

دیابت و درمان آن در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه

تاریخ دریافت: ۹۲/۸/۳ - تاریخ پذیرش: ۹۳/۲/۲۷

خلاصه

نفروپاتی دیابتی در ۲۰-۴۰٪ افراد دیابتی رخ می دهد و دیابت شایعترین علت بیماری مرحله پایانی کلیه (ESRD) است. هدف از این مطالعه، مروری بر متابولیسم گلوکز و دیابت و درمان آن در این بیماران می باشد. نارسایی مزمن کلیه با مقاومت بافتی و کاهش ترشح انسولین همراه بوده و در مراحل پیشرفته نارسایی کلیه، تجزیه انسولین نیز کاهش می یابد. کاهش تجزیه انسولین باعث کاهش قابل توجه نیاز به انسولین و یا حتی گاهی لزوم قطع آن در بیماران دیابتی نوع ۲ میشود. گرچه در چندین مطالعه بزرگ ارتباط قابل توجهی بین کنترل شدن دقیق قند خون و بهتر شدن بقای بیماران مبتلا به ESRD دیده نشده است با این وجود جهت پیشگیری از آسیب به سایر ارگانها، کنترل مناسب قند خون باید به عنوان یک هدف مهم در درمان این بیماران مد نظر باشد. گلیبیزاید داروی خوراکی انتخابی برای کنترل قند خون در بسیاری از بیماران مبتلا به CKD می باشد. دوز آن در این بیماران ۲/۵ - ۱۰ میلی گرم در روز است. ریپاگلینید نیز عمدتاً به وسیله کبد متابولیزه می شود اما هیپوگلیسمی با آن در بیماران مبتلا به نارسایی شدید کلیه شایع بوده و بنابراین شروع درمان با این دارو باید با دوز پائین ۰/۵ میلی گرم در روز بوده و مراقبت دقیق قند خون ضروری است. باید از مصرف متفورمین در نارسایی شدید کلیه به دلیل افزایش ریسک اسیدوز لاکتیک که عارضه ای نادر ولی با خطر مرگ و میر بالا می باشد، اجتناب نمود.

کلمات کلیدی: درمان، نارسایی کلیه، هیپرگلیسمی

پی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می باشد.

^۱ سید سیف اله بلادی موسوی

^۲ پروین لایق

^۳ عباس علی زراعتی

^۴ محمدرضا تمدن *

۱- دانشیار نفرولوژی، مرکز تحقیقات نارسایی مزمن کلیه، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۲- استادیار غدد، مرکز تحقیقات غدد درون ریز، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- دانشیار نفرولوژی، مرکز تحقیقات عوارض پیوند کلیه، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۴- دانشیار نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، سمنان، ایران

* سمنان - دانشگاه علوم پزشکی سمنان،

سمنان، ایران

تلفن: +۹۸-۹۱۲۱۳۱۵۰۵۸

email: mrt_tamadon@yahoo.com

مقدمه

بیماری مرحله پایانی کلیه (ESRD)^۱ یکی از بیماریهای مهم و تهدید کننده حیات بوده که بار روانی و اقتصادی عظیمی بر جوامع بشری می گذارد (۱-۵).

اگر چه در گذشته عفونتها و بیماریهای انتهایی از قبیل انواع گلومرولونفریت، شایعترین عوامل ایجاد کننده این بیماری بودند، اما امروزه در جوامع پیشرفته و هم در جوامع در حال توسعه، دیابت و فشار خون به شایعترین عامل ایجاد کننده این بیماری تبدیل شده اند (۶-۹). به عنوان مثال در مطالعه ای که در ایالات متحده انجام شده است دیابت و فشار خون بالا، شایعترین عامل ایجاد کننده این بیماری بوده و مسئول بیش از ۵۰٪ علل ایجاد کننده آن بوده اند (۹).

مطالعات انجام شده در کشورهای در حال توسعه نیز موید افزایش شیوع این دو بیماری و خصوصاً دیابت می باشد. به عنوان مثال در مطالعه انجام شده در استان خوزستان، دیابت شایعترین عامل ایجاد کننده این بیماری بوده و گلومرولونفریتها مسئول حدود ۱۰٪ از علل ایجاد کننده آن بوده است (۷).

با عنایت به شیوع بالای دیابت در بیماران ESRD، و لزوم آشنایی بیشتر پزشکان با درمان دیابت در این بیماران، تصمیم گرفته شد در مطالعه ای به بررسی درمان هیپرگلیسمی در این بیماران پردازیم.

