

Особенности сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом и хронической болезнью почек

Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я., Трубицына Н.П., Шестакова М.В.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Рост популяции больных сахарным диабетом (СД), прежде всего СД 2 типа (СД2), с хронической болезнью почек — одна из самых актуальных проблем современной медицины. Выживаемость и качество жизни больных диабетом, начиная с ранних стадий диабетической нефропатии и при ее прогрессировании до терминальной стадии, остаются низкими по сравнению с другими нозологическими группами, что свидетельствует о ключевой роли гипергликемии в ускоренном формировании системных метаболических нарушений, характерных для почечной недостаточности. Патология почек накладывает серьезные ограничения на выбор сахароснижающих препаратов и их дозировку при СД. Развитие почечной патологии у больных СД исключает использование ряда препаратов или требует осторожности при применении других с ужесточением гликемического контроля и учетом взаимодействия с препаратами антигипертензивной, гиполипидемической, антиагрегантной, эритропоэзстимулирующей направленности. Решение такой задачи возможно только при творческом, максимально персонифицированном подходе, нацеленном на метаболическую и кардиоваскулярную результативность.

Ключевые слова: сахарный диабет; хроническая болезнь почек; контроль гликемии

Glucose-lowering therapies in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease

Shamkhalova M.Sh., Yarek-Martynova I.R., Trubitsyna N.P., Shestakova M.V.
Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Expansion of diabetic population (predominantly due to type 2 diabetes mellitus) with chronic kidney disease (CKD) comorbidity constitutes one of the major challenges in modern medicine.

Throughout the course of diabetes nephropathy development, from its debut to the terminal stage, survival rate and quality of life are lower than those of other categories of patients. This indicates crucial role of hyperglycemia in accelerated metabolic degradation typical of CKD.

Renal disease severely narrows the spectrum of available glucose-lowering agents. Concurrent treatment for hypertension and dyslipidemia, as well as anti-platelet therapy and stimulation of erythropoiesis becomes a complex issue. A creative and patient-oriented approach with clear metabolic and cardiovascular goals should be instrumental in its solution.

Keywords: diabetes mellitus; chronic kidney disease; glycemic control

DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-823>

Рост популяции больных сахарным диабетом (СД), прежде всего СД 2 типа (СД2), с хронической болезнью почек (ХБП) — одна из самых актуальных проблем современной медицины. Она определяет необходимость пересмотра структуры заместительной почечной терапии (ЗПТ), увеличивает бремя экономических расходов за счет ее дорогостоящих методов, влияя на общий бюджет здравоохранения развитых стран [1]. Согласно Объединенной Системе Данных о Донорских Почках США (USRDS), в 2010 г. больные СД в структуре терминальной почечной недостаточности (ТПН) в США составили 44,1%, Японии — 43,9%, Австралии — 35,3%, Португалии — 31,5%, Норвегии — 17,1%, Российской Федерации — 15,8% [2]. Выживаемость и качество жизни больных диабетом, начиная с ранних стадий диабетической нефропатии (ДН) и при ее прогрессировании

до ТПН (даже при условии своевременно начатой ЗПТ), остаются низкими по сравнению с другими нозологическими группами, что свидетельствует о ключевой роли гипергликемии в ускоренном формировании системных метаболических нарушений, характерных для почечной недостаточности.

Снижение почечной функции у больных СД повышает и без того высокий риск кардиоваскулярной патологии ввиду активизации нетрадиционных факторов риска: альбуминурия, системное воспаление, анемия, гиперпаратиреоз, дефицит витамина D и др. Это позволяет очень ярко проявиться кардиоренальным взаимоотношениям именно при СД. Популяционное исследование в штате Альберта (Канада), включавшее 1,3 млн госпитализированных пациентов и в дальнейшем наблюдаемых в течение 48 месяцев, показало зна-

Таблица 1

Факторы, влияющие на уровень HbA_{1c} у пациентов на гемодиализе [12]	
Повышающие	Понижающие
Карбамилирование гемоглобина под влиянием продуктов распада мочевины	Укорочение периода полужизни эритроцитов
Ацидоз	Терапия эритропоэтином
Дефицит железа	Гемотрансфузия
Дефицит фолатов	Гемоглобинопатии
Повышенное гликирование	
Уремия	

