

# Terapêutica Hipoglicemiante da Diabetes Mellitus Tipo 2 em Doentes com Nefropatia Diabética

S. Marques<sup>1</sup>, I. Paiva<sup>2</sup>, H. Sequeira<sup>3</sup>, M. Carvalheiro<sup>4</sup>

1- Interna Complementar de Medicina Geral e Familiar da UCSP de Tábua

2- Assistente Graduada de Endocrinologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE, Coimbra

3- Chefe de Serviço de Medicina Geral e Familiar, UCSP de Tábua

4- Directora do Serviço de Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo dos Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE, Coimbra. Professora da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

## Resumo

**Introdução:** A prevalência mundial de Diabetes mellitus tipo 2 está a aumentar. A nefropatia diabética é causa *major* de insuficiência renal crónica terminal. São cada vez mais as classes farmacológicas hipoglicemiantes, mas a nefropatia limita as escolhas.

**Objectivo:** Sistematizar opções terapêuticas hipoglicemiantes nos diabéticos tipo 2 com nefropatia.

**Metodologia:** Pesquisa bibliográfica na “The Cochrane Library”, “Indexrmp” e “Medline”, termos MESH “diabetic nephropathies”, “microalbuminuria”, “Type 2 Diabetes Mellitus, therapy”.

**Resultados:** Antidiabéticos orais: Metformina – controversia para creatinina superior a 1,5mg/dl. Glitazonas – utilizáveis. Sulfonilureias – risco aumentado de hipoglicemia a partir de estadio 3. Meglitinidas – seguras nos estádios 1 e 2. Acarbose - evitado uso nos estádios 4 e 5. Inibidores de DPP-IV – Sitagliptina: ajuste de dose; vildagliptina: não recomendada nos estádios 4 ou 5; saxagliptina: apenas recomendada nos estádios 1 e 2. Miméticos do GLPI – Exenatido: utilizável até estadio 3; linagliptido: recomendado nos estádios 1 e 2. Análogos da Amilina – Não recomendados. Insulina: É regra na maioria dos doentes com taxa de filtração glomerular inferior a 60ml/min.

**Conclusão:** Dentro das possibilidades terapêuticas na diabetes tipo 2, a coexistência de insuficiência renal implica limitações. Vários aspectos controversos motivam grande atenção aos sinais de lesão renal, reconhecendo benefícios e limitações de cada opção terapêutica nestes doentes.

## Abstract

**Introduction:** The World prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus is increasing. Diabetic nephropathy is the leading cause of chronic renal disease. Nowadays there are more and more hypoglycaemic agents, but nephropathy limits their choice.

**Goal:** To review hypoglycaemic agents used in type 2 diabetic patients with nephropathy.

**Methods:** Bibliographic search in The Cochrane Library, Indexrmp and Medline, MESH terminology “diabetic nephropathies”, “microalbuminuria”, “Type 2 Diabetes Mellitus, therapy”.

**Results:** Oral antidiabetic agents: Metformin – controversial if creatinine above 1,5mg/dL. Glitazones – can be used. Sulphonylureas – higher risk of hypoglycemia till stages 3. Meglitinides – can be used till stage 2. Acarbose – not recommended in stages 4 and 5. DPP-IV inhibitors – sitagliptin requires dose adjustment; vildagliptin: not recommended in stages 4 and 5; saxagliptin: can be used till stage 2. GLPI mimetics - Exenatide can be used till stage 3. Linagliptide can be used till stage 2. Amilin mimetics – not recommended. Insulin: it is necessary in most patients with glomerular filtration rate under 60ml/min.

**Conclusion:** Despite all hypoglycaemic agents to treat type 2 diabetes, their use in patients with chronic disease of renal function is limited. Early detection of nephropathy, regular monitoring and knowledge about benefits and risk factors of each hypoglycaemic agent are required.

## INTRODUÇÃO

### Enquadramento Epidemiológico

A Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) assume proporções crescentes na população mundial. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a prevalência mundial em 2000 era de 171 milhões de pessoas, estimando-se que em 2030 afecte mais de 366 milhões <sup>(1)</sup>. Em Portugal, segundo o estudo PREVDIAB, a taxa de prevalência total de Diabetes em indivíduos entre os 20 e os 70 anos era de 12,3% em 2009 <sup>(2,3)</sup>. Tem-se verificado um acréscimo do número de novos casos diagnosticados durante um ano em Portugal (de cerca de 377

para 571 novos casos por 100.000 habitantes). Consequentemente, irão aumentar as morbidades e a mortalidade associadas à diabetes <sup>(2,3)</sup>.

A Nefropatia Diabética (ND) é considerada a causa *major* de doença renal crónica terminal nos EUA, Europa e Japão, contabilizando 40% de todas as suas causas <sup>(4)</sup>. Estima-se que 20 a 40% dos doentes diabéticos desenvolverão ND <sup>(5,6)</sup> sofrendo, consequentemente, um agravamento significativo do seu prognóstico <sup>(7)</sup>. Destes, 10 a 20% falecerão devido à insuficiência renal crónica (IRC) <sup>(8)</sup>.

Segundo o relatório anual de 2009 da Sociedade Portuguesa de Nefrologia, cerca de 25% das pessoas com doença renal em hemodiálise são diabéticas <sup>(9)</sup>. O Grupo Nacional de Trabalho de Diálise Peritoneal estima que 26,8% dos novos casos sob esta terapêutica têm o diagnóstico de diabetes <sup>(3,6,9,10)</sup>.

## NEFROPATIA DIABÉTICA

A hiperglicemia crónica está associada a lesões vasculares (micro e macrovasculares) e neurológicas, e à falência de

### Correspondência:

Sara Marques  
UCSP de Tábua  
Avenida de Coimbra, n° 1  
3420 Tábua  
Tel.: 234410410  
E-mail: marquesara@gmail.com

**Quadro I -** Factores envolvidos na fisiopatologia da Nefropatia Diabética <sup>(15)</sup>.

<b>Factores Genéticos</b>	(Polimorfismos dos genes da enzima de conversão da aldosterona, óxido nítrico endotelial, transportador I da glucose, aldose reductase, apolipoproteína E)
<b>Factores Hemodinâmicos</b>	(Vasoconstricção da arteríola eferente com aumento da pressão intraglomerular; proteína cinase p38, TGF- $\beta$ 1)
<b>Factores Bioquímicos</b>	(Glicose, proteína cinase C, diacil glicerol, cinases mitogénicas)
<b>Factores de Crescimento</b>	(IGF-I, TGF- $\beta$ , factor de crescimento do tecido conjuntivo)
<b>Factores Vasoactivos</b>	(VEGF, angiotensinas, endotelina)

TGF= Factor de Crescimento Tumoral; IGF= Factor de Crescimento Insulina-like; VEGF= Factor de Crescimento do Endotélio Vascular

diferentes órgãos, particularmente rins, coração e olhos <sup>(11-13)</sup>. A nefropatia diabética (ND) é actualmente a principal causa de IRC nas sociedades ocidentais <sup>(14)</sup>, sendo responsável por cerca de 40% das necessidades de diálise <sup>(6,7)</sup>. Está associada a maior risco de doença cardiovascular <sup>(6)</sup> e a morte precoce, sendo este risco mais elevado se houver co-existência de HTA <sup>(7)</sup>.