تأثیر نارسایی کلیه بر میزان نیاز به انسولین:

تجمع توکسین های اورمی و افزایش سطح هورمون پاراتیروئید در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه (CRF)^۲ باعث مقاومت بافتها به انسولین خصوصاً در عضلات اسکلتی شده که عمدتاً به دلیل آسیب در فرایندهای بعد از اتصال انسولین به گیرنده بوده و باعث اختلال در متابولیسم گلوکز و تولید گلیکوژن می گردد (۱۰-۱۵). همچنین به نظر می رسد که کم خونی ناشی از CRF نیز در فرایند مقاومت به انسولین تأثیر داشته باشد و دیده شده است که اصلاح آنمی با اریتروپویتین باعث افزایش حساسیت بافتها به انسولین می شود (۱۶، ۱۷).

ترشح انسولین نیز در افراد مبتلا به CRF کاهش می یابد که به نظر می رسد به دلیل اسیدوز متابولیک، افزایش هورمون پاراتیروئید و کاهش سطح ویتامین D باشد (۱۸-۲۰).

علی رغم کاهش ترشح و اختلال در حساسیت بافتها به انسولین که در بیماران CRF بروز می کند بیشتر بیماران غیر دیابتی مبتلا به این بیماری دچار هیپرگلیسمی نمی شوند مگر اینکه از نظر ژنتیکی مستعد بروز دیابت باشند (۱۰، ۱۱).

در مراحل پیشرفته تر نارسایی کلیه هنگامی که میزان فیلتراسیون گلومرولی به کمتر از ۱۵-۲۰ cc/min می رسد تجزیه و کلیرانس کلیوی انسولین کاهش می یابد که این موضوع از نظر کلینیکی اهمیت مضاعفی در درمان بیماران دیابتی دارد (۱۰).

اگرچه مقاومت به انسولین باعث افزایش نیاز به انسولین در این بیماران می گردد، کاهش پیدا نمودن تجزیه انسولین، باعث می شود که در مجموع نیاز به تجویز انسولین در بیماران دیابتی مبتلا به مراحل پیشرفته CRF کاهش پیدا نموده و یا حتی در بیماران مبتلا به تیپ دو دیابت، برطرف شود و همین باعث می گردد که احتمال بروز حملات هیپرگلیسمی در این بیماران زیاده تر گردد. با شروع درمان جایگزینی کلیه با انجام همودیالیز و یا دیالیز صفاقی، اختلالات گفته شده در تعدادی از بیماران به صورت نسبی بر طرف گردیده و براساس میزان بهبودی که در این اختلالات ایجاد می شود، میزان نیاز به انسولین نیز تغییر می یابد. بهبود اشتها و افزایش مصرف مواد غذایی که به دنبال شروع درمان جایگزین و بر طرف شدن علائم اورمی ایجاد می گردد نیز در تغییر میزان نیاز به انسولین در این بیماران موثر می باشد (۱۱).

پایش قند خون و HbA1C

در چندین مطالعه کوچک، بر مفید بودن کنترل بهتر قند خون در بیماران دیالیزی اشاره شده است (۲۱-۲۳). با این وجود در مطالعات بزرگ انجام شده، ارتباط قابل توجهی بین کنترل بهتر قند خون با افزایش طول عمر بیماران دیالیزی دیده نشده و سعی در کنترل نمودن دقیق قند خون باعث افزایش بروز حملات هیپرگلیسمی در این بیماران گردیده است (۲۴-۲۷). از این رو با توجه به مجموع مطالعات انجام شده، اشاره شده است که اهمیت کنترل دقیق قند خون در بیماران دیابتی دیالیزی کمتر از بیماران

¹End Stage Renal Disease²Chronic Renal Failure

مطالعه اشاره شده است که سوروی وال سه ساله بیماران با کنترل نامناسب قند خون نسبت معکوس دارد (۲۹).

براساس مطالعات موجود در صورتی که معیارهای زیر در بیمار دیالیزی مبتلا به دیابت وجود داشته باشد می توان ادعان نمود که کنترل کافی قند خون صورت گرفته است: اگر قند خون ناشتا کمتر از ۱۲۶ و هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) در بیماران مبتلا دیابت تیپ ۲ بین ۷-٪/۶/۵ باشد (۳۰).

داروهای خوراکی پایین آورنده قند خون

امروزه برای درمان دیابت، داروهای زیادی به غیر از انسولین در دسترس بوده و دانستن متابولیسم این داروها در بیماران با نارسایی پیشرفته کلیه ضروری می باشد و از این رو در اینجا به اختصار در رابطه با چند گروه از این داروها بحث می نمائیم.