чимось ХБП в сочетании с СД для развития инфаркта миокарда (ИМ), сопоставимую с предшествующим ИМ. Общая смертность, включая первые 30 дней после ИМ, оказалась наиболее высокой в группе пациентов, имевших СД и ХБП [3]. Популяционные данные свидетельствуют о высочайшем риске сердечно-сосудистой смертности у больных на гемодиализе, независимо от возраста, приравненном к риску сердечно-сосудистой смертности у больных в возрасте 80 лет и более [4]. До 50% этих пациентов имеют асимптоматическую ишемию миокарда [2]. Имеющееся обременение обосновывает необходимость агрессивного контроля основных факторов риска (гипергликемия, гипертензия, дислипидемия и т.д.). Последние рекомендации KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) рассматривают гликемический контроль как часть мультифакторной интервенционной стратегии, направленной на контроль АД и кардиоваскулярного риска [5].

Роль контроля гликемии для профилактики развития и прогрессирования ДН убедительно показана в крупнейших исследованиях: DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) [6], UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) [7], ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) [8]. Необходимость контроля гликемии на всех стадиях ХБП очевидна. В исследовании, включавшем более 20 000 пациентов с СД и ХБП 3, 4 и 5 стадий, независимо от скорости клубочковой фильтрации (СКФ), показатель гликированного гемоглобина значимо ассоциировал со смертностью (U-образная зависимость), что подчеркивает необходимость постоянного внимания к вопросам компенсации и большой осторожности при его интенсификации с учетом повышенного кардиоваскулярного риска [9].

Достижение компенсации углеводного обмена, играющей ключевую роль на ранних стадиях заболевания, становится проблематичным на выраженных стадиях ХБП. Это, прежде всего, риск гипогликемии — одна из ведущих причин неотложной госпитализации по причине побочных эффектов применяемых сахароснижающих медикаментов [10]. Развитие гипогликемии вследствие снижения ренального глюконеогенеза, кумуляции инсулина, а также других антигликемических агентов и их метаболитов, нарушения нутритивного статуса реально угрожает больным с ХБП и представляет большую опасность при наличии сердечно-сосудистой патологии.

Другая проблема — сомнения в возможности точно оценивать компенсацию углеводного обмена при развитии ХБП, особенно у лиц с ТПН, получающих ЗПТ, по уровню гликированного гемоглобина HbA_{1c} в условиях анемии, значительной вариабельности гликемии, применения средств, стимулирующих эритропоэз. В отличие от HbA_{1c} гликированный альбумин не ассоциирован с уровнем гемоглобина, проводимой эритропоэтинзаместительной терапией. Все чаще обсуждается предпочтительность его определения для оценки гликемического контроля у пациентов с диабетом, получающих диализ-

ную терапию [11]. Интерпретация результатов исследования HbA_{1c} затруднена многочисленными факторами, завышающими или занижающими этот показатель (табл. 1) [12].

Создается сложная клиническая ситуация, определяющая максимально индивидуальный подход для определения целевых показателей гликемического контроля и выбора сахароснижающих препаратов при СД с учетом имеющихся ограничений.

Патология почек накладывает серьезные ограничения на выбор сахароснижающих препаратов и их дозировку при СД. Инсулинотерапия, как наиболее эффективная, обеспечивает наибольшее снижение HbA_{1c} . На 4–5 стадиях ХБП потребность в инсулине может снижаться в силу замедления его деградации, снижения уровня катехоламинов, ренального глюконеогенеза, изменения нутритивного статуса с гипопроteinемией, что требует соответствующей редукции дозы. Важно отметить частоту автономной нейропатии у пациентов с ХБП, проявляющуюся, в том числе, нераспознаванием «гипо». Следует отметить предпочтительность аналогов инсулина для этой группы пациентов с учетом их преимуществ по минимизации риска гипогликемий и необходимость мониторингирования гликемии. Недостаточно внимания уделяется вопросам возможности развития инсулинорезистентности с соответствующим повышением потребности в инсулине на выраженных стадиях ХБП под влиянием уремических токсинов, гиперпаратиреоза, дефицита витамина D, ожирения, содержания глюкозы в диализных растворах (рис. 1) [12].

