Poučení k terapii diabetes mellitus u pacientů s renální insuficiencí

MUDr. Jan Vachek, MUDr. PhDr. Oskar Zakiyanov, Ph.D., prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FASN, FERA
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Lékař pečující o pacienta s diabetem je velmi často konfrontován se současnou přítomností jak diabetu, tak snížené funkce ledvin. Protože nemocní s diabetem jsou ohroženi vznikem a rozvojem onemocnění ledvin více než ostatní populace, je třeba u nich po poklesu renální funkce aktivně pátrat. Při poklesu glomerulární filtrace pod 60 ml/min (1 ml/sec) je třeba respektovat metabolické změny (vystupňování katabolizmu při progresi renální insuficience, snížený potenciál glukoneo- a glykogenogeneze, změny farmakokinetických vlastností léčiv – antidiabetik nevýmaje). Pro ošetřujícího lékaře pacienta s diabetem je nezbytné solidní povědomí o mechanismu účinku antidiabetik a jejich metabolismu, aby nedošlo k poškození pacienta nežádoucími účinky terapie, především pak hypoglykemií a lékovými interakcemi. Terapie diabetu se stala mezioborovým problémem, jehož řešení se účastní i nefrolog. Role nefrologa je v péči o pacienty s diabetem široká – není omezena jen na terapii renálních komplikací diabetu a na pomoc s výběrem vhodného antidiabetika podle úrovně renální funkce, zahrnuje i verifikaci renální diagnózy a vyloučení jiné či koincidující nefropatie.

Klíčová slova: diabetes mellitus (DM), chronické onemocnění ledvin (CKD), diabetická nefropatie, nová antidiabetika.

Recommendations for care of patients with diabetes and kidney impairment

The attending physician treating a patient with diabetes is frequently confronted with the simultaneous presence of both diseases: diabetes and reduced kidney function. Patients with diabetes are at high risk of developing kidney disease in comparison with general population, and timely evaluation for the decline of renal function in these patients is very important. Many metabolic changes namely the enhanced catabolism at progressive loss of renal function, diminished gluconeogenesis and glycogenolysis, pharmacokinetic changes of medicaments including antidiabetics should be taken into account at the decrease of glomerular filtration rate below 60 ml/min (1 ml/sec). Comprehensive knowledge of the antidiabetic drugs mechanism of action and their metabolisms seems to be absolutely necessary to prevent side effects of such therapy and patient damage, specifically hypoglycaemia and drug interactions. Management and treatment of diabetes becomes a multidisciplinary task with a participation of a nephrologist. The wide role of nephrologist in the care of diabetic patient is not only limited to the management of diabetic complications and choice of appropriate antidiabetic drug therapy adjusted to renal function, but also includes verification of kidney diagnosis and exclusion of other or coincidence nephropathy.

Key words: diabetes (DM), chronic kidney disease (CKD), diabetic nephropathy, novel antidiabetics.

Úvod

V současnosti užívaná antidiabetika lze dle mechanismu jejich účinku rozdělit do pěti hlavních skupin (1, 2):

- Snížení inzulínové rezistence (biguanidy, thiazolidindiony)
- Přímá či nepřímá stimulace sekrece inzulínu (deriváty sulfonylurey, glinidy, analoga GLP-1, inhibitory DPP-4)
- Zpomalení intestinální resorpce sacharidů (akarbóza)
- Zvýšení renální exkrece glukózy (inhibitory SGLT2 = glifloziny)
- Substituce inzulínu (inzulín a jeho analoga)

Antidiabetika působící snížením inzulínové rezistence

Mezi antidiabetika, jež vedou ke snížení inzulínové rezistence, řadíme biguanidy a thiazolidindiony. Jediným užívaným biguanidem