سولفونیل اوره ها

سولفونیل اوره ها که به طور گسترده در درمان تیپ دو دیابت مورد استفاده قرار می گیرند، باعث آزاد شدن انسولین از سلولهای بتای پانکراس می شوند. این داروها، با اتصال به گیرنده خود بر روی سلولهای بتای پانکراس، باعث مهار کانال وابسته به ATP و در نتیجه ورود کلسیم به داخل سلول و تحریک ترشح انسولین می گردند. بنابراین سولفونیل اوره ها فقط در آن دسته از بیماران دیابتی مفید می باشند که مقداری سلول بتای دارای عملکرد داشته باشند. گزارشاتی وجود دارد که ممکن است این داروها باعث افزایش حساسیت بافتها به انسولین نیز شوند اما اهمیت کلینیکی این اثر ناچیز می باشد. سولفونیل اوره ها معمولاً غلظت قند خون را حدود ۲۰٪ و A1C را حدود ۱ تا ۲٪ کاهش می دهند. این داروها معمولاً در بیمارانی که دارای وزن طبیعی و یا مختصر افزایش یافته هستند استفاده می شوند. در بیمارانیکه کاهش وزن داشته و افرادی که علی رغم دریافت کالری مناسب در فاز کتوز می باشند نباید از این داروها استفاده نموده و در این مواقع از انسولین استفاده می گردد (۳۱،۳۲).

امروزه نسل جدیدتر سولفونیل اوره ها که شامل گلی بوراید^۱ (گلی بنکلامید)، گلیپیزاید^۲ و گلیمپیراید^۳ می باشد جایگزین

دیابتی خواهد بود که نارسایی کلیه ندارند که بخشی از دلایل آن شامل موارد ذیل می باشد (۲۸):

به مراتب کمتر بودن علائم هیپرگلیسمی در بیماران دیالیزی نسبت به افرادی که نارسایی کلیه ندارند.

احتمال بیشتر بروز هیپوگلیسمی با کنترل دقیق قند خون در بیماران دیالیزی خصوصاً در بیمارانی که اشتها کاهش یافته ای دارند. اما علی رغم مطالب گفته شده، بعضی دیگر از محققین به این نگرانی منطقی اشاره نموده اند که در صورتی که قند خون در بیماران دیالیزی در محدوده قابل قبولی نباشد، آسیب به سایر ارگانها از قبیل چشم، قلب و ... تشدید می گردد و لذا در مجموع براساس آخرین راهنماهای موجود توصیه می گردد که کنترل مناسب قند خون به عنوان یک هدف مهم در درمان بیماران دیابتی مبتلا به ESRD در نظر باشد (۲۸،۲۷).

راهنماهای^۱ K/DOQI و^۲ KDIGO توصیه می کنند که در بیماران CKD غیر دیالیزی با مورییدته همراه و امید به زندگی محدود و کسانیکه در خطر هیپوگلیسمی هستند، HbA1c بیشتر از ۷٪ هدف باشد. در بیماران دیالیزی زیر ۵۰ سال بدون مورییدته همراه قابل توجه هدف ۷-٪ و در افراد مسن با مورییدته همراه متعدد، هدف HbA1c ۸-۷/۵٪ منطقی بنظر میرسد.

همچنین پایش نمودن قند خون در بیماران ESRD از این منظر اهمیت دارد که درصد قابل توجهی از بیماران دیالیزی ممکن است بعد از شروع دیالیز دچار دیابت شوند و لذا مانیتور نمودن قند خون می تواند باعث تشخیص زود هنگام این بیماران گردد. این موضوع خصوصاً در بیمارانی که دیالیز صفاقی می شوند باید جدی تر مدنظر باشد. چرا که این بیماران در طی دیالیز صفاقی در معرض بار (Load) بالای قند قرار می گیرند. به عنوان مثال در مطالعه ای که بر ۲۵۲ بیمار دیالیزی غیر دیابتی که بر روی دیالیز صفاقی قرار گرفته بودند انجام شده است، یک ماه بعد از شروع دیالیز، قند خون آنها در ۸ و ۱۹٪ به ترتیب بیش از ۲۰۰ mg/dl و بین ۱۲۵-۲۰۰ mg/dl بوده است. همچنین در این

¹Glyburide

²Glipizide

³Glimepiride

¹ Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

²KIDNEY DISEASE | IMPROVING GLOBAL OUTCOMES

بعضی از داروها از قبیل بتابولوکرها، سالیسیلاتها و وارفارین می توانند باعث جدا شدن سولفونیل اوره ها از پروتئین شده و باعث افزایش سطح آزاد این داروها در خون و در نتیجه افزایش اثر آنها در پایین آوردن قند خون شوند (۳۴).

تiazolidindiones (Thiozolidindiones)

تiazolidindiones ها از یک طرف باعث افزایش حساسیت به انسولین از طریق افزایش مصرف گلوکز در کبد، عضلات و بافتهای چربی شده و از طرف دیگر از طریق اتصال به گاما PPAR^۲ تولید کبدی گلوکز را سرکوب می نمایند. همچنین اشاره شده است که این داروها ممکن است با بهبود عملکرد سلولهای بتای پانکراس باعث افزایش ترشح انسولین از این سلولها شوند (۳۳،۳۷).

