w leczeniu cukrzycy już pod koniec lat 50. XX wieku, jednak po 20 latach wycofano ją z obawy przed

**Tabela 3.** Schemat dawkowania metforminy i kontroli czynności nerek według zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2017 roku

	GFR > 60	GFR 45–59	GFR 30–44	GFR < 30
Dawka	DS	DS	RD o 50%	X
Rozpoczęcie leczenia	Tak	Tak	Nie	Nie
Kontynuacja leczenia	Tak	Tak	Tak	Nie
Kontrola kreatyniny i GFR	1 ×/rok	Co 3–6 mies.	Co 3 mies.	–

GFR (*glomerular filtration rate*) — współczynnik przesączania kłębuszkowego [w ml/min/1,73 m<sup>2</sup>]; DS — dawka standardowa na dobę; RD — redukcja dawki; X — przeciwwskazany

ciężkim powikłaniem, jakim była kwasica mleczanowa. Dopiero po opublikowaniu wyników badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) po kolejnych 20 latach, w którym udowodniono, że metformina zmniejsza częstość powikłań cukrzycy, lek ten znów stał się popularny [9]. Jego wielokierunkowe działanie, jakim jest zmniejszenie wątrobowej produkcji glukozy, zwiększenie obwodowego jej zużycia, zmniejszenie insulinooporności, obniżenie zarówno glikemii na czczo, jak i poposiłkowej, ułatwianie chudnięcia u osób otyłych, sprawia, że jest lekiem pierwszego rzutu w cukrzycy typu 2 u osób z zespołem metabolicznym i stanem przedcukrzycowym. Wyniki badań wskazują również na nefroprotektoryny wpływ metforminy oraz na jej potencjalne działanie antyoksydacyjne [8]. Metformina jest wydalana przez nerki, co sprawia, że konieczna jest redukcja dawek leku przy obniżonych wartościach szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR, *estimated glomerular filtration rate*) u pacjenta i częstsze monitorowanie funkcji nerek w trakcie leczenia (zalecenia PTD z 2017 r.) [10] (tab. 3).

### POCHODNE SULFONYLOMOCZNIKA

**Glipizyd** (*Glibense GITS, Glipizide BP*)

Glibenklamid, gliburyd (*niedostępne w Polsce*)

**Glimepiryd** (*Amaryl, Avaron, Diaril, Glibetic, Glidiamid, GlimeHexal, Glimepiride Accord, Glimepiride Genoptim, Glitoprel, Pemidal, Synglic*)

**Gliklazyd** (*Diabrezide, Diagen, Diaprel MR, Diazidan, Gliclada, Gliclastad, Simazide MR*)

Pochodne sulfonylomocznika stymulują endogenne wydzielanie insuliny przez komórki beta trzustki, a tym samym wpływają na obniżenie glikemii na czczo i poposiłkowej. Ich działanie wiąże się jednak z ryzykiem hipoglikemii i przyrostem masy ciała. Gliklazyd cechuje się że znacznie mniejszym

ryzykiem hipoglikemii niż pozostałe leków z tej grupy. Jest to spowodowane usuwaniem przez nerki nieaktywnego metabolitu tego leku, wymaga on jednak redukcji dawki przy eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [8]. Pochodne sulfonylomocznika są przeciwwskazane u pacjentów z eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Stosowanie glipizydu i gliklazynu u chorych dializowanych jest dopuszczalne w znacznie zredukowanych dawkach.

### INHIBITORY ALFAGLUKOZYDAZY — AKARBOZA

(*Adeksa, Glucobay*)

Ich mechanizm działania polega na zmniejszaniu wchłaniania węglowodanów w przewodzie pokarmowym, gdzie są prawie całkowicie metabolizowane. W niewielkim stopniu obniżają stężenie HbA<sub>1c</sub>. Z powodu braku wieloletnich badań nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania tych leków u pacjentów z PChN są one przeciwwskazane przy eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [8].