Várias meta-análises indicam que doentes com microalbuminúria apresentam um risco cardiovascular (RCV) 2 a 3 vezes superior aos normoalbuminúricos e, em caso de evolução para macroalbuminúria, esse risco aumenta para 10 vezes (UKPDS) <sup>(15)</sup>.

Revela-se então essencial saber pesquisar e identificar a nefropatia nos doentes diabéticos, saber vigiá-los adequadamente, e manter a actualização quanto aos consensos terapêuticos internacionalmente estabelecidos para estas situações.

**Fisiopatologia e História Natural**

Os mecanismos envolvidos na ND ainda são múltiplos <sup>(14)</sup>. Como se pode ver sintetizado no Quadro I, a etiopatogenia da ND envolve uma série de factores genéticos, hemodinâmicos e bioquímicos, factores de crescimento e factores vasoactivos <sup>(15)</sup>.

As alterações estruturais envolvem o glomérulo e o sistema tubulointersticial (Quadro II) <sup>(15)</sup>. A perda de regulação da perfusão renal permite a passagem da albumina através dos

capilares glomerulares, o que desencadeia vários mecanismos compensatórios: aumento da matriz mesangial, espessamento da membrana basal do glomérulo e lesão dos podócitos.

A hiperglicemia eleva a expressão do factor de crescimento endotelial (VEGF) nos podócitos (aumentando a permeabilidade vascular) e a produção de produtos da glicosilação não-enzimática das proteínas, que se ligam ao colagénio da membrana basal do glomérulo, acentuando a sua permeabilidade às proteínas <sup>(16)</sup>. Os factores inflamatórios estão também relacionados com as lesões tubulointersticiais, através da acumulação de macrófagos e da sua produção de radicais livres, citocinas inflamatórias e proteases <sup>(17)</sup>.

A nefropatia desenvolve-se tipicamente após 10 a 15 anos do início da diabetes <sup>(7,18)</sup> e está relacionada com a HTA, a idade e o controlo glicémico <sup>(15,18,19)</sup>. A população melhor estudada é a dos índios Pima, na qual se verificou a ocorrência de proteinúria em 50% dos diabéticos com mais de 20 anos de evolução <sup>(15)</sup>. A doença renal terminal ocorre tipicamente 5 a 10 anos após início de proteinúria franca.

A história natural da ND nos indivíduos com DM2 é mais complexa do que na DM1. Factores como a idade, a aterosclerose ou a HTA influenciam a existência ou não de tubulopatia <sup>(17)</sup>. Embora a duração de cada estágio evolutivo da ND possa ser muito variável, o curso típico desta patologia pode ser representada pela Figura 1.

Em termos didácticos, a evolução da ND foi dividida em estádios (Quadro III), em função dos valores da excreção urinária de albumina e da taxa de filtração glomerular (TFG). As fronteiras estabelecidas são algo arbitrárias <sup>(14)</sup>. Embora seja apresentada sob a forma de uma progressão linear, nem todos os doentes progridem para macroalbuminúria e alguns deles podem mesmo regredir para normoalbuminúria. Murussi e col., em 2002, publicaram um estudo de seguimento de 10 anos, em que demonstraram que doentes com DM2 e valores de albuminúria acima dos 10  $\mu$ g/min tinham um risco 29 vezes superior de desenvolver ND relativamente aos que apresentavam albuminúrias inferiores <sup>(14)</sup>. A taxa de declínio da TFG nos indivíduos com DM2 é pouco previsível, estimando-se na ordem dos 0,5 ml/min/mês <sup>(14)</sup>. Contudo, alguns doentes poder-se-ão manter estabilizados por longos períodos de tempo. Apenas a partir do estágio 4 o

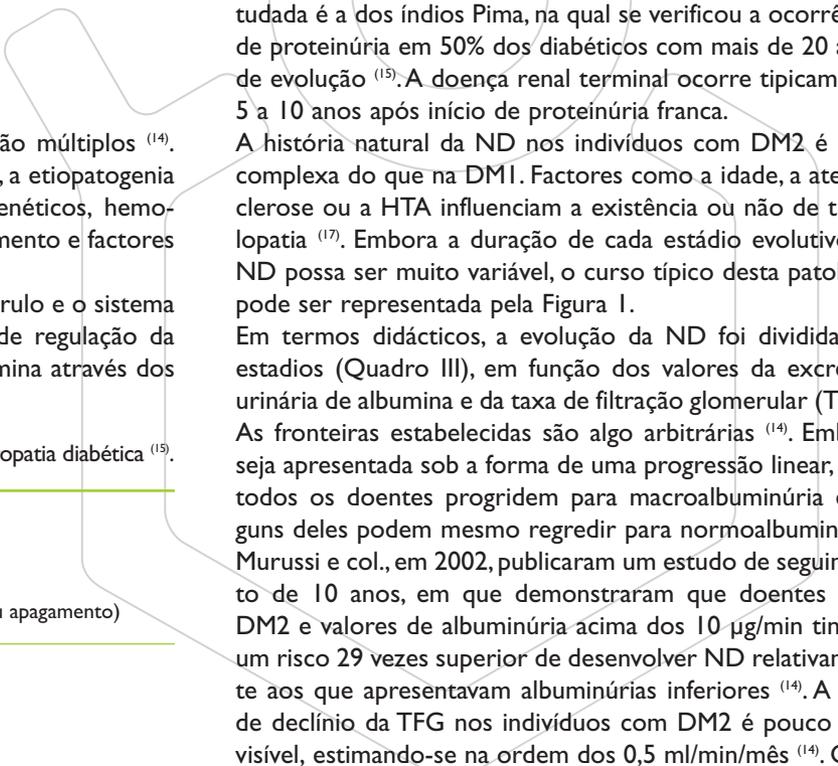
**Quadro II -** Alterações da estrutura renal na nefropatia diabética <sup>(15)</sup>.

