

О.М. Дідушко

Івано-Франківський національний
медичний університет, м. Івано-
Франківськ, Україна

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ І ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК: СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ

Резюме. Цукровий діабет (ЦД) є однією з провідних причин хронічної хвороби нирок (ХХН). Важливо, що зі збільшенням захворюваності на ЦД 2-го типу частота діабетичних нефропатій також зростає. За світовими даними, понад 80% випадків захворювання на термінальну стадію ХХН спричинені ЦД, артеріальною гіпертензією або їх поєднанням. Найефективнішою стратегією зменшення впливу діабетичної нефропатії є профілактика ЦД 2-го типу та діагностика й лікування ХХН на ранніх стадіях серед тих, хто вже страждає від діабету. Основну роль у зниженні ризику або уповільненні прогресування діабетичної хвороби нирок відіграють компенсація вуглеводного обміну та контроль артеріального тиску. Однак на виражених стадіях ХХН компенсація вуглеводного обміну ускладнена через високий ризик гіпоглікемій. У статті проведено огляд літератури та рекомендацій щодо безпеки й можливостей застосування цукрознижувальних засобів у хворих на ЦД 2-го типу та ХХН. Препарати із доведеними кардіопротекторними та нефропротекторними властивостями — інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу не застосовуються при ШКФ <45 мл/хв/1,73 м², агоністи глюкагоноподібного пептиду 1 — при ШКФ <30 мл/хв/1,73 м². Препарати інкретинового ряду добре зарекомендували себе як засоби метаболічного контролю в комплексній терапії пацієнтів із ЦД 2-го типу, у тому числі із ХХН. Опубліковані дані свідчать про ефективність і безпеку застосовуваних сьогодні інгібіторів дипептидилпептидази-4 (ДПП) в осіб із зниженою ШКФ (включаючи осіб, які перебувають на діалізі). Особлива увага приділена відагліптину — селективному пероральному інгібітору ДПП-4, що завдяки сприятливому профілю безпеки успішно застосовується в пацієнтів із ЦД 2-го типу літнього віку та хронічною нирковою недостатністю, тяжкою кардіоваскулярною патологією в анамнезі, на всіх стадіях ХХН (включно з уремічною), у пацієнтів із високим ризиком розвитку гіпоглікемій. Цільові рівні глікемії пацієнтів із ЦД 2-го типу та ХХН повинні бути індивідуалізованими з урахуванням очікуваної тривалості життя, функції нирок, ризику розвитку гіпоглікемії та супутньої патології.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, хронічна хвороба нирок, швидкість клубочкової фільтрації, цукрознижувальна терапія, огляд.

Цукровий діабет (ЦД) — всесвітня проблема охорони здоров'я. За даними ВООЗ, у світі близько 463 мільйонів хворих на ЦД, і спостерігається тенденція до зростання кількості людей, які живуть із ЦД [1, 2]. Серед усіх пацієнтів із діабетом понад 90% припадає на ЦД 2-го типу [2, 3]. ЦД є однією з провідних причин хронічної хвороби нирок (ХХН). Важливо, що зі збільшенням захворюваності на ЦД 2-го типу частота діабетичних нефропатій також зростає. За даними Великобританії та США, у близько 40% людей, хворих на ЦД, розвиватимуться хронічні захворювання нирок. Зведені дані з 54 країн показують, що понад 80% випадків захворювання на термінальну стадію ХХН спричинені ЦД, артеріальною гіпертензією (АГ) або їх поєднанням [2, 4-9]. Найефективнішою стратегією зменшення впливу діабетичної нефропатії є профілактика ЦД 2-го типу та діагностика й лікування ХХН на ранніх стадіях серед