### GLINIDY — REPAGLINID, NETEGLINID

(*niedostępne w Polsce*)

Są to leki, podobnie jak pochodne sulfonylomocznika, stymulujące wydzielanie insuliny z komórek beta trzustki, ale z uwagi na to, że wchłaniane są szybko i mają krótki czas działania, redukują głównie hiperglikemię poposiłkową. Ich działanie wiąże się również z ryzykiem hipoglikemii. Mogą być stosowane we wszystkich stadiach PChN z koniecznością redukcji dawki przy eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [11].

### TIAZOLIDYNEJONY — PIOGLITAZON

(*Pioglitazone, Bioton*)

Pioglitazon poprzez swoje działanie na receptory aktywowane przez proliferatory

▶▶ Metformina jest wydalana przez nerki, co sprawia, że konieczne jest zredukowanie dawek leku przy obniżonych wartościach eGFR i częstsze monitorowanie funkcji nerek w trakcie leczenia◀◀

peroksysomów gamma (PPAR- $\gamma$ , *peroxisome proliferator-activated receptors gamma*) w komórkach tkanki tłuszczowej, mięśni szkieletowych i wątroby powoduje zmniejszenie insulinooporności, a także obniżenie poziomu glukozy i kwasów tłuszczowych we krwi. Jest korzystnym i względnie bezpiecznym lekiem u pacjentów z PChN z uwagi na swój prawie całkowicie wątrobowy metabolizm, przez co nie wymaga redukcji dawek nawet w schyłkowym stadium choroby. Z najważniejszych działań niepożądanych należy wymienić tendencję do retencji płynów i hiperwolemii, co może utrudniać leczenie chorych ze współistniejącą niewydolnością serca i jest bezpośrednią przyczyną unikania pioglitazonu u chorych hemodializowanych.

#### **INHIBITORY DIPEPTYDYLOPEPTYDAZY 4 (DPP-4) — GLIPTYNY, LEKI INKRETYNOWE**

**Sitagliptyna** (*Januvia, Ristaben*)

**Wildagliptyna** (*Galvus*)

**Saksagliptyna** (*Onglyza*)

**Linagliptyna** (*Trajenta*)

**Alogliptyna** (*niedostępna w Polsce*)

**Teneligliptyna** (*niedostępna w Polsce*)

Leki te hamują inaktywację peptydu glukagonopodobnego typu 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide-1*), co powoduje zwiększenie stężenia endogennych inkretyn, które zwiększają wrażliwość na glukozę zarówno komórek beta, jak i alfa trzustki, co w konsekwencji powoduje wzrost wydzielania insuliny oraz glukagonu i względną równowagę w ich działaniu. Dzięki temu leki te nie powodują hipoglikemii oraz przyrostu masy ciała.

W wielu badaniach klinicznych podkreśla się korzystne efekty działania inhibitorów DPP-4 u pacjentów z PChN, nawet w jej schyłkowym stadium. Leki te skutecznie obniżają glikemię, są dobrze tolerowane, nie powodują ciężkich hipoglikemii i przyrostu masy ciała. Dodatkowo przypisuje się im działanie nefroprotekcyjne, między innymi poprzez zmniejszanie albuminurii, co może być mechanizmem chroniącym przed rozwojem nefropatii cukrzycowej, jednak potwierdzenie tego faktu wymaga większej liczby badań [11, 12].

Inhibitory DPP-4 mogą być stosowane u chorych we wszystkich stadiach PChN oraz u pacjentów dializowanych [4, 5, 12]. Lekiem z wyboru u pacjentów z PChN jest linagliptyna, która w całości jest eliminowana z żółcią i można ją stosować we wszystkich stadiach choroby bez redukcji dawek. Z powodzeniem mogą je

też przyjmować chorzy przewlekle hemodializowani i dializowani otrzewnowo [4].