**Glomerular**

- Espessamento da membrana basal
- Expansão mesangial (número de células e matriz)
- Lesão dos podócitos (diminuição do número e seu apagamento)

**Tubulointersticial**

- Espessamento da membrana basal
- Atrofia tubular
- Fibrose intersticial
- Arterioesclerose

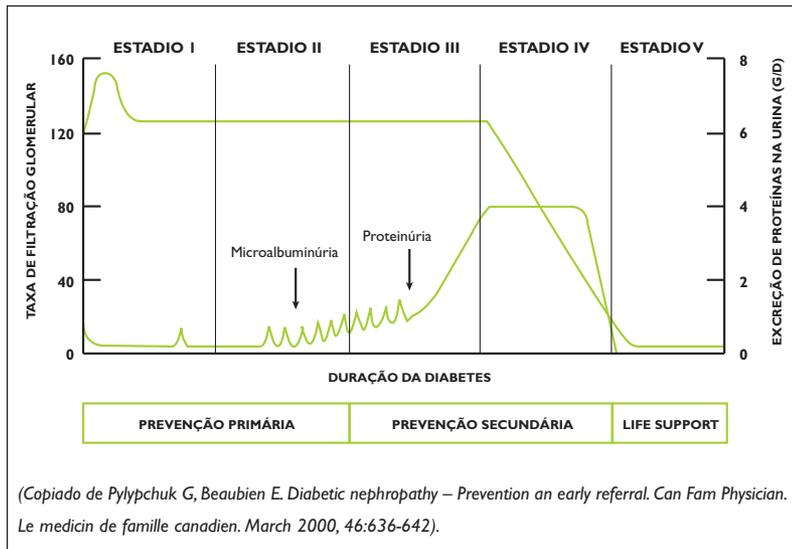


**Quadro III - Estádios da Nefropatia Diabética (adaptado) (14).**

Estadio de ND	Urina da manhã	Urina de 24 horas	Amostra de Urina aleatória	
	Secreção de Albumina (µ g/mL)*	Secreção de Albumina (mg/24h)*	Concentração de albumina (mg/L)**	Concentração de albumina (mg/L)**
<b>Normoalbuminúria</b>	< 20	< 30	< 17	< 17
<b>Microalbuminúria</b>	20 – 199	30 – 299	17 a 173	17 a 173
<b>Macroalbuminúria</b>	≥ 200	≥ 300	≥ 174	≥ 174

\*Valores de acordo com ADA. \*\* Gross et al., Diabetes Care 2005.

ND= Nefropatia Diabética.



(Copiado de Pylpichuk G, Beaubien E. Diabetic nephropathy – Prevention an early referral. Can Fam Physician. Le médecin de famille canadien. March 2000, 46:636-642).

**Figura 1 - História natural da Nefropatia Diabética (19).** A história natural da Diabetes Mellitus, representada pelo gráfico, cursa, inicialmente, com a existência de uma taxa de filtração glomerular (TFG) relativamente estável. No entanto, com a evolução da doença, inicia-se um declínio acentuado dessa taxa, agravando-se o grau de insuficiência renal crónica (IRC). A excreção de proteínas na urina também é variável ao longo da evolução da diabetes. Inicia variações ondulares, evoluindo progressivamente para proteinúria crescente até um valor tecto de sensivelmente 4g/24h. Este momento de estabilização coincide sensivelmente com o início do declínio abrupto da TFG e marca o início do estadio 4 de IRC. Apenas nos estádios iniciais de IRC são eficazes as medidas de prevenção primária. A partir do estadio 5 de IRC a prevenção secundária é substituída apenas por medidas de suporte.

declínio se torna acentuado, devido a glomerulopatia diabética mais avançada e ao frequentemente mau controlo metabólico (14).

**Deteção da Nefropatia Diabética**

O primeiro sinal clínico de disfunção renal é a microalbuminúria, definida como uma excreção de albumina urinária de 20 a 200 µg/mL numa amostra de urina da manhã ou de 30-299 mg/24h em colheita de urina de 24h (traduz uma nefropatia incipiente) (7).

A prevalência da microalbuminúria à data do diagnóstico da DM2 é de 20-25% (20); este facto parece dever-se ao longo período de doença que habitualmente decorre antes de ser detectada.

A progressão para macroalbuminúria faz-se em 20 a 40% dos doentes. Esta é definida por uma excreção urinária de albumina superior a 200 µg/mL em amostra de urina da manhã, ou ≥ 300 mg em colheita de 24h (nefropatia estabelecida) (7).

Uma vez instalada a macroalbuminúria e caso não sejam instituídas terapêuticas adequadas, a taxa de declínio da função renal ronda os 10-12 mL/min/ano, pelo que a probabilidade de evoluir para IRC com necessidade de diálise é de 10 a 50% ao ano (7,11).

O Risco Cardiovascular (RCV) começa a aumentar, mesmo para valores imediatamente inferiores aos definidos pela “National Kidney Foundation” (NKF) como critério de microalbuminúria, pelo que doentes com doença renal ligeira apresentam já um RCV aumentado (21).

ATFG não pode ser medida directamente. A técnica com maior acuidade é a depuração de inulina, contudo não apresenta aplicabilidade prática, o mesmo acontecendo para o estudo da eliminação de 51Cr-EDTA e 125I-iotalamato. Assim, os índices de função renal mais utilizados na prática clínica são os estimados com base nos níveis séricos de creatinina conjugados com as variáveis idade, sexo, peso corporal e raça (estimativa da taxa de filtração glomerular).

A fórmula de cálculo recomendada pela NKF é a Equação baseada no Estudo das Modificações da Dieta na Doença Renal (MDRD), que nos dá a TFG em mL/min/1,73m<sup>2</sup>: 186 x [creatinina sérica (mg/dL)-1,154 x idade (anos)-0,203 x (0,742 se mulher) x (1,21 se Afro-americano). Em alternativa, mas de forma menos precisa, poder-se-á utilizar a fórmula de Cockcroft-Gault, que nos dá a depuração de creatinina em mL/min: [140 – idade (anos)] x peso (Kg)/ [72 x creatinina sérica (mg/dL)] x 0,85 (se mulher) (6,14,21,22,23).

A variável idade revela-se imprescindível porque a partir dos 50 anos, a TFG sofre um declínio na ordem dos 10 mL/min por década (14).

O ensaio VALUE demonstrou que a clearance de creatinina (calculada pela fórmula de Cockcroft-Gault) é um factor preditivo significativo para mortalidade por todas as causas e que a TFG é significativamente mais preditiva dos eventos cardiovasculares (21).