Совместный Консенсус ADA (American Diabetes Association) и EASD (European Association for the Study of Diabetes) по лечению больных СД2 от 2006 и 2009 гг. и новая версия этого документа от апреля 2012 г. предлагают использовать метформин как препарат первой линии при лечении СД2, поскольку его применение ассоциировано со снижением риска кардиоваскулярной патологии, общей смертности, инсулинорезистентности, низким риском гипогликемий и прибавки массы тела [13, 14, 15]. До недавнего времени применение препарата было ограничено при снижении СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² в связи с риском лактацидоза. Однако, как показали последние исследования, риск развития этого осложнения завышен и в основном связан с гипоксическими состояниями [16]. Авторы, проводившие анализ 347 исследований с участием больных СД2, не обнаружили

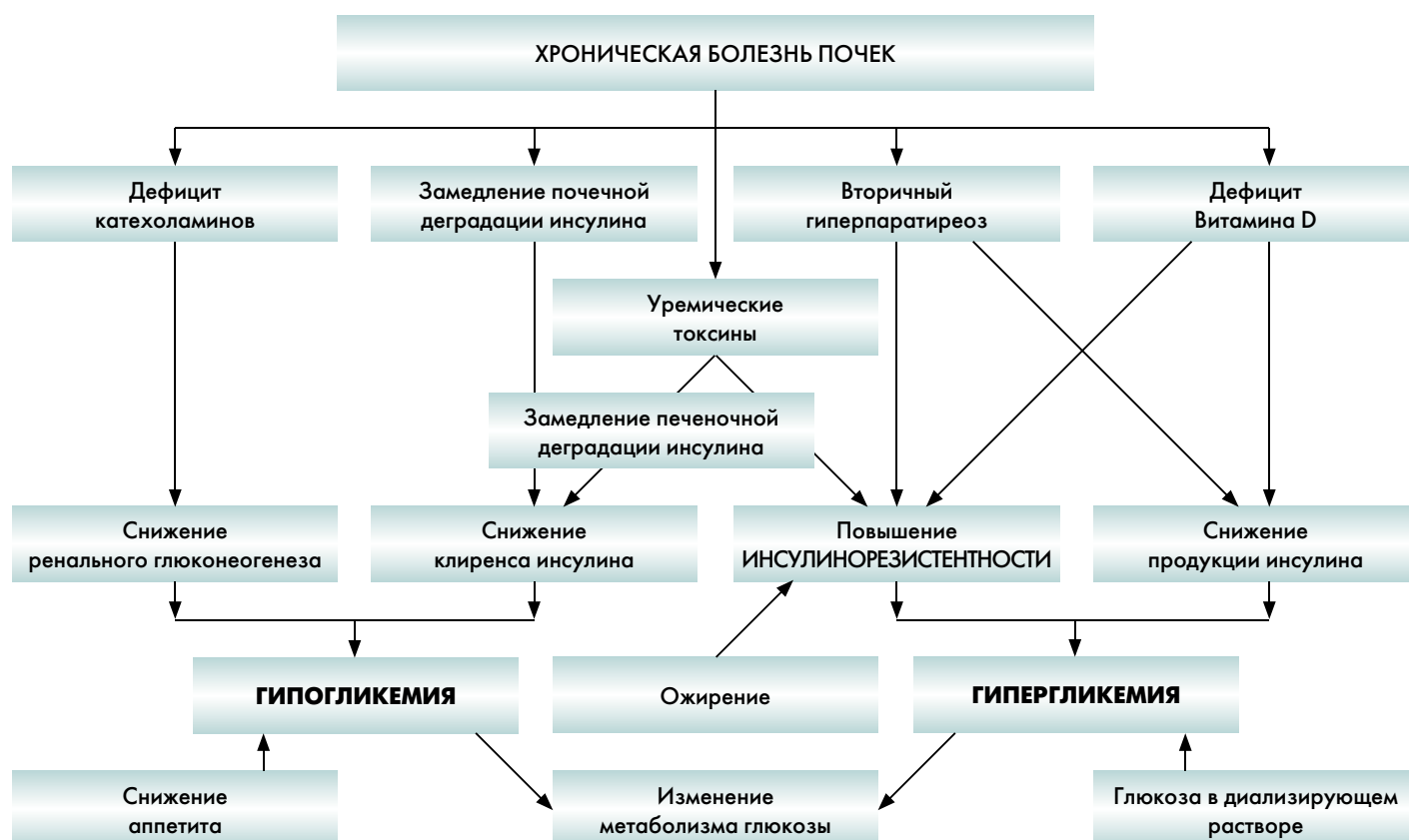


Рис. 6. Факторы, влияющие на метаболизм глюкозы у больных на гемодиализе [12].