#### **AGONIŚCI PEPTYDU GLUKAGONOPODOBNEGO TYPU 1 (GLP-1)**

**Liraglutyd** (*Victoza*)

**Liksyesenatyd** (*Lyxumia*)

**Eksanatyd** (*niedostępny w Polsce*)

Leki te, aktywując receptor GLP-1, obniżają glikemię, zwiększając jednocześnie wydzielanie endogennej insuliny, hamując wydzielanie glukagonu, spowalniają opróżnianie żołądka i powodują uczucie sytości. Istotnie redukują stężenie HbA<sub>1c</sub> przy niskim ryzyku hipoglikemii. Dodatkowo eksanatyd i liraglutyd zmniejszają albuminurię [13, 14]. Niedogodnością w ich stosowaniu jest to, że muszą być podawane podskórnie i mogą powodować nudności i niewielkie reakcje w miejscach wstrzyknięcia.

Między sobą różnią się czasem działania — krótko działające są stosowane 1 lub 2 razy dziennie (odpowiednio liraglutyd i eksanatyd), a wolno i długo działające — eksanatyd, albiglutyd, dulaglutyd — raz w tygodniu.

U pacjentów z PChN w stadium 2. i 3. można podawać większość leków z tej grupy, niekiedy w zredukowanych dawkach. W 3. stadium PChN przeciwwskazany jest eksanatyd w formie długo działającej. Nie zaleca się stosowania analogów GLP-1 u chorych z eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> z uwagi na brak dostatecznych danych co do ich bezpieczeństwa, nie zaś z powodu szczególnych działań niepożądanych [11].

W Europie analogi GLP-1 nie są zarejestrowane w leczeniu pacjentów hemodializowanych, ale w Stanach Zjednoczonych są szeroko stosowane i bezpieczne pod warunkiem odpowiedniego dostosowania dawkowania [5].

#### **INHIBITORY KOTRANSPORTERA SODOWO-GLUKOZOWEGO 2 (SGLT-2), FLOZYNY**

**Empagliflozyna** (*Jardiance*)

**Dapagliflozyna** (*Froxima*)

**Kanagliflozyna** (*Invokana*)

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2, *sodium-glucose co-transporter 2*) obniżają glikemię poprzez hamowanie reabsorpcji glukozy w cewkach bliższych nefronu i zwiększone jej wydalanie z moczem. Redukują stężenie HbA<sub>1c</sub>, zmniejszają masę ciała i mają działanie odwadniające. Znalazły uznanie w kardiologii jako leki zmniejszające

▶▶ Inhibitory DPP-4 mogą być stosowane u chorych we wszystkich stadiach PChN oraz u pacjentów dializowanych ◀◀



ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonego zgonem oraz udaru mózgu niezakończonego zgonem u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i cukrzycą typu 2 [15]. Wyniki badań wskazują na ich działania nefroprotektyjne, u podłoża którego leży redukcja ciśnienia wewnątrzkrębuszkowego, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia hiperfiltracji i albuminurii [16]. Z uwagi na fakt, że ich działanie bezpośrednio zależy od funkcji nerek, są z oczywistych względów przeciwwskazane w chorych z eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## PACJENCI DIALIZOWANI

Jak już wspomniano we wstępie, leczenie cukrzycy u chorych dializowanych niesie ze sobą wiele dylematów, zarówno co do doboru terapii, jak i prawidłowego monitorowania leczenia. Metformina, inhibitory alfa-gukozydazy i SGLT-2 są bezwzględnie przeciwwskazane. Tiazolidynediony są dopuszczalne, choć niezalecane z uwagi na ryzyko hiperwolemii. Możliwe jest ostrożne stosowanie pochodnych sulfonylomocznika i glinidów, jednak cały czas trzeba mieć na uwadze zwiększone ryzyko skutków ubocznych [17]. Insulina może być stosowana zawsze, jednak należy pamiętać o ryzyku hipoglikemii, możliwym przyroście masy ciała i trudnościach w dostosowaniu dawek insuliny, szczególnie w trakcie przerywanej hemodializoterapii. U tych chorych koniecznym warunkiem zmniejszającym ryzyko hipoglikemii jest stosowanie płynu dializacyjnego z dodatkiem glukozy.