Tab. 1. Praktické využití antidiabetik u renální insuficience

	CKD G1, G2 (eGFR nad 60 ml/min)	CKD G3a (eGFR 45–59 ml/min)	CKD G3b (eGFR 30–44 ml/min)	CKD G4 (eGFR 15–29 ml/min)	CKD G5 (eGFR pod 15 ml/min)
Biguanidy (metformin)	Bez omezení	Ano, s opatrností (CAVE febrilní stavy, kontrastní látka, ...)	Kontraindikace	Kontraindikace	Kontraindikace
Deriváty sulfonylurey	Bez omezení	Ano, s opatrností, CAVE riziko hypoglykemie u starších zástupců, preferovat glukidon nebo glipizid	Glukidon nebo glipizid	Glukidon nebo glipizid	Glukidon nebo glipizid
Glinidy	Bez omezení	Bez omezení	Bez omezení	Bez omezení	Opatrnost (riziko hypoglykemie vzhledem ke krátkému poločasu prakticky nulové)
Thiazolidindiony (glitazony)	Bez omezení	Bez omezení	Ano, CAVE retence tekutin, srdeční selhání	Ano, CAVE retence tekutin, srdeční selhání	Kontraindikace u pacientů léčených náhradou funkce ledvin
Analoga GLP-1	Bez omezení	Ano, CAVE často GIT obtíže	Ano, redukovat dávku, CAVE velmi často GIT obtíže	Kontraindikace	Kontraindikace
Inhibitory DPP-4	Bez omezení	Bez omezení	Bez omezení	Bez omezení (linagliptin), jinak redukce dávky	Bez omezení (linagliptin), jinak redukce dávky
Akarbóza	Bez omezení	Bez omezení	Bez omezení	Kontraindikace	Kontraindikace
Inhibitory SGLT-2 (glifloziny)	Bez omezení	V terapii pokračovat, nenasazovat nově	Rutině zatím ne (málo dat)	Nepodávat	Nepodávat
Inzulin a inzulínová analoga	Bez omezení	Bez omezení	Bez omezení	Bez omezení (CAVE zpomalená eliminace)	Bez omezení (CAVE zpomalená eliminace)

je metformin, užívaný již téměř sto let a mající v současnosti postavení antidiabetika první linie u pacientů s diabetem 2. typu pro svůj dobře dokumentovaný antidiabetický efekt, příznivý bezpečnostní profil, absenci rizika hypoglykemie při monoterapii, pozitivní vliv na tělesnou hmotnost a lipidové spektrum, dále i velmi nízké náklady na léčbu (3–6). Z pohledu využití biguanidů u pacientů s onemocněním ledvin je však třeba upozornit na nutnost respektování kontraindikací, jež mají snížit riziko laktátové acidózy spojené s metforminem (MALA – metformin-associated lactic acidosis), což je vzácná, ale obávaná komplikace s vysokou mortalitou. Nicméně příčinná souvislost mezi podáváním metforminu a vznikem laktátové acidózy není úplně jednoznačná. Je však známým faktem, že k této komplikaci dochází prakticky výhradně u pacientů se sníženou funkcí ledvin, pravděpodobně mechanismem zvýšení produkce laktátu a supresí glukoneogeneze v játrech. Dosud udávaná arbitrární mez glomerulární filtrace, po jejímž dosažení je doporučováno metformin vysadit, je 60 ml/min (1 ml/sec). Tato hodnota však byla určena na základě modelů eliminace metforminu. Podle recentních metaanalýz a doporučení některých společností se jeví riziko MALA jako nízké i při úrovni glomerulární filtrace mezi 60–45 ml/min, tj. ve stadiu CKD 3B, avšak pouze za předpokladu, že jsou respektovány i další kontraindikace vedoucí ke vzniku laktátové acidózy (ischemie,

infekční stavy, febrilie, aplikace kontrastní látky) (5–7). Je tak svým způsobem podpořena velmi častá praxe pokračovat v terapii metforminem i při poklesu eGFR pod 60 ml/min, pokud jsou pacientovi frekventně vyšetřovány renální funkce a je-li poučen o situacích, kdy je třeba metformin vysadit. Z pohledu nefrologa je však třeba apelovat na nutnost korektního stanovení renální funkce, tj. užitím některého z preferovaných vzorců k výpočtu eGFR z hodnoty sérového kreatininu a dalších parametrů, a varovat před spokojením se s opticky „normální“ kreatininem.