روزی گلیتازون^۳ و پیوگلیتازون^۴ که دو داروی عمده از این خانواده می باشند اتصال قوی به پروتئینها و خصوصاً آلبومین داشته و تقریباً به طور کامل توسط کبد متابولیزه می شوند.

هر دو این دارو و متابولیتهای آنها در نارسایی کلیه احتباس نمی یابند. با این وجود هر دوی آنها می توانند باعث ایجاد ادم و نارسایی قلبی خصوصاً در بیمارانی که انسولین دریافت می نمایند شوند (۳۷-۳۹).

همچنین در مطالعه ای اشاره شده است که استفاده از روزی گلیتازون در بیماران دیابتی باعث افزایش مرگ و میر ناشی از بیماریهای قلبی عروقی می شود و از این رو براساس آخرین گایدلاین های موجود، استفاده از این داروها در بیماران مبتلا به نارسایی پیشرفته کلیه خصوصاً در صورتی که نارسایی قلبی همزمان نیز داشته باشند ممنوع است (۳۸).

مهارکننده های آلفا گلوکوزیداز

مهارکننده های آلفا گلوکوزیداز از قبیل آکاربوز^۵ و یا میگلیتول^۶ باعث کاهش جذب کربوهیدرات از دستگاه گوارش و کاهش میزان قند خون بعد از غذا می گردند. در بیماران با نارسایی کلیه سطح سرمی آکاربوز و متابولیتهای آن افزایش می یابد با این

نسل قدیمی آنها از قبیل کلرپروپامید ، تولبوتامید و تولازاماید شده است.

کلرپروپامید و تولبوتامید در افرادی که عملکرد کلیه آنها طبیعی می باشد به صورت قابل توجهی توسط کلیه دفع می گردد و لذا سطح سرمی این داروها در بیمارانی که نارسایی مزمن کلیه دارند افزایش یافته و می تواند باعث ایجاد هیپوگلیسمی در این بیماران می شود. متابولیتهای فعال گلی بوراید نیز توسط کلیه دفع شده و لذا افزایش سطح سرمی آنها در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه اتفاق می افتد (۳۳-۳۶).

اگر چه گلیمپیراید عمدتاً به وسیله کبد متابولیزه می شود، متابولیتهای فعال آن توسط کلیه دفع می گردد و از این رو مشابه گلی بنکلامید می باشد (۳۷).

گلی پیزاید نیز مشابه گلیمپیراید توسط کبد متابولیزه می شود ولی متابولیتهای غیر فعال آن توسط کلیه دفع می گردد و بنابراین از گلی پیزاید به عنوان داروی خوراکی انتخابی پایین آورنده قند خون در بیماران مبتلا به CRF یاد می گردد. توصیه شده است که دوز تجویز شده این دارو در افرادی که میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR)^۱ آنها کمتر از ۵۰ cc/min می باشد به کمتر از ۵۰٪ کاهش یابد. دوز توصیه شده این دارو در افرادی که عملکرد کلیوی طبیعی دارند در ابتدا به صورت ۲/۵-۵ mg در روز و دوز حداکثر آن ۲۰ mg و در بعضی منابع ۴۰ mg در روز بوده و در افراد مبتلا به نارسایی کلیه ۲/۵ - ۱۰ میلی گرم در روز می باشد (۳۵).

گلی بوراید را می توان با دوز کاهش یافته در بیمارانی که میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) آنها بالاتر از ۵۰ cc/min می باشد تجویز نمود، اما توصیه شده است در بیمارانی که نارسایی شدیدتر کلیه دارند از تجویز آن اجتناب شود (۳۳،۳۵).

لازم است در پایان به این نکته نیز اشاره شود که به طور کلی سولفونیل اوره ها به طور قابل توجهی به پروتئینها و خصوصاً آلبومین اتصال پیدا می نمایند و از این رو سطح افزایش یافته این داروها در بیماران مبتلا به ESRD با انجام همودیالیز برگشت نمی یابد. از طرف دیگر لازم است به این نکته نیز توجه شود که

^۲ peroxisome proliferator-Activated Receptor gamma

^۳ Rosiglitazone

^۴ Pioglitazone

^۵ Acarbose

^۶ Miglitol

^۱ Iomerular Filtration Rate

خفیف کلیه داشته اند. و لذا توصیه می شود در صورتی که این دارو در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه شروع گردد با دوز ۰/۵mg در روز شروع شده و در صورت نیاز به افزایش دوز مراقبت دقیق صورت پذیرد (۴۲).