Spośród leków doustnych bezpieczne jest podawanie inhibitorów DPP-4. Są dobrze tolerowane, nie powodują hipoglikemii i przyrostu masy ciała, a także mają potencjalne działanie przeciwzapalne, przeciwmiażdżycowe i redukujące ryzyko wystąpienia ostrych incydentów sercowo-naczyniowych [18]. Linagliptyna i teneligliptyna nie wymagają nawet zmiany dawkowania. Linagliptyna, sitagliptyna i wildagliptyna, poza skutecznym obniżaniem glikemii, mają również korzystny wpływ na stężenie trójglicerydów, co jest szczególnie ważne u chorych dializowanych otrzewnowo, u których zaburzenia lipidowe są często bardziej nasilone niż u hemodializowanych [4]. Danych dotyczących stosowania agonistów receptora GLP-1 u pacjentów dializowanych w dostępnym piśmiennictwie jest bardzo mało. W badaniach obserwacyjnych z Japonii w grupie kilku pacjentów, u których stosowano liraglutyd za-

miast insuliny, obserwowano dobrą tolerancję leku, zadowalające profile glikemii i lepszą niż w przypadku leczenia insuliną kontrolę objętości płynów pomiędzy dializami [5].

## PACJENCI PO TRANSPLANTACJI NERKI

W rozważaniach na temat leczenia cukrzycy nie można pominąć powiększającej się z roku na rok grupy pacjentów po transplantacji nerki. Są to chorzy zarówno z wieloletnią cukrzycą, którzy utracili nerki w wyniku jej powikłań, jak i pacjenci z cukrzycą wykrytą po transplantacji.

Czynniki ryzyka potransplantacyjnej cukrzycy (PTDM, *post-transplant diabetes mellitus*) można podzielić na niemodyfikowalne (wiek, rasa, czynniki genetyczne, cukrzyca u członków rodziny, cukrzyca ciążowa, wcześniej wykryta nietolerancja glukozy, dawca płci męskiej i dawca zmarły oraz autosomalnie dominująca dziedziczna wielotorbielowość nerek) oraz te podlegające modyfikacji — otyłość, zespół metaboliczny, wirusowe zapalenie wątroby typu C, infekcja wirusem cytomegalii i leki — steroidy, inhibitory kalcyneuryny (takrolimus bardziej niż cyklosporyna A) oraz syrolimus.

Standardy rozpoznawania PTDM i monitorowania leczenia cukrzycy są takie same jak dla populacji ogólnej. Podobne są również cele leczenia. Należy pamiętać, że utrzymywanie prawidłowych poziomów glikemii powoduje mniejsze ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, które są główną przyczyną zgonów pacjentów z wydolną przeszczepioną nerką. Dobór terapii będzie zależał od czasu wystąpienia cukrzycy, występujących powikłań i stanu chorego.

Żaden z leków doustnych nie jest przeciwwskazany po transplantacji nerki ani też nie opisano szczególnych ich interakcji z lekami immunosupresyjnymi. Metformina może być bezpiecznie stosowana, gdy eGFR przeszczepionej nerki wynosi > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Zmniejsza ona insulinooporność i nie powoduje przyrostu masy ciała, co jest szczególnie ważne w trakcie steroidoterapii. Ograniczeniem dla jej stosowania mogą natomiast być bardziej wyrażone powikłania ze strony przewodu pokarmowego nakładające się na te powodowane przez niektóre leki immunosupresyjne. Pochodne sulfonylomocznika (najlepiej gliklazyd, glipizyd) również można stosować, jednak w połączeniu ze steroidami mogą one powodować nadmierny przyrost masy ciała. Tiazolidynediony