Thiazolidindiony (glitazony) působí mechanismem senzitivace na inzulin, kromě efektů na hepatální metabolismus mají i četné periferní účinky (zvýšení utilizace glukózy v svalové a tukové tkáni). Přestože jde o dosud nejúčinnější léčiva k prolomení rezistence na inzulin, jejich využití značně pokleslo pro vysokou incidenci hepatitidy s jaterním selháním, jakož i pro podezření na nežádoucí účinky na kardiovaskulární systém a obavy ze zvýšení rizika nádorů močového měchýře. V současnosti je tak k dispozici pouze pioglitazon, ostatní preparáty byly staženy z trhu. Ačkoli se pioglitazon nevylučuje renálně, jsou v praxi významnou limitací pro jeho podávání pacientům se sníženou renální funkcí četné nežádoucí účinky, především retence sodíku se vznikem edémů. Protože nejsou zkušenosti s podáváním glitazonů dialyzovaným pacientům, je renální insuficience s nutností náhrady funkce ledvin kontraindikací (8–9).

Antidiabetika působící mechanismem zvýšení sekrece inzulinu

Léčiva z této skupiny lze rozdělit na přímé (deriváty sulfonylurey a glinidy) a nepřímé stimulanty sekrece inzulinu (analoga GLP-1, inhibitory DPP-4). Přímé stimulanty zvyšují sekreci inzulinu bez ohledu na glykémii, a jsou tak spojeny s rizikem hypoglykemie zejména při neadekvátním složení stravy (vynechání jídla), naopak k efektu nepřímých stimulantů je třeba perorálního příjmu potravy a při eu- a hypoglykémii již hladinu glukózy nesnižují.

Deriváty sulfonylurey patří k nejstarším a dosud hojně užívaným antidiabetikům, i když jejich využití v posledních letech klesá, jednak kvůli méně vhodnému metabolickému profilu (riziko nárůstu tělesné hmotnosti), především pak ale kvůli riziku těžkých hypoglykemií. To je nejvíce vyjádřeno u starších zástupců této lékové skupiny (zejména glibenclamid) a je způsobeno akumulací renálně eliminovaných metabolitů. Deriváty sulfonylurey mohou být vhodnou volbou především u starších stabilizovaných diabetiků bez významnějšího snížení renální funkce a pravidelným příjmem potravy, výhodou je jejich dobrý efekt, dlouholetá zkušenost s jejich podáváním i jejich příznivá cena. Většina derivátů sulfonylurey je kontraindikována při poklesu eGFR pod 30 ml/min. (glibenclamid, glimepirid, gliclazid), z hlediska využití při renální insuficienci je nejvhodnější gliquidon a glipizid, jejichž farmakokinetika se u osob s normální funkcí

ledvin a u nemocných s renální insuficiencí neliší. Obvyklá praxe podávání těchto dvou zástupců pacientům s pokročilejším onemocněním ledvin (eGFR 30–15 ml/min), někdy i na dialýze, však není podpořena závěry studií (9–15).

Glinidy lze přirovnat ke krátkodobě působícím derivátům sulfonylurey, protože mechanismus jejich účinku je stejný. Odlišují se však velmi dobou účinku, takže riziko kumulace a hypoglykemie při renální insuficienci je prakticky nulové, je tedy možné je podávat bez ohledu na úroveň renální funkce. Nevýhodou glinidů je nutnost jejich podávání v několika denních dávkách a riziko vzestupu tělesné hmotnosti (16).

Analoga GLP-1 (glucagon-like peptid 1), tj. exenatid, liraglutid a lixisenatid, patří k nověji užívaným léčivům uvedeným na trh v poslední dekádě. Jsou podávána subkutánně, nevyvolávají hypoglykemie a mají vyjádřený příznivý vliv na tělesnou hmotnost, proto např. liraglutid je v USA registrován i jako antiobezitikum. Z hlediska užití při renální insuficienci lze analoga GLP-1 podávat s opatrností a v redukované dávce při eGFR nad 30 ml/min. Prakticky je však podávání těchto léčiv omezeno častými případy gastrointestinálních obtíží s rizikem dehydratace při zvracení, proto je třeba opatrnosti a pacienty náležitě poučit o postupu při protrahovaném zvracení s nedostatečným příjmem tekutin (17–18).