свидетельств повышения риска развития лактатацидоза при приеме метформина в сравнении с другими гипогликемическими препаратами [17]. Неоправданная и преждевременная отмена метформина может ухудшить контроль гликемии и привести к необходимости назначения других сахароснижающих агентов, имеющих свои проблемы безопасности. Руководящие принципы для использования метформина в США начали обновляться в 2011 г. и были согласованы с таковыми Национального Института Здоровья Великобритании, Канадской Диабетической Ассоциации и Австралийского Общества Диабета [18]. Поэтому современные рекомендации расширили возможности применения метформина, включая лиц с ХБП 3 стадии с учетом других ограничений (ане-

мия, сердечная, легочная недостаточность, дисфункция печени, дегидратация, контрастные процедуры) и соответствующей редукцией дозы (табл. 2).

Историю с применением метформина у лиц с почечной патологией сравнивают с историей гадкого утенка, незаслуженно изгнанного и обиженного, но вернувшегося в арсенал лечебных средств в виде прекрасного белого лебедя [16].

Препараты сульфонилмочевины имеют такую же длительную историю применения, как и метформин — более 50 лет. Это группа с выраженным гипогликемическим эффектом, усиливающимся на фоне снижения СКФ из-за аккумуляции активных метаболитов. Другие факторы могут вносить свой вклад в повышение риска гипогликемий — высокие дозы, пропуск приема углеводов, недостаток питания, сниженный аппетит, чрезмерный прием алкоголя, печеночная дисфункция, сердечная недостаточность, пожилой возраст, взаимодействие с другими препаратами (аспирин, сульфонамиды, гемифиброзил, варфарин и др.), которые способны вытеснять сульфонилмочевинные препараты в плазме из их связи с белками. При развитии почечной патологии (включая ХБП 4 ст.) возможно применение гликлазида, глимепирида, гликвидона в редуцированной дозе при условии адекватного контроля гликемии.

Представитель группы глинидов, обладающих стимулирующим влиянием на секрецию инсулина (менее выраженную, чем сульфонилмочевинные препараты и, соответственно, меньшим риском гипогликемий) — репаглинид, — метаболизируется в основном в печени.

Таблица 2

Рекомендации по применению метформина у пациентов с поражением почек [18]	
СКФ (мл/мин/1,73м ²)	РЕКОМЕНДАЦИИ
≥60	Нет ренальных противопоказаний к применению Контроль почечной функции ежегодно
45–60	Продолжить прием Мониторинг почечной функции каждые 3–6 месяцев
30–44	Продолжить прием с осторожностью Использование редуцированной дозы Мониторинг почечной функции каждые 3 месяца Не инициировать терапию метформином
<30	Применение противопоказано

Применение этого препарата не противопоказано у лиц с ХБП, включая диализных [19].

Глитазоны обладают не только сахароснижающим эффектом, благодаря повышению чувствительности к инсулину, но и прямым подоцитопротективным влиянием, независимым от гликемии, подтвержденным в экспериментальных и клинических исследованиях при недиабетических почечных повреждениях, что делает их весьма привлекательными для больных с СД и ХБП [20]. Но установленные ассоциации при применении этих препаратов с задержкой жидкости, прибавкой массы тела, ухудшением сердечной недостаточности (часто сочетающейся с почечной патологией в рамках нефрокардиального синдрома), остеопорозом, особенно у женщин в менопаузе, раком мочевого пузыря, сужают показания по их применению [21]. Несмотря на низкий риск гипогликемий и особенности фармакокинетики, не требующей альтерации дозы, глитазоны требуют очень большой осторожности при применении у лиц с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м².

Ингибиторы альфа-глюкозидазы имеют ограниченный гипогликемический эффект при побочных явлениях (газообразование, диарея), затрудняющих их применение. Эти препараты не рекомендуются при снижении почечной функции.

В ряду новых препаратов, активно разрабатываемых фармацевтическими компаниями, — селективные ингибиторы канальцевой реабсорбции глюкозы (глифлозины). Применение этих препаратов позиционируется с усилением натрийуреза с последующим умеренным снижением артериального давления посредством влияния на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (вероятно, повышая эффективность блокады этой системы) и снижением массы тела при усилении глюкозурии. Наряду с выраженным сахароснижающим действием, по результатам исследований они демонстрируют ряд побочных эффектов, осложняющих их применение, прежде всего увеличение частоты мочевого и генитальной инфекции, крайне нежелательных у лиц с диабетом и поражением почек [22].