بای گوانیدها (Biguanides)

بی گوانیدها که از گروه آنها فقط متفورمین در دسترس می باشد باعث کاهش تولید و خروج گلوکز از کبد، افزایش مصرف گلوکز وابسته به انسولین در بافت‌های محیطی مثل عضلات و کاهش غلظت سرمی اسیدهای چرب آزاد و در نتیجه کاهش گلوکونئوزن می گردند.

متفورمین به طور تیبیک شبیه به داروهای سولفونیل اوره باعث کاهش غلظت قند خون ناشتا حدود ۲۰ درصد و A1C حدود ۱/۵ درصد می شود.

شایعترین عارضه متفورمین ناراحتی های گوارشی شامل احساس مزه فلز در دهان، بی اشتها، تهوع و اسهال بوده که در ۵ درصد موارد باعث قطع درمان می شود. اما مهمترین عارضه متفورمین، اسیدوز لاکتیک می باشد که به صورت نادر اتفاق می افتد (۴۳-۴۵).

مهمترین عوامل مستعد کننده بروز این عارضه نارسایی کلیه، کبد و قلب بوده که از میان آنها نارسایی کلیه اهمیت مضاعفی دارد. این دارو عمدتاً بدون تغییر توسط کلیه دفع می گردد و بنابراین مصرف آن در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه، می تواند باعث احتباس دارو و اسیدوز لاکتیک گردد. توصیه کرده اند در صورتیکه GFR کمتر از ۶۰ cc/min بوده و یا کراتینین سرم در مردان بیش از ۱/۵ و در خانم ها بیش از ۱/۴ باشد از مصرف این دارو اجتناب گردد (۴۶-۵۰). در GFR کمتر از ۳۰ cc/min K/DOQI 2012 مت فورمین باید قطع شود. بیان می کند که مت فورمین ممکن است در بیماران با GFR بیشتر از ۴۵ cc/min بکار رود. ولی باید در تمام بیماران با GFR کمتر از ۶۰ cc/min بویژه وقتی GFR با سرعتی غیر قابل پیش بینی رو به بدتر شدن است در مصرف مت فورمین با احتیاط عمل کرد.

مهار کننده های آنزیم دی پپتیدیل پپتیداز ۴ (DPP-IV inhibitor)

وجود ارتباط آن با افزایش ریسک هیپوگلیسمی در این بیماران اثبات نشده است.

میکلیتول نیز به طور قابل توجه توسط کلیه دفع گردیده و از این رو افزایش سطح سرمی آنها در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه مورد انتظار می باشد. بنابراین تجویز هیچکدام یک از این دو دارو در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه توصیه نشده است (۳۳).

مگلیتینیدها (Meglitinides)

داروهایی مثل ناتگلینید^۱ و رپاگلینید^۲ که از دسته مگلیتینیدها می باشند، داروهای نسبتاً جدیدی هستند که در درمان دیابت استفاده می گردند. این داروها از جمله داروهای کوتاه اثر پایین آورنده قند خون بوده که اگر چه از نظر ساختمانی و گیرنده با سولفونیل اوره ها متفاوت می باشند اما در نهایت این داروها نیز از طریق کانال های پتاسیم وابسته به ATP باعث افزایش ترشح انسولین از سلولهای بتای پانکراس می گردند (۳۳).

دوز توصیه شده رپاگلینید در افرادی که عملکرد کلیه طبیعی داشته و قبلاً داروی پایین آورنده قند خون استفاده نموده اند ۰/۵mg قبل از هر وعده غذا بوده و دوز حداکثر آن ۴mg قبل از هر وعده غذا می باشد. دوز توصیه شده ناتگلینید ۱۲۰mg بلافاصله قبل از هر وعده غذا می باشد.

اگر چه ناتگلینید توسط کبد متابولیزه می شود ولی معمولاً متابولیت‌های فعال آن توسط کلیه دفع گردیده و از این رو با کاهش عملکرد کلیه، متابولیت‌های فعال آن تجمع پیدا نموده و باعث هیپوگلیسمی می شود. بنابراین لازم است استفاده از این دارو در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه با احتیاط صورت گرفته و یا تجویز نشود (۴۰-۴۲).

رپاگلینید نیز عمدتاً توسط کبد متابولیزه شده ولی بر خلاف ناتگلینید کمتر از ۱۰ درصد از متابولیت‌های آن توسط کلیه دفع می گردد و لذا به نظر می رسد استفاده از این دارو در بیماران مبتلا به ESRD مجاز باشد (۳۳). با این وجود در مطالعه ای نشان داده شده است که احتمال هیپوگلیسمی در بیماران مبتلا به نارسایی شدید کلیه که از این دارو استفاده نموده اند بسیار بیشتر از بیمارانی بوده است که عملکرد کلیه آنها طبیعی و یا نارسایی

¹ Nateglinide

² Repaglinide

رو در هر بیمار باید براساس تاثیر نهایی ایجاد شده تصمیم گیری شود (۵۱، ۵۲).