Inhibitory dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4), tj. sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin a alogliptin byly uvedeny na trh rovněž v posledních deseti letech. Jde o nehomogenní skupinu léčiv, jejichž společným mechanismem účinku je inhibice enzymu dipeptidylpeptidázy-4. Výhodou zástupců této skupiny je perorální podávání a příznivý vliv na tělesnou hmotnost, nevýhodou relativně slabý efekt, který obvykle vyžaduje kombinaci s metforminem nebo jiným antidiabetikem. Gliptiny patří mezi antidiabetika s vysokým nefroprotektivním potenciálem. Ten je zprostředkován zlepšením endoteliální funkce, krevního tlaku, snížením závažné odpovědi, zpomalením aterosklerózy. Těž jejich podávání vede k regresi albuminurie a fibrózy intersticia. K terapii DM při poklesu eGFR pod 30 ml/min lze užít sitagliptin, saxagliptin a linagliptin,

příčemž posledně jmenovaný má jednoznačnou výhodu v zanedbatelné renální exkreci a možnosti pokračování v terapii až do stadia náhrady funkce ledvin v neredukované dávce (19–21).

Antidiabetika vedoucí ke zpomalení intestinální resorpce glukózy

Z antidiabetik působících tímto mechanismem je v České republice k dispozici jen akarbóza. Z historických důvodů (dovozový lék, nízká úhrada z veřejného zdravotního pojištění) i praktických (omezený efekt, obvykle malá compliance nemocných, nepříjemné nežádoucí účinky, nutnost podávání třikrát denně) jejich podávání není v našich podmínkách příliš rozšířeno. Při renální insuficienci je kontraindikováno podávání akarbózy pod eGFR 25 ml/hod., protože ačkoli samotná akarbóza se nekumuluje, renálně eliminované metabolity ano (22).

Antidiabetika působící zvýšení renální exkrece glukózy

Inhibitory SGLT-2 (glifloziny), tj. empagliflozin, canagliflozin a dapagliflozin, představují nejnovější skupinu antidiabetik. U osob s normální renální funkcí vede jejich podávání k navození glykosurie a vyloučení cca 40–80 g glukózy močí, což navozuje lačné i postprandiální snížení glykemie a zlepšení metabolické kompenzace – zlepšení funkce betabuněk a inzulínové senzitivity.

V září 2015 byly zveřejněny velmi působivé výsledky ze studie EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients). Ta ukázala dramatický přínos podávání inhibitoru SGLT-2 především ve smyslu redukce kardiovaskulární mortality. Po dlouhé době jde o léčivo, u něhož je kromě ovlivnění hodnoty glykemie prokázána přidaná hodnota v podobě snížení celkové mortality, kardiovaskulární mortality a rizika hospitalizace pro srdeční selhání, a to u pacientů léčených již dosud optimální terapií užívanou v sekundární prevenci srdečně-cévních komplikací.

Z nefrologického pohledu jde o velmi perspektivní léčiva s potenciálně nefroprotektivním

efektem daným mj. snížením intraglomerulární tenze, snížením hyperfiltrace v ledvinách, redukcí tubulární glukózové toxicity, redukcí urikémie a rizika vzniku nefrolitiázy. Nežádoucím účinkem léčby mohou být urogenitální infekce.

Terapii glifloziny lze nasadit při eGFR nad 60 ml/min, při poklesu pod 60 ml/min lze v terapii pokračovat až do 45 ml/min (23–24).

Inzulín

Inzulín je základním antidiabetikem, k terapii DM 2. typu je užíván až při selhání ostatních antidiabetik. Protože je eliminován renálně, je v praxi obvykle nutné při progresi renální insuficience snížit dávky inzulínu asi o 25 %. Podobně je třeba interpretovat zlepšení markerů dlouhodobé kompenzace diabetu (např. při měření HbA1C v ordinaci) v kontextu znalosti tohoto faktu – zlepšení může být dáno nikoli lepší adhezí k terapii, ale progresí renální insuficience.