тих, хто вже страждає від діабету. Скринінг на альбумінурію й розрахунок швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) рекомендується проводити відразу після встановлення діагнозу ЦД 2-го типу та щорічно в усіх хворих на ЦД 2-го типу; щорічно в пацієнтів із ЦД 1-го типу тривалістю ≥5 років; щорічно в усіх пацієнтів із супутньою АГ [2, 3, 9-11]. Основним показником стадії ХХН є рівень ШКФ. Розрахунок ШКФ в осіб віком понад 18 років проводиться за формулою CKD-EPI: [www/kidney.org/professionals/KDOQI/gfr.cfm](http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr.cfm) [12, 13]. Прогресування ХХН визначається на підставі показника ШКФ (категорія G; табл. 1) та рівня альбумінурії (категорія A; табл. 2). ШКФ визначається (розрахункова ШКФ) на підставі концентрації креатиніну або цистатиніну С у сироватці. Рівень альбумінурії визначається на підставі співвідношення альбумін/креатинін у довільному зразку сечі або добової втрати альбуміну із сечею [9, 13-17].

© О.М. Дідушко

Хронічна ниркова недостатність (ХНН) належить до категорій G3-G5 ХХН.

Основну роль у зниженні ризику або уповільненні прогресування діабетичної хвороби нирок відіграють компенсація вуглеводного обміну та контроль артеріального тиску [10, 11]. Однак на виражених стадіях ХХН компенсація вуглеводного обміну вкрай ускладнена через високий ризик гіпоглікемії внаслідок зниження ренального глюконеогенезу, кумуляції інсуліну, цукрознижувальних середників і їх метаболітів, невірності значень глікованого гемоглобіну (HbA1c) при анемії, що прогресує.

Таблиця 1. Категорії ШКФ (мл/хв/1,73 м²) при ХХН (за KDIGO, 2012)

Категорія ШКФ	Показник ШКФ	Характеристика
G1	≥90	Нормальна або підвищена ШКФ
G2	60-89	Незначне зниження ШКФ
G3a	45-59	Зниження ШКФ поміж незначним і помірним
G3b	30-44	Зниження ШКФ поміж помірним і тяжким
G4	15-29	Тяжке зниження ШКФ
G5	<15	Термінальна ниркова недостатність

Таблиця 2. Категорії альбумінурії при ХХН (за KDIGO, 2012)

Категорія	Добова втрата із сечею, мг/добу	Індекс альбумін/креатинін, мг/добу
A1	<30	<30
A2	30-300	30-300
A3	>300	>300

Національне когортне дослідження, проведене Y.L. Lee і співавт. (2019), показало, що тяжка гіпоглікемія негативно впливає на хворих із ЦД 2-го типу не лише внаслідок збільшення ризиків інфаркту міокарда, інсульту та смертності, як це вже було встановлено раніше, але й збільшення ризиків розвитку мікросудинних захворювань, а також вона провокує швидке прогресування ниркової недостатності. Власне кажучи, тяжка гіпоглікемія є незалежним чинником ризику зростання рівня креатиніну крові і зниження ШКФ у пацієнтів із ЦД 2-го типу, а початково високий рівень креатиніну, тривалий анамнез ЦД і більш низький рівень HbA1c є факторами ризику прогресування ниркової недостатності в групі пацієнтів із тяжкою гіпоглікемією [18, 19]. При виключенні явних причин гіпоглікемії: введення інсуліну, прийому пероральних цукрознижувальних препаратів, застосування медикаментів, які

індукують гіпоглікемію, недоїдання, вживання алкоголю, сепсису, хвороби печінки, застійної серцевої недостатності — гіпоглікемія вважається спонтанною. Спонтанна гіпоглікемія при уремії пояснюється дефіцитом попередника глюконеогенезу — аланіну, недостатнім глюконеогенезом, порушенням глікогенолізу, зменшенням ниркового глюконеогенезу, у деяких випадках — дефіцитом контрінсулярних гормонів — катехоламініну і глюкагону. Механізми розвитку гіпоглікемії відрізняються в різних пацієнтів. Діаліз також є фактором, що спричинює гіпоглікемію. Гіперінсулінемія, індукована введенням глюкози, асоціюється з гіпоглікемією після діалізу, що зумовлено високим вмістом глюкози в діалізаті. При гіпоглікемії в пацієнтів з уремією переважають нейроглікопенічні прояви через часту дисфункцію вегетативної нервової системи й відсутність викиду катехоламініну у відповідь на гіпоглікемію [20]. Важливим, на наш погляд, є те, що пацієнти із ХХН часто не відчувають гіпоглікемію у зв'язку з автономною нейропатією.