▶▶ Żaden z leków doustnych nie jest przeciwwskazany po transplantacji nerki ◀◀

w krótkotrwałych obserwacjach były skuteczne i miały korzystny wpływ na poprawę funkcji śródbłonna, jednak z uwagi na tendencję do retencji sodu nie są powszechnie stosowane. Inhibitory DPP-4 są u pacjentów po transplantacji nerek stosowane chętnie ze względu na bezpieczeństwo, skuteczność i łatwe dawkowanie, a także działanie przeciwmiażdżycowe i zmniejszające ryzyko ostrych incydentów sercowo-naczyniowych [19]. Skutkiem ubocznym może być zwiększenie liczby infekcji wirusowych, co z kolei potęgowane jest działaniem całego leczenia immunosupresyjnego.

Warto stosować terapię złożoną nawet 2–3 lekami doustnymi, póki efekty są zadowalające, jednak nie powinno się opóźniać włączenia insuliny, jeśli dotychczasowe leczenie jest niewystarczające, gdyż przedłużona hiperglikemia może skutkować odwodnieniem i powikłaniami infekcyjnymi stanowiącymi zagrożenie dla funkcji przeszczepionego narządu i życia pacjenta. Terapia insuliną przynosi też korzyści we wczesnym okresie po transplantacji, kiedy funkcja przeszczepu nie jest jeszcze zupełnie prawidłowa [19].

Po udanym zabiegu przeszczepienia nerki i trzustki możliwe jest uzyskanie trwałej normoglikemii bez konieczności stosowania insuliny. Po przeszczepieniu wysp trzustkowych, niestety tylko u niespełna 50% pacjentów udaje się uzyskać roczną insulinoniezależność. Mimo że większość chorych będzie musiała w krótkim czasie powrócić do leczenia insuliną, to jednak resztkowa funkcja wydzielnicza przeszczepionego narządu uchroni ich przed ciężkimi hipoglikemiami [20].

## PODSUMOWANIE

Leczenie chorych z cukrzycą i PChN stanowi złożony problem i wymaga indywidualnego podejścia do każdego pacjenta. Przed decyzją o wyborze leku należy wziąć pod uwagę stan ogólny chorego, jego wiek i choroby współistniejące, zdolności psychomotoryczne, to, czy na co dzień ma wsparcie bliskich, czy zdany jest tylko na siebie, a także jego status materialny.

Wybór odpowiedniego schematu leczenia utrudnia również rozdzźwięk między zaleceniami dotyczącymi stosowania poszczególnych leków w zależności od źródła, z którego te zalecenia pochodzą — z podręczników, dostępnych publikacji i zaleceń towarzystw diabetologicznych, a także z danych z charakterystyk produktów leczniczych (tab. 2). Według

większości dostępnych publikacji pochodne biguanidu, sulfonylomocznika, inhibitory alfa-glukozydazy, inhibitory SGLT-2 są przeciwwskazane w bardziej zaawansowanych stadiach PChN (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) z uwagi na duże ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Jednak *Renal Drug Handbook* z 2009 roku dopuszcza stosowanie glipizydu, glimepirydu i gliklazydu we wszystkich stadiach PChN pod warunkiem znacznej redukcji dawek [21]. Metformina w USA jest przeciwwskazana przy stężeniu kreatyniny w surowicy krwi  $\geq 1,5$  mg/dl dla mężczyzn i odpowiednio  $\geq 1,4$  mg/dl dla kobiet; w Wielkiej Brytanii przy eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Natomiast *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) zaleca ewaluację dawkowania leku przy eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i odstawienie go przy eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Polskie charakterystyki produktów leczniczych zalecają jej stosowanie jedynie u pacjentów z eGFR > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a zalecenia PTD dopuszczają kontynuację leczenia metforminą w zredukowanych dawkach u chorych tak długo, aż eGFR nie osiągnie 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Skoro w kwestii stosowania tak dobrze sprawdzonych leków przeciwcukrzycowych, jak pochodne biguanidu i sulfonylomocznika, istnieje tak wiele opinii, to cóż dopiero mówić o nowszych lekach, w których stosowaniu doświadczenie na razie jest niewielkie.