نتیجه گیری

نارسائی مزمن کلیه باعث کاهش ترشح و مقاومت بافتی به انسولین خصوصاً در عضلات اسکلتی شده و در مراحل پیشرفته نارسائی کلیه، کلیرانس کلیوی و تجزیه انسولین کاهش می یابد که این موضوع از نظر کلینیکی اهمیت مضاعفی در درمان بیماران دیابتی دارد.

اگرچه مقاومت به انسولین باعث افزایش نیاز به انسولین در این بیماران می گردد، کاهش پیدا نمودن تجزیه انسولین، باعث می شود که در مجموع نیاز به تجویز انسولین در بیماران دیابتی مبتلا به مراحل پیشرفته CRF کاهش پیدا نموده و احتمال بروز حملات هیپوگلیسمی در این بیماران زیادتر گردد.

هیپوگلیسمی شدید در بیماران ESRD که آنوریک و یا الیگوریک هستند باعث تظاهرات ناشی از اسموتیک دیورزیس که در بیماران غیر مبتلا به نارسائی کلیه ایجاد می شود، نگردیده ولی می تواند باعث هیپوناترمی، هیپرکالمی و افزایش حجم داخل عروقی حاد شود. در چندین مطالعه بزرگ که در بیماران مبتلا به ESRD انجام شده است، ارتباط قابل توجهی بین کنترل شدن دقیق قند خون و بهتر شدن سورویوال این بیماران دیده نشده و اشاره شده است که میزان بروز هیپوگلیسمی در بیمارانی که سعی در کنترل دقیق قند شود بیشتر می باشد. با این وجود جهت پیشگیری از تشدید آسیب به سایر ارگانها از قبیل چشم، قلب و ... توصیه می گردد که کنترل مناسب قند خون به عنوان یک هدف مهم در درمان بیماران دیابتی مبتلا به ESRD مد نظر باشد.

داروی گلیپیزاید داروی خوراکی انتخابی پائین آورنده قند خون در بیماران مبتلا به CRF می باشد که با دوز ۲/۵ - ۱۰ میلی گرم در روز داده می شود. اگر چه تیازو لیدون ها و متابولیتهای آنها در نارسایی کلیه احتباس نمی یابند، با این وجود هر دوی آنها می توانند باعث ایجاد ادم و نارسایی قلبی خصوصاً در بیمارانی که انسولین دریافت می نمایند شده و لذا استفاده از این داروها در بیماران مبتلا به نارسایی پشرفته کلیه خصوصاً در صورتی که نارسایی قلبی همزمان نیز داشته باشند ممنوع می باشد. رپاگلینید عمدتاً توسط کبد متابولیزه شده و کمتر از ۱۰٪ از متابولیتهای

این ترکیبات با مهار آنزیم دی پپتیدیل پپتیداز ۴، سبب افزایش پپتید شبه گلوکاگون (GLP-1) و در نتیجه تقویت ترشح انسولین می شوند. گرچه اطلاعات محدود پیشنهاد کننده موثر و نسبتاً بی خطر بودن این ترکیبات در CKD و ESRD است ولی به دلیل محدود بودن اطلاعات موجود در نارسایی کلیه توصیه نمی شوند. از بین این ترکیبات Linagliptin کمتر از ۱۰٪ دفع ادراری دارد و در بیماران دیالیزی نیاز به تعدیل دوز ندارد ولی کاربرد آن در بیماران ESRD به دلیل گفته شده محدود است.

انسولین (Insulin)

اندیکاسیونهای انسولین تراپی و اصول آن در بیماران دیابتی با نارسایی کلیه مشابه سایر افراد دیابتی است. ولی میزان اولیه آن در شروع معمولاً کمتر است. دوز اولیه انسولین پایه (متوسط الاثر یا طولانی اثر) در بیماران دیابتی فاقد CKD ۰/۲ واحد / کیلوگرم / روز یا ۱۰ واحد / روز است که در بیماران همودیالیزی تا ۵۰٪ کاهش می یابد. در بیماران دیالیز صفاقی انسولین بصورت زیر جلدی یا داخل صفاقی قابل تجویز است ولی به دلایل متعددی انسولین زیر جلدی ارجح میباشد. نارسایی مزمن کلیه باعث کاهش متابولیسم کلیوی و کبدی انسولین می گردد و لذا توصیه شده است که دوز تجویز شده انسولین در این بیماران به روال ذیل کاهش یابد (۳۳، ۳۵).

- در صورتیکه GFR از ۵۰ ml/min بالاتر است نیاز به کاهش دوز نمی باشد.

- هنگامیکه GFR بین ۱۰-۵۰ ml/min باشد دوز انسولین به ۷۵٪ کاهش یابد.