Згідно з консенсусом ADA-EASD2019, вибір другої лінії терапії нині заснований на наявності встановлених атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, серцевої недостатності та ХХН із подальшою глікемічною ефективністю, безпекою, необхідністю контролю маси тіла і вартістю. Якщо в пацієнта домінує серцева недостатність або ХХН, рекомендуються препарати із доведеними кардіо- та нефропротекторними властивостями — інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ2), якщо ШКФ у межах допустимих значень, або агоністи глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1). Рекомендовані до застосування, відповідно до консенсусу, у хворих із ХХН також інгібітори дипептидилпептидази-4 (ДПП-4), похідні сульфонілсечовини та інсулін [10, 21]. Цільові рівні глікемії пацієнтів із ЦД 2-го типу та ХХН повинні бути індивідуалізованими з урахуванням очікуваної тривалості життя, функції нирок, ризику розвитку гіпоглікемії та супутньої патології. Терапія інсуліном, особливо новими його аналогами, дозволяє адекватно управляти гіперглікемією в таких пацієнтів, але різні режими його введення повинні бути індивідуалізовані, щоб уникнути гіпоглікемії [20, 22].

Метформін можна використовувати як монотерапію або в поєднанні з іншими пероральними антидіабетичними лікарськими препаратами, але його прийом повинен бути зупинений при ШКФ <30 мл/хв/1,73 м² [10].

Інгібітори ІНЗКТГ2 дапагліфлозин та емплагліфлозин необхідно відмінити при ШКФ 45 мл/хв/1,73 м² і нижче, при рівнях ШКФ 60-45 мл/хв/1,73 м² не розпочинати прийом дапагліфлозину, не розпочинати прийом та знизити дозу до

10 мг/добу, якщо хворі отримували емпагліфлозин [10]. Дискусії й дослідження щодо можливості, переваг та недоліків застосування цих препаратів у хворих із IIIA ст. ХХН тривають, результати є неоднозначними, тому потребують подальшого вивчення [23-26].

Агоністи ГПП-1 мають нефропротекторний ефект, проте їх необхідно відмінити при ШКФ <30 мл/хв/1,73 м² [10, 26-29]. Крім того, інЗКТГ2 та агоністи ГПП-1 не рекомендуються пацієнтам похилого віку із ХНН [20].

Більша частина препаратів сульфонілсечовини може застосовуватися при ХХН (гліклазид, глімепірид, гліквідон). Винятком є глібенкламід, протипоказаний при ШКФ <60 мл/хв/1,73 м², особливо в пацієнтів старшого віку. Гліклазид і гліквідон та репаглінід не потребують корекції дози при ХНН, дозу глімепіриду при ШКФ 45-30 мл/хв/1,73 м² необхідно зменшити на 1/2. Однак пацієнтам із ХНН III-IV стадій похідні сульфонілсечовини повинні призначатися з обережністю через високий ризик гіпоглікемії внаслідок зниженого ниркового виведення й уповільнення метаболізму. У термінальній стадії ниркової недостатності (категорія G5) препарати сульфонілсечовини необхідно відмінити [10, 20].

Препарати інкретинового ряду добре зарекомендували себе як засоби метаболічного контролю в комплексній терапії пацієнтів із ЦД 2-го типу, у тому числі із ХХН, завдяки поліпшенню функції β-клітин, посиленню глюкозозалежної секреції інсуліну, нормалізації глюкозозалежної секреції глюкагону, сприятливим серцево-судинним ефектам, здатності контролювати масу тіла. Рецептори ДПП-4 і ДПП-1 експресуються практично у всіх ключових органах і системах організму, що і визначає ефективність і спектр застосування препаратів, які тепер широко використовуються. Опубліковані дані свідчать про ефективність і безпеку застосовуваних сьогодні інгібіторів ДПП-4 як у вигляді монотерапії, так і при приєднанні до інших цукрознижувальних препаратів в осіб із зниженою ШКФ (включаючи осіб, які перебувають на діалізі) [26, 27].