Analogi GLP-1 nie są zalecane w 4. i 5. stadium PChN, ale wynika to raczej z braku dostatecznych dowodów na ich bezpieczeństwo, a nie udowodnionej szkodliwości. Glinidy nie są dostępne w Polsce, ale można je stosować we wszystkich stadiach PChN. Tiazolidynediony również nie są przeciwwskazane w żadnym stadium PChN poza pacjentami dializowanymi, jednak z uwagi na ryzyko nadmiernej retencji sodu nie są często stosowane.

Wydaje się, że obecnie najbardziej zbliżonym do idealnego lekiem przeciwcukrzycowym u chorych z PChN są inhibitory DPP-4. Ich stosowanie dopuszczalne jest we wszystkich stadiach niewydolności nerek oraz u chorych dializowanych i po transplantacji nerki. Są skuteczne i dobrze tolerowane przez pacjentów. Nie powodują hipoglikemii, przyrostu masy ciała i hiperwolemii. Niestety, w Polsce nadal jeszcze wysoka cena ogranicza ich stosowanie.

Bez wątplenia leczenie pacjentów z cukrzycą i PChN wymaga uwzględnienia stanu ogólnego pacjenta, czasu trwania cukrzycy i stopnia upośledzenia funkcji nerek. Wybrany rodzaj terapii przeciwcukrzycowej powi-

nien poprzez prawidłowe wyrównanie glikemii minimalizować ryzyko wystąpienia odległych powikłań choroby, ale również powinien być w pełni akceptowany przez pacjenta, który niezrędko musi przyjmować wiele leków, co wiąże się zarówno z obciążeniami natury psychicznej,

jak i ciężarem ekonomicznym. Wszyscy chorzy z PChN wymagają uważnego monitorowania funkcji nerek — tym częstszego, im bardziej zaawansowane jest stadium choroby, a leczenie cukrzyki powinno być odpowiednio modyfikowane w miarę czasu jej trwania.

## STRESZCZENIE

Celem leczenia cukrzyki jest prawidłowe wyrównanie stężenia glukozy we krwi i niedopuszczanie do stanów hipoglikemii. Szczególnie trudno go osiągnąć u pacjentów ze współistniejącą z cukrzyką przewlekłą chorobą nerek (PChN), u których z uwagi na upośledzoną filtrację kłębuszkową metabolizm leków przeciwcukrzykowych może być zaburzony. Skutkiem tego może być niedostateczne działanie leku i/lub zwiększone ryzyko

działań niepożądanych. Z uwagi na znaczący postęp w farmakoterapii cukrzyki, który dokonał się w ostatnich latach, autorzy podjęli próbę zebrania i usystematyzowania współczesnej wiedzy na temat możliwości stosowania insuliny i poszczególnych rodzajów leków przeciwcukrzykowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, w tym leczonych nerkozastępczo.