- در صورتیکه GFR کمتر از ۱۰ ml/min باشد دوز آن به حدود ۵۰٪ کاهش یابد.

لازم به ذکر است که کاهش های گفته شده به صورت کلی بوده و لازم است در هر فرد براساس کنترل قند خون که به طور منظم صورت می گیرد دوز مورد نیاز انسولین تنظیم شود.

همچنین در اینجا لازم است به این نکته نیز اشاره شود که اصلاح اورمی با انجام دیالیز، باعث کم شدن مقاومت به انسولین از یک طرف و افزایش تخریب انسولین از طرف دیگر شده و لذا اثر نهایی این دو بر کنترل قند خون در بیماران متفاوت بوده و از این

انسولین را می توان با اطمینان و با مانیتورینگ دقیق و مناسب به صورت زیر جلدی و یا در بیمارانی که دیالیز صفاقی می شوند به صورت داخل پریتونن تجویز نمود هر چند به دلایل مختلف تجویز زیر جلدی آن ارجح است.

آن توسط کلیه دفع می گردد و لذا به نظر می رسد که شاید استفاده از این دارو در بیماران مبتلا به ESRD با رعایت مراقبت دقیق و با در نظر گرفتن احتمال بروز هیپوگلیسمی، مجاز باشد. اسیدوز لاکتیک عارضه نادر ولی با توانایی ایجاد مرگ و میر داروی متفورمین در بیماران مبتلا به CRF بوده از این رو باید از مصرف این دارو در این بیماران اجتناب نمود.

References:

1. Abboud H, Henrich WL. Clinical practice. Stage IV chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 362(1):56-65.
2. Beladi Mousavi SS, Alemzadeh-Ansari MJ, Alemzadeh-Ansari MH. Long-term survival of patients with end-stage renal disease on maintenance hemodialysis: a multicenter study in Iran. *IJKD* 2012;6 (6), 452-456.
3. Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int* 2006; 69(2):375-382.
4. Beladi Mousavi SS, Alemzadeh Ansari MJ, Cheraghian B. Outcome of Patients on Hemodialysis in Khuzestan, Iran. *NDT plus* 2011; 25:1-2.
5. Beladi Mousavi SS, Beladi Mousavi M, Hayati F, Talebzadeh M. Effect of Intranasal DDAVP in Prevention of Hypotension during Hemodialysis. *Nefrologia* 2012;32(1):89-93.
6. Evans N, Forsyth E. End-stage renal disease in people with type 2 diabetes: systemic manifestations and exercise implications. *Phys Ther* 2004;84(5):454 - 463.
7. Beladi Mousavi SS, Tavazoe M, Hayati F, Sametzadeh M. Arterio-Venous fistula recirculation in hemodialysis: causes and prevalences. *SEMJ* 2010; 11 (4), 219-224.
8. Beladi Mousavi SS, Sametzadeh M, Hayati F, Fatemi SM. Evaluation of acquired cystic kidney disease in patients on hemodialysis with ultrasonography. *IJKD* 2010; 4 (3):223-6.
9. USRDS: The United States Renal Data System. Excerpts from the USRDS 2009 annual data report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2010; 55(Suppl 1):S1.
10. Sechi LA, Catena C, Zingaro L, Melis A, De Marchi S. Abnormalities of glucose metabolism in patients with early renal failure. *Diabetes* 2002 Apr;51(4):1226-1232.
11. Andrianesis V, Doupis J. The role of kidney in glucose homeostasis--SGLT2 inhibitors, a new approach in diabetes treatment. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013 Sep;6(5):519-539.
12. Iglesias P, Díez JJ. Insulin therapy in renal disease. *Diabetes Obes Metab* 2008 Sep;10(10):811-823.
13. Koppe L, Pelletier CC, Alix PM, Kalbacher E, Fouque D, Soulage CO, *et al*. Insulin resistance in chronic kidney disease: new lessons from experimental models. *Nephrol Dial Transplant* 2014 Sep;29(9):1666-1674.
14. Bachali S, Dasu K, Ramalingam K, Naidu JN. Vitamin d deficiency and insulin resistance in normal and type 2 diabetes subjects. *Indian J Clin Biochem* 2013 Jan;28(1):74-78.
15. Bonakdaran Sh, Mazloom Khorasani Z, Davachi B, Mazloom Khorasani J. The effects of calcitriol on improvement of insulin resistance, ovulation and comparison with metformin therapy in PCOS patients: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Iran J Reprod Med* 2012; 10(5):465-472.
16. Rasic-Milutinovic Z, Perunicic-Pekovic G, Cavala A, Gluvic Z, Bokan L, Stankovic S. The effect of recombinant human erythropoietin treatment on insulin resistance and inflammatory markers in non-diabetic patients on maintenance hemodialysis. *Hippokratia* 2008 Jul-Sep; 12(3):157-161.
17. Liao MT, Sung CC, Hung KC, Wu CC, Lo L, Lu KC. Insulin resistance in patients with chronic kidney disease. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:691369.
18. Sampanis Ch. Management of hyperglycemia in patients with diabetes mellitus and chronic renal failure. *Hippokratia* 2008 Jan;12(1):22-27.
19. Chang E, Donkin SS, Teegarden D. Parathyroid hormone suppresses insulin signaling in adipocytes. *Mol Cell Endocrinol* 2009 Aug 13;307(1-2):77-82.
20. Oh HY, Fadda GZ, Smogorzewski M, Liou HH, Massry SG. Abnormal leucine-induced insulin secretion in chronic renal failure. *Am J Physiol* 1994 Nov;267(5 Pt 2):F853-860.
21. Kalantar Zadeh K. A Critical Evaluation of Glycated Protein Parameters in Advanced Nephropathy: A Matter of Life or Death: A1C remains the gold standard outcome predictor in diabetic dialysis patients. *Diabetes Care* 2012 July;35(7):1625-1628.
22. McMurray SD, Johnson G, Davis S, McDougall K. Diabetes education and care management significantly improve patient outcomes in the dialysis unit. *Am J Kidney Dis* 2002; 40(3):566-575.