Ситагліптин — перший схвалений до застосування інгібітор ДПП-4. Близько 87% препарату виводиться в незміненому вигляді із сечею. На

сьогодні ситагліптин дозволений до застосування при будь-якому ступені ХХН за умови корекції дози (табл. 3).

Саксагліптин — високоефективний селективний інгібітор ДПП-4. Близько 60% препарату екскретується через нирки (у незміненому вигляді 24% й у вигляді активних метаболітів 36%). Метаболізм саксагліптину відбувається в основному за участю цитохрому Р450 3А4/5 (СYP 3А4/5) з утворенням сполуки, що інгібує ДПП-4, дія якого вдвічі поступається дії вихідної речовини. Це вимагає обережності при призначенні саксагліптину хворим із термінальною нирковою недостатністю, які отримують інгібітори (кетоконазол, циметидин) або активатори (рифампін) СYP 3А. Застосування саксагліптину в осіб із ШКФ 50-80 мл/хв/1,73 м² не потребує корекції дози препарату. При ШКФ <50 мл/хв/1,73 м² дозу саксагліптину необхідно знижувати до 2,5 мг/добу [27, 30].

Лінагліптин — високоселективний інгібітор ДПП-4. Фармакокінетика лінагліптину не залежить від функції нирок. Препарат екскретується переважно з жовчю через кишечник. Попередні дослідження показали високу ефективність лінагліптину у хворих на ЦД 2-го типу з нирковою недостатністю, відсутність нефротоксичності при його призначенні в повній терапевтичній дозі пацієнтам із I-IV стадією ХХН. Інгібітори ДПП-4 при ХНН ефективні й добре переносяться, при цьому лінагліптин не потребує корекції дози [31].

Вілдагліптин — потужний селективний пероральний інгібітор ДПП-4. Ниркова екскреція вілдагліптину становить 85%, при цьому в незміненому вигляді виводиться 25% препарату, решта — у вигляді неактивних метаболітів [27]. Експозиція препарату в плазмі у хворих із тяжкою нирковою недостатністю підвищується лише вдвічі порівняно зі здоровими добровольцями, а C_{max} практично не змінюється. Перед виведенням вілдагліптин практично повністю метаболізується чотирма основними шляхами, без залучення системи цитохромів (СYP), що виключає взаємодію з препаратами інгібіторами або індукторами системи цитохрому Р450 [28]. Оскільки вілдагліптин виводиться через нирки на 23% в незміненому вигляді і на 77% — у вигляді неактивних метаболітів, кратність прийому

Таблиця 3. Рекомендації з титрування доз інгібіторів ДПП-4

Препарат	ШКФ >60 мл/хв/1,73 м ²	ШКФ 60-45 мл/хв/1,73 м ²	ШКФ 45-30 мл/хв/1,73 м ²	ШКФ 30-15 мл/хв/1,73 м ²	ШКФ <15 мл/хв/1,73 м ²
Ситагліптин	100 мг/добу	Без змін	Корекція дози, 50 мг/добу	Корекція дози, 25 мг/добу	Корекція дози, 25 мг/добу
Вілдагліптин	50 мг 2 рази/добу	Без змін	Без змін	Корекція дози, 50 мг/добу	Корекція дози, 50 мг/добу
Лінагліптин	5 мг/добу	Без змін	Без змін	Без змін	Без змін
Саксагліптин	5 мг/добу	Корекція дози, 2,5 мг/добу	2,5 мг/добу	2,5 мг/добу	2,5 мг/добу
Алогліптин	25 мг/добу	Без змін	Без змін	Протипоказаний	Відмінити

вілдагліптину при ШКФ <50 мл/хв/1,73 м² необхідно зменшити до 50 мг/добу, що зумовлено збільшенням періоду напіввиведення препарату. Зниження ефективності препарату при цьому не спостерігається.