Em muitos casos, a presença de proteinúria e o declínio da TFG ocorrem em simultâneo (14). No entanto, em cerca de 10% dos DM2, esta pode estar diminuída sem co-existência de micro ou macroalbuminúria. Nestes doentes, geralmente, as lesões glomerulares são mais intensas (24).

Assim, o marcador considerado *gold standard* na evolução da

**Quadro IV** - Estádios de Doença Renal <sup>(10,23,25)</sup>.

Estádio de Doença	TFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Descrição
<b>Sem IRC</b>		
<b>Função Renal Normal</b>	≥ 90	Rins saudáveis e sem factores de risco
<b>Risco aumentado de IRC</b>	≥ 90	Factores de risco para doença renal (DM, HTA, história familiar, idade avançada, grupo étnico)
<b>Com IRC</b>		
<b>Estádio 1</b>	≥ 90	Lesão renal (proteinúria) com TFG normal ou aumentada
<b>Estádio 2</b>	60 – 89	Lesão renal e TFG ligeiramente diminuída
<b>Estádio 3</b>	30 – 59	TFG moderadamente diminuída
<b>Estádio 4</b>	15 – 29	TFG severamente diminuída
<b>Estádio 5</b>	< 15	IRC terminal com necessidade de terapêutica substitutiva (diálise/transplante)

(Adaptado de National Kidney Foundation)

TFG= Taxa de Filtração Glomerular; IRC= Insuficiência Renal Crónica; DM= Diabetes Mellitus; HTA= Hipertensão Arterial

progressão da doença renal incipiente para nefropatia estabelecida é a TFG. Segundo as recomendações da ADA e da Sociedade Portuguesa de Diabetologia, corroboradas pela Normas de Orientação Clínica da Direcção-Geral de Saúde, nos doentes com DM2 deve ser pesquisada anualmente a microalbuminúria (em urina das 24 horas ou em tira-teste) desde o momento do diagnóstico. O doseamento da creatinina sérica (normal se 70 – 150 µmol/L ou <1,5 mg/dL) também deve ser realizado anualmente, para o cálculo da TFG estimada e para posterior estadiamento de doença renal crónica <sup>(5,11)</sup>.

A função renal é didacticamente definido por 5 estádios de evolução da IRC (Quadro IV). Define-se IRC como a existência de lesão estrutural renal ou a persistência de uma TFG inferior a 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> durante mais de 3 meses. Nos estádios 1 e 2 já podem existir micro ou macroalbuminúria ou mesmo síndrome nefrótico. Por outro lado, em cerca de 33% dos adultos diabéticos com IRC nos estádios 3 a 5 não há evidência de albuminúria <sup>(6)</sup>.

A prevenção primária da ND baseia-se no controlo dos factores de risco modificáveis (hiperglicemia e hipertensão arterial) <sup>(5)</sup>. Note-se que são considerados factores de risco não modificáveis a genética, idade e a duração da diabetes <sup>(5)</sup>. A prevenção secundária da ND baseia-se no diagnóstico precoce e no controlo de factores de risco modificáveis (controlo de tensão arterial, da glicemia, da dislipidemia, do teor proteico na alimentação, das infecções urinárias e cessação tabágica) <sup>(5)</sup>. Nas pessoas com diabetes tipo 2 com micro ou macroalbuminúria ou diminuição da TFG é necessário proceder a avaliação cardiovascular, dado o aumento significativo do seu risco. Devem ainda ser monitorizadas em relação ao controlo metabólico, hipertensão arterial, dislipidemia, tabagismo e infecções urinárias <sup>(5)</sup>.

### Tratamento da DM2

Em cada consulta do utente com diabetes, quer seja de Medicina Geral e Familiar quer seja de outras Especialidades, verifica-se a necessidade da instituição de terapêuticas multifactoriais, condicionadas pelas particularidades individuais. Actualmente, as classes farmacológicas existentes no mercado, dirigidas ao controlo da glicemia, da hipertensão e da

dislipidemia, são cada vez mais numerosas, permitindo adaptar as opções terapêuticas caso a caso <sup>(8)</sup>.

Segundo o estudo MDRD (“Modification of Diet in Renal Disease”), a melhoria na TFG graças à redução da TA para valores inferiores ou iguais aos valores padrão foi mais significativa nos doentes com proteinúria > 3g/dia. A diminuição de 1g/dia nas proteínas excretadas, devido ao tratamento antihipertensivo, implicou neste estudo uma redução significativa do declínio anual da TFG <sup>(22)</sup>.

Para obviar às complicações da DM2 é exigida uma vigilância médica apertada, com ênfase não só na gestão terapêutica como também na educação e responsabilização da própria pessoa com diabetes <sup>(11)</sup>.

Os vários fármacos hipoglicemiantes actualmente disponíveis permitem, ao atingir um bom controlo metabólico, reduzir as complicações agudas e crónicas da diabetes, e aumentar a qualidade de vida destes doentes <sup>(26)</sup>. No entanto, é fundamental reflectir sobre cada um destes grupos farmacológicos, à luz das recomendações internacionais e das comorbilidades do doente. Quando há alteração concomitante da função renal, com TFG diminuída, as possibilidades terapêuticas são mais limitadas <sup>(26)</sup>. Nesta fase de evolução da DM2 existe habitualmente um declínio marcado da insulino-secreção, com um aumento da glucogenólise hepática e diminuição da neoglucogénese renal <sup>(5)</sup>. Há maior insulino-resistência periférica, mas com menor degradação da insulina nos tecidos periféricos e redução na sua clearance <sup>(27)</sup>.

A utilização de antidiabéticos orais (ADO) nestes casos ainda desperta inúmeras controvérsias e discussões, quer devido à escassez de estudos prospectivos publicados, quer devido à alteração do seu perfil de segurança quando associada a doença renal. Por exemplo, relativamente à metformina, fármaco de eficácia e segurança comprovadas, parece não ser universalmente aceite que os riscos suplantem os seus benefícios cardiovasculares e metabólicos comprovados <sup>(28)</sup>. Existem poucos estudos que avaliem o uso deste fármaco nos doentes com IRC, mas, segundo a mais recente revisão Cochrane, o risco de acidose láctica pela metformina é mínimo <sup>(29)</sup>. Nos estádios 1 e 2 poderá não ser necessário ajustar a terapêutica hipoglicemiante <sup>(25)</sup>. Para estádios de disfunção renal mais graves há um risco mais elevado de efeitos secun-

dários (hipoglicémias e acidose, por exemplo), pelo que será necessária uma vigilância mais rigorosa, com eventual ajuste da posologia ou mesmo alteração da terapêutica <sup>(8,30)</sup>.