Поиск средств контроля углеводного обмена, соответствующих современным требованиям эффективности и безопасности у лиц с ХБП, определяет повышенный интерес к возможностям инновационных препаратов инкретинового ряда. Они дополняют терапевтический арсенал клинициста благодаря улучшению функции β -клеток, усилению глюкозозависимой секреции инсулина с низким риском гипогликемии, подавлению повышенной секреции глюкагона, благоприятным сердечно-сосудистым эффектам, способности контролировать массу тела. Это перспективные и многообещающие средства метаболического контроля в комплексной терапии сложнейшей группы пациентов с СД2 и ХБП. Особого внимания при применении агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (α ГПП-1) у пациентов с ХБП заслуживают гастроинтестинальные проблемы (гастропарез, энтеропатия и др., чаще развивающиеся при применении эксенатида),

снижающие качество жизни, осложняющие контроль гликемии, влияющие на нутритивный статус. Применение α ГПП-1 может усугубить эти проблемы ввиду потенциальной способности снижать моторику желудка и всасывания не только глюкозы, но и препаратов, требующих точного контроля концентрации (иммуносупрессантов у лиц с трансплантированной почкой). Комбинация ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и диуретиков — необходимая нефропротективная терапия при ХБП у больных СД2 — требует особой бдительности при назначении эксенатида ввиду возможного усугубления почечной дисфункции при развитии побочных эффектов. У пациентов с СКФ 30–50 мл/мин/1,73 м² требуется осторожное назначение препарата под контролем функции почек. Лицам с СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² эксенатид противопоказан [23]. Другой препарат группы α ГПП-1 — лираглутид, обладающий 97% гомологичностью с человеческим ГПП-1, демонстрирует близкие с эксенатидом эффекты при меньшей выраженности побочных эффектов и большим периодом полувыведения, позволяющим вводить препарат 1 раз в день. Применение лираглутида у лиц с ХБП и ТПН (на перитонеальном диализе) не продемонстрировало значимого повышения его экспозиции и риска развития побочных эффектов. Требуют особого внимания пациенты с гипоальбуминемией, поскольку 98% препарата связывается с белками крови [24]. Опыт применения лираглутида у пациентов с умеренной почечной недостаточностью пока ограничен. В настоящее время применение препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек, в том числе с ТПН, противопоказано.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4) заняли достойное место в международных и отечественных рекомендациях по лечению больных СД2. Определена эффективность и безопасность этих средств для лиц с нормальной функцией почек. В сравнении с другими гипогликемизирующими средствами ИДПП-4 демонстрируют при монотерапии меньший риск гипогликемий и возможных побочных гастроинтестинальных эффектов, что делает их весьма привлекательными для контроля гликемии в условиях развивающейся почечной патологии. Применение этих препаратов при нарушении функции почек зависит от стадии ХБП. Следует особо отметить, что субстратами ДПП-4, помимо инкретинов, является ряд пептидов с известными кардиоваскулярными эффектами — BNP, NPY, PYY, SDF-1 альфа, что открывает новые перспективы, помимо влияния на гликемический контроль, связанные с кардио- и нефропротективными свойствами [25].

Опубликованные результаты исследований свидетельствуют об эффективности и безопасности применяемых сегодня ИДПП-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин) при монотерапии и присоединении к текущей сахароснижающей терапии у лиц со сниженной СКФ (включая лиц на диализе), сопоставимой с плацебо частотой нежелательных явлений, имеющих потенциальное отношение к самим препаратам,

Таблица 3

Применение ИДПП-4 в зависимости от стадии ХБП

ПРЕПАРАТ	СКФ $\geq$ 50 (мл/мин/1,73м ²)	30 $\leq$ СКФ<50 (мл/мин/1,73м ²)	СКФ<30 (мл/мин/1,73м ²)
Ситаглиптин	Полная доза	1/2 дозы	1/4 дозы
Вилдаглиптин	Полная доза	1/2 дозы	1/2 дозы
Саксаглиптин	Полная доза	1/2 дозы	1/2 дозы
Линаглиптин	Полная доза	Полная доза	Полная доза

а также к функции почек, сердечно-сосудистой системы и частоте гипогликемий [26, 27, 28, 29].

Рекомендации по коррекции доз препаратов группы ИДД-4 в зависимости от стадии ХБП представлены в таблице 3.

Таким образом, развитие почечной патологии у больных СД исключает использование ряда сахароснижающих препаратов или требует осторожности при применении других с ужесточением гликемиче-

ского контроля и учетом взаимодействия с препаратами антигипертензивной, гиполипидемической, антиагрегантной, эритропоэзстимулирующей направленности. Решение такой задачи возможно только при творческом, максимально персонифицированном подходе, нацеленном на метаболическую и кардиоваскулярную результативность.