R. Trevisan у своєму дослідженні показав, що вілдагліптин при відповідній корекції дози забезпечує клінічно важливе зниження HbA1c без збільшення маси тіла та ризику гіпоглікемії навіть у пацієнтів із тяжким хронічним захворюванням нирок [32]. Ще одне нещодавнє багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване дослідження тривалістю 24 тижні порівняло безпеку й ефективність вілдагліптину та ситагліптину в 142 пацієнтів із ЦД 2-го типу і тяжким порушенням функції нирок (середня ШКФ становила 19,7 мл/хв/1,73 м² у групі вілдагліптину та 20,4 мл/хв/1,73 м² — у групі ситагліптину). Було продемонстровано, що вілдагліптин 50 мг один раз на добу та ситагліптин 25 мг один раз на добу мають подібні профілі ефективності й безпеки в пацієнтів

із тяжким порушенням функції нирок. Зокрема, не спостерігалось погіршення функції нирок ні із ситагліптином, ні із вілдагліптином [33].

Дослідження показали, що інгібітори ДПП-4 можуть успішно застосовуватися в літніх пацієнтів, пацієнтів на гемодіалізі та перитонеальному діалізі, не спричиняючи гіпоглікемії, завдяки сприятливому профілю безпеки [34-38].

Таким чином, при виборі й інтенсифікації цукрознижувальної терапії в пацієнтів із ЦД потрібні обережність та індивідуальний підхід.

На сьогодні на ринку України вілдагліптин представлений виробником АТ «Фармак». У переліку лікарських засобів цієї компанії є препарат Айгліп®, що не поступається за безпекою й ефективністю оригінальному препарату з діючою речовиною вілдагліптин та має доведену біоеквівалентність. А прийнятність ціни сприяє дотриманню адекватного лікування багатьма пацієнтами.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список використаної літератури

1. WHO. Diabetes. WHO, Geneva, 2018.
2. IDF DIABETES ATLAS. Ninth edition, 2019.
3. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P. et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. 9th edition. Diabetes Res. Clin. Pract. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
4. Zhang X.X., Kong J., Yun K. Prevalence of Diabetic Nephropathy among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in China: A Meta-Analysis of Observational Studies // Journal of Diabetes Research. — 2020. Article ID: 2315607. 11 p. <https://doi.org/10.1155/2020/2315607>
5. Zhang N., Gao Z.N. Prevalence and risk factor analysis of early diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus // Journal of aerospace medicine. — 2016. — 27. — P. 1473-1476.
6. Weng J., Ji L., Jia W. et al. Standards of care for type 2 diabetes in China // Diabetes Metabolism Research and Reviews. — 2016. — 32 (5). — P. 442-458. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2827>
7. Craig M.E., Jefferies C., Dabelea D. et al. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents // Pediatric Diabetes. — 2009. — 10 (12). — P. 3-12. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2009.00568.x.
8. Komenda P., Ferguson T.W., Macdonald K., Rigatto C., Koolage C., Sood M.M. et al. Cost-effectiveness of primary screening for CKD: a systematic review // Am. J. Kidney Dis. — 2014. — 63 (5). — P. 789-97. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.12.012.
9. Іванов Д.Д. Хронічна хвороба нирок: диференційна тактика ренопротекції // Укр. мед. часопис. — 2018. — 2 (124). — С. 1-5.
10. Didushko O.M., Herych P.R., Cherniavska I.V., Yatsyshyn R.I., Pankiv V.I. Influence of the complex treatment of hypothyroidism on the leptin level in patients with primary hypothyroidism // World of Medicine and Biology. — 2018. — P. 59-63. DOI: 10.26724/2079-8334-2018-3-65-59-63.
11. Standards of Medical Care in Diabetes — 2020 // Diabetes Care. — 2020. — 43 (1). — S4-S6. <https://doi.org/10.2337/dc20-Srev/>
12. National Kidney Foundation. 2009. GFR Calculator. https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator
13. Matsushita K., Tonelli M., Lloyd A. et al. Clinical risk implications of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation for estimated GFR // Am. J. Kidney Dis. — 2012. — 60 (2). — P. 241-9. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.03.016.
14. KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
15. KDOQI 2012. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. <https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/diabetes-ckd-update-2012.pdf>
16. National Kidney Foundation. 2015. Global Facts: About Kidney Disease. <https://www.kidney.org/kidneydisease/global-facts-about-kidney-disease>
17. NICE2015. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182/chapter/1-Recommendations#classification-of-chronic-kidney-disease>
18. Lee Y.L., Chen B.K., Lin K.D., Su R.W., et al. The impact of severe hypoglycemia on renal impairment in type 2 diabetes // Diabetes Res. Clin. Pract. — 2015. — 108 (3). — P. 448-455. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.02.028.
19. Lee Y.L., Yen S. — J., Shin S.J., et al. Severe Hypoglycemia as a Predictor of End-Stage Renal Disease in Type 2 Diabetes: A National Cohort Study // Int. J. Environ. Res. Public Health. — 2019. — 16 (5). — P. 681. DOI: 10.3390/ijerph16050681.
20. Моргунов Л.Ю. Гипогликемия и возможности пероральной терапии сахарного диабета типа 2 при хронической болезни почек // Эндокринология: новости, мнения, обучение. — 2018. — 7 (4). — С. 23-31. DOI: 10.24411/2304-9529-2018-14003.
21. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // European Heart Journal. — 2020. — 41 (2). — P. 255-323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>