## METODOLOGIA

As referências utilizadas para elaborar este artigo foram obtidas através da pesquisa bibliográfica de artigos de revisão baseada na evidência nos motores de busca *The Cochrane Library*, *Indexmp* e *Medline*, através dos termos MESH “diabetic nephropathies”, “microalbuminuria”, “Type 2 Diabetes Mellitus, therapy”. A selecção de artigos foi feita de acordo com a data de publicação e foi dada preferência, sequencialmente, a meta-análises, estudos controlados randomizados, consensos, *guidelines*, estudos analíticos caso-controlo, estudos de cohort bem desenhados e revisões de opinião.

## OBJECTIVO

Este artigo pretende apresentar uma revisão baseada na melhor evidência disponível actualmente sobre as opções terapêuticas existentes para o tratamento hipoglicemiante da diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) em doentes com nefropatia diabética (ND).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Antidiabéticos Orais

#### Insulino-sensibilizadores

##### Biguanidas

A metformina é actualmente a única biguanida com utilização clínica, sendo o fármaco de primeira linha. Os seus benefícios na morbi-mortalidade são incontornáveis. O seu mecanismo de acção inclui a redução da neoglicogénese hepática, a diminuição da absorção gatrointestinal da glicose, o aumento da sua captação pelo músculoesquelético e a diminuição da insulino-resistência periférica. É absorvida no intestino delgado, tem biodisponibilidade de cerca de 50-60% e aproximadamente 90% do fármaco é eliminado por via renal em 24 horas <sup>(6,8)</sup>.

Para níveis de creatinina superiores a 1,5 mg/dL no homem e a 1,4 mg/dL na mulher ou para TFG <60ml/min/1,73m<sup>2</sup> considera-se contra-indicada, devido ao aumento do risco de acidose láctica <sup>(5,6,14,27)</sup>. No entanto, estes valores não são consensuais e alguns autores advogam a sua utilização nos estadios 2 e 3 da doença renal crónica <sup>(31)</sup>. MacCormarck e col. consideraram como aceitável a sua utilização no contexto de TFG <60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, desde que seja efectuada redução de 50% da dose a utilizar <sup>(32)</sup>. Para função renal mais reduzida deve ser ponderada a relação risco/benefício individualmente <sup>(28)</sup>.

Apesar de ser geralmente considerado que a redução da TFG pode acarretar um risco aumentado de acidose láctica <sup>(9)</sup>, uma revisão sistemática de 2008 revela que a evidência dis-

ponível para este perigo é escassa <sup>(28)</sup>, sendo este facto demonstrado pela meta-análise de Salpeter e col. <sup>(33)</sup>. Considera-se também que o seu efeito protector cardiovascular ultrapassa frequentemente o potencial risco <sup>(28)</sup>.

#### Tiazolidinedionas ou Glitazonas

O alvo das glitazonas (pioglitazona) é o sistema PPAR $\gamma$ . Funciona como sensibilizador à acção da insulina, que, aumentando a captação muscular de glicose, diminui a neoglicogénese hepática e os níveis de ácidos gordos livres; aumenta a diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos e diminuem a insulino-resistência periférica. Tem metabolização exclusivamente hepática e o risco de hipoglicemias é escasso <sup>(6,8,14,27)</sup>. Não se verifica acumulação do fármaco ou dos seus metabolitos na IR, pelo que, apesar de ainda existirem poucos estudos sobre o seu uso em doentes com TFG <30ml/min/1,73m<sup>2</sup> <sup>(6,8,30,34,35)</sup>, se aceita o seu uso nos diferentes estadios de doença renal sem necessidade de ajuste posológico <sup>(6,14,27,30,36,37)</sup>. As concentrações plasmáticas de pioglitazona e seus metabolitos são menores em doentes com IRC do que nos doentes sem insuficiência renal <sup>(6)</sup>.

Dado que nos estadios 2 e 3 de IRC o uso de tiazolidinedionas pode originar retenção hídrica, preconiza-se uma maior vigilância em doentes com insuficiência cardíaca em classe I ou II de NYHA <sup>(6,8,27)</sup>.

Em meta-análise publicada em 2008 por Farkouh e col. as glitazonas foram consideradas úteis no atraso da progressão da nefropatia, quer pela sua acção directa no sistema PPAR $\gamma$  dos glomérulos, túbulos e vasos renais, quer pelas suas acções na diminuição do espessamento da camada íntima das artérias e na melhoria da fibrinólise e da dislipidemia <sup>(7,14)</sup>.

#### Secretagogos de Insulina

##### Sulfonilureias

As sulfonilureias disponibilizadas para utilização clínica são a glibenclamida, a glipizida, a glimepirida e a gliclazida. Actuam promovendo a secreção endógena de insulina e a sua acção periférica <sup>(6,8,27)</sup>.

Todas as sulfonilureias têm eliminação urinária directa escassa, sofrendo, na sua maioria, metabolização hepática quase completa. A semi-vida destes fármacos está praticamente inalterada na IRC <sup>(8)</sup>, mas alguns dos seus metabolitos são activos e eliminados por via renal. Os estudos clínicos do uso das sulfonilureias em diabéticos com ND são ainda escassos, pelo que as recomendações permanecem não consensuais <sup>(8,30)</sup>. Por isso, o seu uso em doentes com TFG reduzidas é geralmente contra-indicado, sendo considerado apenas possível o seu uso cauteloso em doentes com estadios I e II de IRC <sup>(6,27,38)</sup>. A glibenclamida é um fármaco potente, de longa duração de acção e elevado risco de hipoglicémia. Alguns dos seus metabolitos são activos e estão aumentados se TFG reduzidas. Pelas suas características farmacocinéticas, não está recomendado o seu uso a partir do estadio 3 de IRC, inclusive <sup>(14,27)</sup>. A glipizida apresenta semi-vida mais curta, praticamente inal-

terada pela IRC, com metabolização hepática quase completa. No entanto, um destes metabolitos apresenta ligeira actividade, com semi-vida aumentada na IRC e algum risco de hipoglicémia<sup>(30)</sup>, mas é considerado pouco significativo por alguns autores<sup>(27)</sup>. Pode ser considerada a sulfonilureia de eleição nos doentes com IRC nos estádios 1 a 3 de IRC<sup>(8,27)</sup>. Embora não se recomende o seu uso em estádios mais avançados de doença renal, pode ser cautelosamente utilizada se ajustada a sua dose e monitorizada a glicemia capilar<sup>(8,14,27,36)</sup>. A glimepirida é uma sulfonilureia de 3ª geração. O risco de hipoglicemia aumenta na presença disfunção renal, facto que se atribui à formação de alguns metabolitos activos. Assim, o seu uso deve ser cauteloso em doentes com IRC<sup>(27)</sup>.