**Forum Nefrol 2017, tom 10, nr 4, 289–296**

**Słowa kluczowe: leczenie cukrzyki, przewlekła choroba nerek, leczenie nerkozastępcze**

## Piśmiennictwo

1. [www.kidney.org/kidneydisease/global-facts-about-kidney-disease](http://www.kidney.org/kidneydisease/global-facts-about-kidney-disease).
2. <http://www.mz.gov.pl/aktualnosci/who-oglasza-nowe-dane-o-cukrzyki-na-swiecie/>.
3. Grandfils N., Detournay B., Attali C. i wsp. Glucose lowering therapeutic strategies for type 2 diabetic patients with chronic kidney disease in primary care setting in france: a cross-sectional study. *Int. J. Endocrinol.* 2013; 640632. doi: 10.1155/2013/640632.
4. Park S.H., Nam J.Y., Han E. i wsp. Efficacy of different dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors on metabolic parameters in patients with type 2 diabetes undergoing dialysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95: e4543. doi: 10.1097/MD.0000000000004543.
5. Kondo M., Toyoda M., Kimura M. i wsp. Favorable effect on blood volume control in hemodialysis patients with type 2 diabetes after switching from insulin therapy to liraglutide, a human glucagon-like peptide-1 analog — results from a pilot study in Japan. *Tokai J. Exp. Clin. Med.* 2017; 42: 52–57.
6. Li P.K., Culleton B.F., Ariza A. i wsp. Randomized, controlled trial of glucose-sparing peritoneal dialysis in diabetic patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 24: 1889–1900. doi: 10.1681/ASN.2012100987.
7. Kobayashi H., Abe M., Yoshida Y. Glycated albumin versus glycated hemoglobin as a glycemic indicator in diabetic patients on peritoneal dialysis. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: pii: E619. doi: 10.3390/ijms17050619.
8. Betônico C.C., Titan S.M., Correa-Giannella M.L. i wsp. Management of diabetes mellitus in individuals with chronic kidney disease: therapeutic perspectives and glycemic control. *Clinics (Sao Paulo)* 2016; 71: 47–53. doi: 10.6061/clinics/2016(01)08.
9. Bailey C.J. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. 2017. doi: 10.1007/s00125-017-4318-z [Epub ahead of print].
10. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzykę 2017. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna* 2017; 3 (supl. A).
11. 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 Metab Syndr.* 2017; pii: S1871-4021(17)30064-4. doi: 10.1016/j.dsx.2017.03.005 [Epub ahead of print].
12. Abe M., Okada K. DPP-4 inhibitors in diabetic patients with chronic kidney disease and end-stage kidney disease on dialysis in clinical practice. *Contrib. Nephrol.* 2015; 185: 98–115. doi: 10.1159/000380974.
13. Zhang H., Zhang X., Hu C., Lu W. Exenatide reduces urinary transforming growth factor- $\beta$ 1 and type IV collagen excretion in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Blood Press. Res.* 2012; 35: 483–488. doi: 10.1159/000337929.
14. Imamura S., Hirai K., Hirai A. The glucagon-like peptide-1 receptor agonist, liraglutide, attenuates the progression of overt diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Tohoku J. Exp. Med.* 2013; 231: 57–61.
15. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
16. Vallon V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Ann. Rev. Med.* 2015; 66: 255–270. doi: 10.1146/annurev-med-051013-110046.
17. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. National Kidney Foundation. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 60: 850–886. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.07.005.
18. Nakamura Y., Hasegawa H., Tsuji M. i wsp. Diabetes therapies in hemodialysis patients: Dipeptidase-4 inhibitors. *World J. Diabetes* 2015; 6: 840–849. doi: 10.4239/wjd.v6.i6.840.
19. Palepu S., Prasad G.V. New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: Current status and future directions. *World J. Diabetes* 2015; 6: 445–455. doi: 10.4239/wjd.v6.i3.445.
20. Milczarczyk A., Durlik M., Franek E. Przeszczepienie trzustki i wysp trzustkowych w leczeniu cukrzyki typu 1. *Postępy Nauk Medycznych* 2007; 5: 165–167.
21. Ashley C., Currie A. *The renal drug handbook*. Radcliffe Publishing Ltd. Third edition 2009: 466.
22. [http://leki.urpl.gov.pl/files/32\\_Metformax\\_500.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/32_Metformax_500.pdf).
23. Wada N., Mori K., Nakagawa C. i wsp. Improved glycemic control with teneligliptin in patients with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis: Evaluation by continuous glucose monitoring. *J. Diabetes Complications* 2015; 29: 1310–1313. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.07.002.