22. Iglesias P., Heras M., Diez J.J. Diabetes mellitus and kidney disease in the elderly // *Nefrologia*. — 2014. — 34 (3). — P. 285-292. DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12319.
23. Иванов Д.Д., Rostaing Lionel. Диуретики и новые возможности в нефропротекции // *Нирки*. — 2019. — 8 (1). — С. 1-6.
24. Морзунов Л.Ю., Бондаренко Т.В., Магер А.А. Дапаглифлозин при хронической болезни почек: реальная клиническая практика // *Лечение и профилактика*. — 2019. — 9 (2). — С. 50-55.
25. Carretero Gomez J., Arevalo Loido J. Clinical assessment and treatment of diabetes in patients with chronic kidney disease // *Rev. Clin. Esp.* — 2018. DOI: 10.1016/j.rce.2018.03.016.
26. Pugliese G., Penno G., Natali A. et al. Diabetic kidney disease: New clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on «The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function» // *J. Nephrol.* — 2020. — 33 (1). — P. 9-35. DOI: 10.1007/s40620-019-00650-x.
27. Трубицына Н.П., Северина А.С., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Современные возможности сахароснижающей терапии при сахарном диабете 2-го типа и хронической болезни почек // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — 61 (6). — С. 31-35. <https://doi.org/10.14341/probl201561636-43>
28. Muskiet M.H., Smits M.M., Morsink L.M., Diamant M. The gut-renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes? // *Nat. Rev. Nephrol.* — 2014. — 10 (2). — P. 88-103. DOI: 10.1038/nrneph.2013.272.
29. Muskiet M.H., Lennart Tonneijck L., Mark M., Smits M.M. GLP-1 and the Kidney: From Physiology to Pharmacology and Out-comes in Diabetes // *Nat. Rev. Nephrol.* — 2017. — 13 (10). — P. 605-628. DOI: 10.1038/nrneph.2017.123.
30. Perl S., Cook W., Wei C. et al. Saxagliptin efficacy and safety in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment // *Diabetes. Ther.* — 2016. — 7. — P. 527-535. <https://doi.org/10.1007/s13300-016-0184-9>
31. Rosenstock J. et al. 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 // *Journal of American Medical Association*. — 2019. — 321 (1). — P. 69-79. DOI: 10.1001/jama.2018.18269.
32. Trevisan R. The role of vildagliptin in the therapy of type 2 diabetic patients with renal dysfunction // *Diabetes Ther.* — 2017. — 8 (6). — P. 1215-1226. DOI: 10.1007/s13300-017-0302-3.
33. Kothny W., Lukashevich V., Foley J.E., Rendell M.S., Schweizer A. Comparison of vildagliptin and sitagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a randomised clinical trial // *Diabetologia*. — 2015. — 58 (9). — P. 2020-2026. DOI: 10.1007/s00125-015-3655-z.
34. Terawaki Y., Nomiyama T., Akehi Y. et al. The efficacy of incretin therapy in patients with type 2 diabetes undergoing hemodialysis // *Diabetol. Metab. Syndr.* — 2013. — 5 (1). — P. 10. DOI: 10.1186/1758-5996-5-10.
35. Ito M., Abe M., Okada K. et al. The dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) inhibitor vildagliptin improves glycemic control in type 2 diabetic patients undergoing hemodialysis // *Endocr J.* — 2011. — 58 (11). — P. 979-987. DOI: 10.1507/endocrj.EJ11-0025.
36. Ito H., Mifune M., Matsuyama E. et al. Vildagliptin is effective for glycemic control in diabetic patients undergoing either hemodialysis or peritoneal dialysis // *Diabetes Ther.* — 2013. — 4 (2). — P. 321-329. DOI: 10.1007/s13300-013-0029-8.
37. Kume S., Uzu T., Takagi C. et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin in type 2 diabetic patients on hemodialysis // *J. Diabetes Investig.* — 2012. — 3 (3). — P. 298-301. DOI: 10.1111/j.2040-1124.2011.00169.x.
38. Betonico C.C., Titan S.M., Correa-Giannella M.L., Nery M. et al. Management of diabetes mellitus in individuals with chronic kidney disease: therapeutic perspectives and glycemic control // *Clinics (Sao Paulo)*. — 2016. — 71 (1). — P. 47-53. DOI: 10.6061/clinics/2016(01)08.