#### *Meglitinidas*

Este grupo farmacológico inclui a repaglinida e a nateglinida. Têm efeito rápido e pouco prolongado na secreção de insulina, pelo que devem ser administradas antes das refeições, permitindo maior influência na glicemia pós-prandial. Apresentam menor risco de hipoglicemia do que as sulfonilureias<sup>(14)</sup>. Sofrem metabolização hepática com formação de metabolitos activos que são maioritariamente excretados por via renal<sup>(8)</sup>. A repaglinida (não comercializada em Portugal) é considerada a escolha preferencial graças ao menor risco de hipoglicemia, sendo possível o seu uso nos estádios 3 e 4 de IRC. A sua utilização nos estádios terminais da doença é, no entanto, contraditória<sup>(6,14,39)</sup>.

A nateglinida já tem um risco significativo de provocar hipoglicemia nos indivíduos com TFG diminuída, devido à acumulação dos seus metabolitos activos<sup>(14,27,40)</sup>. Em estudos comparativos de biodisponibilidade sistémica e semi-vida em doentes diabéticos com IRC ligeira, moderada e grave, não sujeitos a diálise ou hemodiálise, os valores obtidos foram sobreponíveis aos de indivíduos saudáveis; já a acumulação de metabolitos activos na IRC motiva maior risco de hipoglicemia<sup>(6)</sup>. Embora os estudos ainda sejam escassos, a nateglinida está contra-indicada nos estádios 3, 4 e 5 de IRC<sup>(34,41)</sup>.

#### **Inibidores da Alfa-glicosidase**

##### *Acarbose*

Este fármaco é pouco potente na redução de HbA1c, mas, ao actuar na diminuição da absorção gastrointestinal de glicose, é útil na redução dos níveis de hiperglicemia pós-prandial<sup>(6)</sup>. A sua metabolização ocorre na flora intestinal, sendo maioritariamente excretada nas fezes. No entanto 0.4-1,7% da substância e 1/3 dos seus metabolitos activos são absorvidos e eliminados na urina<sup>(8,14)</sup>.

Apesar da escassez de estudos, a acarbose é maioritariamente contra-indicada na doença renal crónica grave, devido ao risco de acumulação de metabolitos que podem acarretar lesão hepática. Considera-se que deve ser evitado o seu uso em diabéticos com IRC em estadio 4 ou 5, podendo ser usado até ao estadio 3, muito embora a sua segurança para níveis de creatinina superiores a 2mg/dL seja discutível<sup>(8,14)</sup>.

#### **Inibidores da Dipeptidil-peptidase IV (DPP-IV)**

Estes fármacos inibem selectivamente a enzima DPP-IV, reduzindo a degradação do GLP1 (*Glucagon like peptide 1*), aumentando a libertação de insulina dependente da glicose e reduzindo a libertação de glucagon<sup>(8)</sup>. Consequentemente, diminuem a glicemia em jejum e pós-prandial, sem aumentar o risco de hipoglicemias. A sua eliminação é predominantemente renal<sup>(8,14)</sup>.

##### *Sitagliptina*

Está recomendado o ajuste da dose habitual (100 mg) de acordo com o estadio de IRC: para 50 mg no estadio 3 e para 25 mg nos estádios 4 e 5<sup>(11)</sup>. Na IRC ligeira (TFG > 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) não é necessário ajuste posológico<sup>(8)</sup>.

##### *Vildagliptina*

Em doentes com IRC, a exposição sistémica à substância é maior. Para os estádios 1 e 2 de IRC não se recomenda o ajuste posológico. Não está recomendado o seu uso em doentes com IRC em estadio 4 ou 5, que já estejam em diálise<sup>(42-44)</sup>.

##### *Saxagliptina*

Em doentes com IRC ligeira (estádios 1 e 2), está aprovado o seu uso sem recomendação de qualquer ajuste posológico. Não está recomendado o seu uso em doentes com IRC em estadio 3 a 5, ou que já estejam em diálise<sup>(45)</sup>.

#### **Miméticos da Incretina**

##### *Exenatido*

Este análogo do GLP1 não está ainda comercializado em Portugal. É administrado por via subcutânea. Aumenta a secreção de insulina induzida pela glicose, suprime a secreção de glucagon e atrasa o esvaziamento gástrico<sup>(8)</sup>. Tem metabolização e eliminação predominantemente renal. Considera-se possível a sua utilização no estadio 3 de IRC sem ajuste posológico<sup>(8,14)</sup>. Alguns autores admitem o seu uso no estadio 4 de IRC com ajuste posológico e titulação de dose, embora seja controverso. Está contraindicado em diabéticos com IRC em estadio 5<sup>(14,46,47)</sup>.

##### *Linagliptido*

Este análogo do GLP1 já está aprovado pela FDA e EMEA. A sua exposição sistémica é diminuída para qualquer grau de disfunção renal. De acordo com os estudos efectuados, nos estádios 1 e 2 de IRC não é recomendado qualquer ajuste posológico, sendo seguro o seu uso. Dado existir uma experiência muito limitada para o estadio 3 e inexistente para os estádios 4 e 5 de IRC, não está recomendado o seu uso nestes casos<sup>(48)</sup>.

**Quadro V** - Resumo das opções terapêuticas hipoglicemiantes e sua utilização na ND.

Classe Farmacológica	Fármacos Hipoglicemiantes	Tipo de eliminação predominante	Risco hipoglicémico	Utilização na IRC				
				Estadio 1 (TFG ≥ 90ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Estadio 2 (TFG 60-89ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Estadio 3 (TFG 30-59ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Estadio 4 (TFG 15-29 ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Estadio 5 (TFG <15 ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
<b>Biguanidas</b>	Metformina	Urina	Nulo	Sim	Sim	Precaução *2	Não	Não
<b>Sulfonilureias</b>	Glibenclamida	Biliar+ fezes+ urina	Alto*1	Sim	Sim	Não	Não	Não
	Glipizida	Urina	Baixo	Sim	Sim	Precaução*3	Precaução*3	Precaução*2
	Glimepirida	Urina	Baixo	Sim	Sim	Precaução*3	Não	Não
<b>Meglitinidas</b>	Nateglinida	Urina	Alto*1	Sim	Sim	Não	Não	Não
<b>Glitazonas</b>	Pioglitazona	Urina	Baixo	Sim	Sim*3	Precaução*3	Precaução*3	Precaução *3
<b>Inibidores da α glicosidase</b>	Acarbose	Fezes	Baixo	Sim	Sim	Precaução	Não	Não
<b>Inibidores da DPP-IV</b>	Sitagliptina	Urina	Baixo	Sim	Sim	Precaução*2	Precaução*2	Precaução*2
	Vildagliptina	Urina	Baixo	Sim	Sim	Precaução*2	Não	Não
	Saxagliptina	Urina	Baixo	Sim	Sim	Não	Não	Não
<b>Miméticos da Incretina</b>	Exenatido	Urina	Baixo	Sim	Sim	Sim	Não	Não
	Linagliptido	Urina	Baixo	Sim	Sim	Não	Não	Não
<b>Insulina</b>	Humana	Urina	Alto	Sim	Sim	Sim	Sim*2	Sim*2
	Análogos	Urina	Moderado	Sim	Sim	Sim	Sim*2	Sim*2