Авторы декларируют отсутствие двойственности (конфликта) интересов при написании данной рукописи.

Список литературы

- Шестакова МВ, Дедов ИИ. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М: МИА: 2009. 482 с.
- United States Renal Data System, USRDS 2012 Annual Data Report. Available from: <http://www.usrds.org/adr.aspx>
- Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. The Lancet. 380(9844):807–814. DOI: [http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60572-8](http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60572-8)
- Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: A new paradigm. American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation. 2000;35(4):S117–S131. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(00\)70239-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(00)70239-3)
- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Intern. Suppl. 2013; 32(1). Available from: http://kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_CKD_GL_Suppl_Table_Jan_2013.pdf
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. New England Journal of Medicine. 1993;329(14):977–986. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). The Lancet. 1998;352(9131):837–853. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07019-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07019-6)
- Advance Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2008;358(24):2560–2572. DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.1056/NEJMoa0802987>
- Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M, et al. Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: A population-based cohort study. Archives of Internal Medicine. 2011;171(21):1920–1927. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2011.537>
- Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. New England Journal of Medicine. 2011;365(21):2002–2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMsa1103053>
- Peacock TP, Shihabi ZK, Bleyer AJ, Dolbare EL, Byers JR, Knovich MA, et al. Comparison of glycated albumin and hemoglobin A(1c) levels in diabetic subjects on hemodialysis. Kidney International. 2008;73(9):1062–1068. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2008.25>
- «Hemodialysis», book edited by Suzuki H. Chapter 8, 2013.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2006;29(8):1963–1972. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc06-9912>
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2009;32(1):193–203. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc08-9025>
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2012;35(6):1364–1379. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc12-0413>
- Heaf JG, van Biesen W. Metformin and Chronic Renal Impairment: A Story of Choices and Ugly Ducklings. Clinical Diabetes. 2011;29(3):97–101. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diaclin.29.3.97>
- Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010(4):CD002967. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002967.pub4>

18. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care*. 2011 Jun;34(6):1431–1437. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc10-2361>
19. Schernthaner G, Ritz E, Schernthaner GH. Strict glycaemic control in diabetic patients with CKD or ESRD: beneficial or deadly? *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2010;25(7):2044–2047. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfq199>
20. Kanjanabuch T, Ma LJ, Chen J, Pozzi A, Guan Y, Mundel P, et al. PPAR-gamma agonist protects podocytes from injury. *Kidney International*. 2007;71(12):1232–1239. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002248>
21. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(24):2457–2471. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa072761>
22. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Annals of Medicine*. 2012;44(4):375–393. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/07853890.2011.560181>
23. Linnebjerg H, Kothare PA, Park S, Mace K, Reddy S, Mitchell M, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of exenatide. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2007;64(3):317–327. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.02890.x>
24. Jacobsen LV, Hindsberger C, Robson R, Zdravkovic M. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the GLP-1 analogue liraglutide. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2009;68(6):898–905. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03536.x>
25. Hoher B, Reichetzeder C, Alter ML. Renal and cardiac effects of DPP4 inhibitors-from preclinical development to clinical research. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2012;36(1):65–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000339028>
26. Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, Sheng D, Gonzalez E, Davies MJ, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2008;10(7):545–555. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00914.x>
27. Kothny W, Shao Q, Groop PH, Lukashevich V. One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2012;14(11):1032–1039. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01634.x>
28. Nowicki M, Rychlik I, Haller H, Warren ML, Suchow L, Gause-Nilsson I, et al. Saxagliptin improves glycaemic control and is well tolerated in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2011;13(6):523–532. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01382.x>
29. McGill JB, Sloan L, Newman J, Patel S, Sauce C, von Eyndt M, et al. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2013;36(2):237–244. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc12-0706>

Шамхалова Минара Шамхаловна

д.м.н., зав. отделением диабетической нефропатии и гемодиализа,
ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: shamkhalova@mail.ru

Шестакова Марина Владимировна

член-корр. РАМН, директор Института диабета, ФГБУ Эндокринологический научный центр,
Москва

Ярек-Мартынова Ивона Яновна

к.м.н., в.н.с. отделения диабетической нефропатии и гемодиализа,
ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Трубицына Наталья Петровна

к.м.н., н.с. отделения диабетической нефропатии и гемодиализа, ФГБУ Эндокринологический
научный центр, Москва