Надійшла до редакції 04.09.2020 р.
Статтю надано АТ «Фармак».

TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND CHRONIC KIDNEY DISEASE: MODERN OPPORTUNITIES FOR ANTIHYPERGLYCEMIC THERAPY

O.M. Didushko

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is one of the leading causes of chronic kidney disease (CKD). It is important that besides the increased morbidity of type 2 DM, the frequency of diabetic nephropathies increased too. According to the world data, more than 80% of CKD terminal cases are caused by DM, hypertension, or comorbidity. The most effective strategy to decrease the influence of diabetic nephropathy is the prevention of type 2 DM, as well as diagnosis and treatment of CKD in early stages among those who are already suffering from diabetes. Compensation of carbohydrate metabolism and the control of blood pressure play the leading role in decreasing the risk of diabetic kidney disease or slowing its progression. But on advanced stages of CKD, the compensation of carbohydrate metabolism is complicated due to the high risk of hypoglycemia. The article reviews the publications and guidelines on the safety and opportunities for use of hypoglycemic agents in patients with type 2 DM and CKD. Drugs with proved cardioprotective and nephroprotective properties, namely sodium-glucose transporter protein 2 inhibitors, are not used at glomerular filtration rate (GFR) <45 ml/min/1.73 m², and glucagon-like peptide-1 receptor agonists — at GFR <30 ml/min/1.73 m². Incretin mimetics had proven themselves as drugs for metabolism control in the comprehensive therapy of patients with type 2 DM, including those with CKD. Published data show the efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors used nowadays in patients with decreased GFR (including people on dialysis). Special attention is paid to vildagliptin, a selective oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, which due to its favorable safety profile is used successfully in elderly patients with type 2 DM and CKD, as well as with a history of severe cardiovascular pathology, at all stages of CKD (including uremia), in patients with high hypoglycemia risk. Target glycemic levels in patients with type DM and CKD have to be individualized considering life expectancy, renal function, risk of hypoglycemia, and comorbid pathology.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, antihyperglycemic therapy, review.