\*1 Devido aos metabolitos, \*2 Necessário ajuste posológico, \*3 Necessário atenção a possibilidade de retenção hídrica.

IRC= Insuficiência renal crónica; TFG= Taxa de filtração glomerular; DPP-IV= Dipeptidil peptidase-IV

## Análogos da Amilina

Não existe comercializado em Portugal. No entanto, o pramlintide pode ser usado no tratamento dos diabéticos tipo 2 cujo controlo glicémico se mantenha inadequado apesar do uso de insulina. Tem administração subcutânea. Suprime a secreção pós-prandial de glucagon, atrasa o esvaziamento gástrico e reduz a glicemia pós-prandial. A sua eliminação é predominantemente renal.

Dada a escassez de experiência clínica, não há recomendações específicas nos diabéticos com ND <sup>(8)</sup>.

## Insulina

A secreção e acção da insulina estão alteradas na IRC associada a ND <sup>(26)</sup>. A sua semivida sofre modificações e o seu perfil de actuação torna-se mais longo. Assim, é necessário mais rigor na gestão diária das doses de insulina de acordo com os hábitos do doente <sup>(14,27,36)</sup>. Dado que o risco de hipoglicemias está aumentado, torna-se imprescindível a definição de objectivos terapêuticos individualizados e a sua autovigilância <sup>(14,27)</sup>. No entanto, o tratamento intensivo com múltiplas doses diárias de insulina provou ser mais eficaz na protecção da função renal, com atraso na progressão da ND <sup>(26)</sup>. Modelos gerais de terapêutica insulínica para os diabéticos com IRC severa são de difícil definição, dado que existem poucos estudos farmacocinéticos da insulina nos diferentes estadios de IRC. Os ajustes da insulina devem basear-se na glicemia capilar individual <sup>(26,27)</sup>.

No que refere à terapêutica com análogos da insulina, os estudos publicados até agora são escassos, mas suportaram

potenciais benefícios da sua utilização no controlo glicémico, sem aumento concomitante do risco de hipoglicemia. No entanto são necessários mais estudos de eficácia clínica e segurança <sup>(26)</sup>.

## Importância das Terapias Substitutivas Renais

Durante a hemodiálise as necessidades de insulina são menores, sendo estimado que ao fim de um ano, 1/3 dos diabéticos tipo 2 previamente insulino-tratados e 80% dos tratados com ADO deixem de necessitar de terapêutica hipoglicemiante <sup>(26)</sup>.

Os episódios de hipoglicemia durante ou imediatamente após as sessões de hemodiálise podem ser prevenidos com o uso de soluções dialíticas enriquecidas em glicose <sup>(26)</sup>.

Na diálise peritoneal é possível a administração intraperitoneal de insulina (introduzida no líquido dialítico). Esta via torna necessária uma quantidade maior de insulina – o dobro ou mesmo o triplo da dose - aumentando os custos, provocando alterações indesejadas do controlo lipídico, aumentando os riscos de peritonite, de proliferação fibroblástica, de complicações hepáticas e ainda de síndrome omental maligno <sup>(26)</sup>. Assim, a administração intraperitoneal de insulina não está recomendada.

## CONCLUSÃO

A ND é uma complicação crónica da DM2, com incidência crescente. Por isso, torna-se importante compreender melhor esta entidade clínica, sobretudo no que concerne à sua prevenção e sua progressão para IRC terminal. A detecção

precoce, a abordagem multifactorial dos factores de risco, o uso de terapêuticas renoprotectoras e a vigilância apertada (com avaliações periódicas de TFG) podem permitir atrasar a sua progressão.

As opções terapêuticas na DM2 são cada vez mais, mas a coexistência de ND implica limitações do seu uso. Quando há compromisso renal acentuado, estão contra-indicados a metformina, os secretagogos de insulina (sulfonilureias e meglitinidas), a acarbose e o exenatido. As glitazonas poderão ser utilizadas com precaução. As gliptinas poderão ser maioritariamente utilizadas nos estádios moderados a graves de IRC desde que feito o ajuste posológico. A insulina está indicada na ND (Quadro V). O aparecimento de ND decorre de uma já longa evolução da diabetes, pelo que se associa a um declínio da função secretora da célula  $\beta$ . Assim, atendendo à menor *clearance* da insulina na insuficiência renal, há necessidade de adequar a posologia da terapêutica hipoglicemiante. Na maioria dos casos os ADO têm riscos elevados, pelo que na maioria dos doentes com TFG < 60 ml/min estão contra-indicados <sup>(14)</sup>. Porém ainda são escassas as publicações nesta área. Seria importante a realização de maior número de estudos controlados e bem desenhados que clarificassem as indicações das várias terapêuticas hipoglicemiantes nos diabéticos tipo 2 com nefropatia diabética.

Sobretudo, e qualquer que seja a terapêutica adoptada, é crucial o seguimento cuidadoso periódico destes doentes, com especial atenção ao cálculo da TFG, marcador de inquestionável valor da evolução da disfunção renal.