Závěr

K terapii diabetu u pacientů s renální insuficiencí lze užít léčiva ze všech výše uvedených léčkových skupin. Při výběru vhodného antidiabetika je třeba se řídit mechanismem efektu a možnými nežádoucími účinky. Vzhledem ke vzrůstajícímu počtu pacientů s diabetem a renální insuficiencí je nutné po onemocnění ledvin aktivně pátrat. Úroveň renální funkce je třeba hodnotit nejen vyšetřením sérového kreatininu, ale i adjustací na věk a antropometrické parametry s použitím některého z preferovaných vzorců. Oproti dřívějším doporučením se nyní připouští u dobře spolupracujících a nerizikových pacientů možnost zvažovat terapii metforminem i při další progresi renální insuficience do stadia CKD 3a. Při zvažování terapie jinými antidiabetiky je třeba vzít v úvahu i různé další faktory, např. pravidelnost příjmu potravy a další komorbidit, a volit léčiva s co nejnižší renální eliminací. K dispozici jsou nové perspektivní léky, nejzajímavějším přírůstkem do rodiny nových antidiabetik v poslední době jsou inhibitory SGLT-2, jež výrazně snižují kardiovaskulární riziko.

LITERATURA

1. Avogaro A, Scherthaner G. Achieving glycemic control in patients with type 2 diabetes and renal impairment. *Acta Diabetol.* 2013; 50: 283–291.
2. Hartmann B, Czock D, Keller F. Drug therapy in patients with chronic renal failure. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 647–655.

3. Zang M, Zuccollo A, Hou X, et al. AMP-activated protein kinase resistant human is required for the lipid-lowering effect of metformin in insulin HepG2 cells. *J Biol Chem* 2004; 279: 47898–47905.
4. Duong JK, Kumar SS, Kirkpatrick CM, Greenup LC, Arora M, Lee TC, Timmins P, Graham GG, Furlong TJ,

Greenfield JR, Williams KM, Day RO. Population pharmacokinetics of metformin in healthy subjects and patients with type 2 diabetes mellitus: simulation of doses according to renal function. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52: 373–84.

5. Eppenga WL, Lalmohamed A, Geerts AF, Derijks HJ, Wensing M, Egberts A, De Smet PA, de Vries F. Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentrations in metformin users with renal impairment: a population-based cohort study. *Diabetes Care* 2014; 37: 2218–24.
6. Flory JH, Hennessy S. Metformin use reduction in mild to moderate renal impairment: possible inappropriate curbing of use based on food and drug administration contraindications. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 458–459.
7. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, et al. Metformin in Patients With Type 2 Diabetes and Kidney Disease. A Systematic Review. *JAMA*. 2014; 312(24): 2668–2675.
8. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2427–2443.
9. Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial*. 2004; 17: 365–370.
10. Balant L, Zahnd G, Gorgia A et al. Pharmacokinetics of glipizide in man: influence of renal insufficiency. *Diabetologia* 1973; 331–338.
11. Campbell DB, Lavielle R, Nathan C. The mode of action and clinical pharmacology of gliclazide: a review. *Diabetes Res Clin Pract* 1991; 14: S21–S36.
12. Palmer KJ, Brogden RN. Gliclazide. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs* 1993; 46: 92–125.
13. Drouin P, Standl E. Gliclazide modified release: results of a 2-year study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6: 414–421.
14. Rosenkranz B, Profozic V, Metelko Z, et al. Pharmacokinetics and safety of glimepiride at clinically effective doses in diabetic patients with renal impairment. *Diabetologia* 1996; 39: 1617–1624.
15. Pearson JG, Antal EJ, Raehl CL, et al. Pharmacokinetic disposition of 14C-glyburide in patients with varying renal function. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39: 318–324.
16. Hasslacher C; Multinational Repaglinide Renal Study Group (2003) Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care* 26: 886–891.
17. Linnebjerg H, Kothare PA, Park S, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of exenatide. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 317–327.
18. Jacobsen LV, Hindsberger C, Robson R, Zdravkovic M. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the GLP-1 analogue liraglutide. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68: 898–905.
19. Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, Groop PH, Kothny W. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13: 947–54.
20. Nowicki M, Rychlik I, Haller H, Warren M, Suchower L, Gause-Nilsson I, et al. Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: a randomised controlled 52-week efficacy and safety study. *Int J Clin Pract*. 2011; 65: 1230–1239.
21. Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A, Ring A, Retlich S, Heise T, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13: 939–946.
22. Charpentier G, Riveline JP, Varroud-Vial M. Management of drugs affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure. *Diabetes Metab* 2000; 26(Suppl 4): 73–85.
23. Lewin A, DeFronzo RA, Patel S, et al. Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 394–402.
24. Zinman, B, Wanner, C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*.