## BIBLIOGRAFIA

1. 4th IDF Diabetes Atlas, IDF; 2009.
2. First Diabetes Prevalence Study in Portugal: PREVDIAB Study; *Diabet Med*. 2010 Aug; 27(8): 879-81.
3. Diabetes: Factos e Números 2010 – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes; Portugal; in <http://www.spd.pt/images/relatorioanualdiabetesfev2011.pdf>
4. Parving HH, Hovind P, Rossing K, Andersen S. Evolving strategies for renoprotection: diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2001; 10: 515-22.
5. Norma da Direcção Geral de Saúde. Diagnóstico sistemático da Nefropatia Diabética. Norma N° 008/2011 de 31/01/2011. [www.dgs.pt](http://www.dgs.pt)
6. Robles NR, Alcázar R, Albarrán OG, Honorato J, Acha J, Álvaro F et al. Manejo práctico de antidiabéticos orales en pacientes com enfermedad renal. *Nefrología*. 2006; Vol 26; N° 5: 538-557.
7. Cortinovis M, Cattaneo D, Perico N, Remuzzi G. Investigational drugs for diabetic nephropathy. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008 Oct; 17(10): 1487-500.
8. Martinho M, Bastos M, Fagulha A, Carvalheiro M. Diabetes Tipo 2: Opções Terapêuticas na Insuficiência Renal Crónica. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2008; 3(4): 216 – 223.
9. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease, 2007.
10. National Kidney Foundation. [www.kidney.org/professionals/KLS/GFR.cfm](http://www.kidney.org/professionals/KLS/GFR.cfm).
11. Standards in Medical Care in Diabetes – 2010. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2010 Jan; vol 33 Suppl 1: S11-61.
12. Standards of Medical Care in Diabetes, 2011. *Diabetes Care* 2011; vol 34: S11-61.
13. Robertson L, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17(4).
14. Zelmanovitz T, Gerchman F, Balthazar A, Thomazelli F, Matos J, Canani L. Diabetic nephropathy *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2009, 1: 10 doi:10.1186/1758-5996-1-10.
15. Marshall SM. Recent advances in diabetic nephropathy. *Postgrad Med J*. 2004 Nov; 80(949): 624-33.
16. Dronavalli S, Duka I, Bakris GL: The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008, 4:444-452.
17. Brosius FC 3rd: New insights into the mechanisms of fibrosis and sclerosis in diabetic nephropathy. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008, 9:245-254.
18. Brady HR, O'Meara YM, Brenner BM. *Glomerular Diseases*. Kasper D, Fauci A, Longo D, Braunwald E, Hauser S, Jameson J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*; Lisbon McGraw-Hill Companies, Inc. 16th edition, 2005. P. 1674-94
19. Pylypchuk G, Beaubien E: Diabetic nephropathy – Prevention an early referral. *Can Fam Physician*. *Le medicin de famille canadien*. March 2000, 46:636-642.
20. Satchell SC, Tooke JE. What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: a role for the glomerular endothelium? *Diabetologia*. 2008 May; 51(5): 714-25. Epub 2008 Mar 18.
21. Ruilope LM. Angiotensin receptor blockers: RAAS blockade and renoprotection. *Curr Med Res Opin*. 2008 May; 24(5): 1285-93.
22. Johnson DW. Evidence-based guide to slowing the progression of early renal insufficiency. *Internal Medicine Journal*. 2004; 34: 50-57.
23. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing Kidney Function – Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. *N Engl J Med*. 2006; 354(23): 2473-83.
24. Kramer CK, Leitao CB, Pinto LC, Silveiro SP, Gross JL, Canani LH: Clinical and laboratory profile of patients with type 2 diabetes with low glomerular filtration rate and normoalbuminuria. *Diabetes Care*. 2007, 30: 1998-2000.
25. National Kidney Foundation. K/DOQI, clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39 (2): S1-266.
26. Iglesias P, Díez JJ. Insulin therapy in renal disease. *Diabetes Obes Metab*. 2008 Sep; 10(10): 811-23.
27. Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial*. 2004 Sep-Oct; 17(5): 365-70.
28. Herrington WG, Levy JB. Metformin: effective and safe in renal disease? *Int Urol Nephrol*. 2008; 40(2): 411-7.
29. Salpeter S et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 25(1): CD002967.
30. Lubowsky N, Siegel R, Pittas A. Management of glycemia in patients with diabetes mellitus and CKD. *Am J Kidney Diseases*. 2007; 5: 865-79.
31. Shaw JS, Wilmot RL, Kilpatrick ES: Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. *Diabet Med*. 2007, 24: 1160-1163.
32. MacCormack J, Johns K, Tildesley H. Metformin's contraindications should be contraindicated. *JAMA*. 2005; 293(5): 502-4.
33. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Sapeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes

- mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 1: CD002967.
34. Charpentier G, Riveline JP, Varroud-Vial M. Management of drugs affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure. *Diabetes Metab.* 2000; 26: 73-85.
35. EMEA. European Medicine Agency. "Actos: Summary of product characteristics". 2005. [www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Actos/H-285-PI-en.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Actos/H-285-PI-en.pdf)
36. Abaterusso C, Lupo A, Ortalda V, De Biase V, Pani A, Muggeo M, Gambaro G. Treating elderly people with diabetes and stages 3 and 4 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Jul;3(4):1185-94. Epub 2008 Apr 16.
37. Szeto CC, Li PK: Antiproteinuric and anti-inflammatory effects of thiazolidinedione. *Nephrology (Carlton)* 2008, 13:53-57.
38. Inzucchi SE: Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA.* 2002, 287:360-372.
39. Hasslacher C: Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care* 2003, 26:886-891.
40. Inoue T, Shibahara N, Miyagawa K, Itahana R, Izumi M, Nakanishi T, Takamitsu Y: Pharmacokinetics of nateglinide and its metabolites in subjects with type 2 diabetes mellitus and renal failure. *Clin Nephrol.* 2003, 60:90-95.
41. Nagai T, Imamura M, Iizuka K, Mori M: Hypoglycemia due to nateglinide administration in diabetic patient with chronic renal failure. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003; 59: 191-4.
42. Bergman AJ, Cote J, Yi B, Marbury T, Swan SK, Smith W, Gottesdiener K, Wagner J, Herman GA: Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Diabetes Care.* 2007, 30:1862-1864.
43. EMEA European Medicine Agency. "Galvus: Summary of product characteristics". 2007. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/galvus/H-771-PI-en.pdf>.
44. He YL, Serra D, Wang Y, Campestrini J, Riviere GJ, Deacon CF et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokine.* 2007; 46 (7): 577-88.
45. EMEA. European Medicine Agency. Evaluation of Medicines for Human Use. "CHMP Assessment Report for Onglyza". 2009. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001039/WC500044319.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001039/WC500044319.pdf)
46. EMEA European Medicine Agency. "Byetta: Summary of product characteristics". 2006. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/byetta/H-698-PI-en.pdf>.
47. He YL, Serra D, Wang Y, Campestrini J, Riviere GJ, Deacon CF. Effect of renal impairment on pharmacokinetics of exenatide. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 64 (3): 317-27.
48. EMEA. European Medicine Agency. Evaluation of Medicines for Human Use. "Assessment Report for Victoza". 2009. [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/001026/WC500050016.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/001026/WC500050016.pdf)