23. Oomichi T, Emoto M, Tabata T, Morioka T, Tsujimoto Y, Tahara H, *et al.* Impact of glycemic control on survival of diabetic patients on chronic regular hemodialysis: a 7-year observational study. *Diabetes Care* 2006; 29(7):1496-1500.
24. Williams ME, Lacson E Jr, Teng M, Ofsthun F, Lazarus JM. Hemodialyzed type I and type II diabetic patients in the US: Characteristics, glycemic control, and survival. *Kidney Int* 2006; 70(8):1503-1509.
25. Shurraw S, Majumdar SR, Thadhani R, Wiebe N, Tonelli M; Alberta Kidney Disease Network. Glycemic control and the risk of death in 1,484 patients receiving maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2010; 55(5):875-884.
26. Williams ME, Lacson E Jr, Wang W, Lazarus JM, Hakim R. Glycemic control and extended hemodialysis survival in patients with diabetes mellitus: comparative results of traditional and time-dependent Cox model analyses. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(9):1595-1601.
27. Kovesdy CP, Park JC, Kalantar-Zadeh K. Glycemic control and burnt-out diabetes in ESRD. *Semin Dial* 2010; 23(2):148-156.
28. K/DOQI Workgroup. Clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 4(Suppl 3):S1-153.
29. Szeto CC, Chow KM, Kwan BC, Chung KY, Leung CB, Li PK. New-onset hyperglycemia in nondiabetic chinese patients started on peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(4):524-532.
30. Ghazanfari Z, Haghdoost AA, Mohammad Alizadeh S, Atapour J, Zolala F. A Comparison of HbA1c and Fasting Blood Sugar Tests in General Population. *Int J Prev Med* 2010; 1(3):187-194.
31. Harrigan RA, Nathan MS, Beattie P. Oral agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus: pharmacology, toxicity, and treatment. *Ann Emerg Med* 2001 Jul; 38(1):68-78.
32. Gribble FM, Reimann F. Differential selectivity of insulin secretagogues: mechanisms, clinical implications, and drug interactions. *J Diabetes Complications* 2003 Mar-Apr; 17(2 Suppl):11-15.
33. Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial* 2004; 17(5):365-370.
34. Proks P¹, Reimann F, Green N, Gribble F, Ashcroft F. Sulfonylurea stimulation of insulin secretion. *Diabetes* 2002 Dec; 51(Suppl 3):S368-376.
35. Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ Jr, Bennett WM, Decker BS, Eckardt KU, *et al.* Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease-a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011 Dec; 80(11):1122-1137.
36. Mujais SK, Fadda G. Carbohydrate metabolism in end-stage renal disease. *Semin Dial* 1989; 2:46.
37. Lubowsky ND, Siegel R, Pittas AG. Management of glycemia in patients with diabetes mellitus and CKD. *Am J Kidney Dis* 2007; 50(5):865-879.
38. Ramirez SP, Albert JM, Blayney MJ, Tentori F, Goodkin DA, Wolfe RA, *et al.* Rosiglitazone is associated with mortality in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(5):1094-1101.
39. Guan Y, Hao C, Cha DR, Rao R, Lu W, Kohan DE, *et al.* Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPARgamma stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption. *Nat Med* 2005; 11(8):861-866.
40. Inoue T, Shibahara N, Miyagawa K, Itahana R, Izumi M, Nakanishi T, *et al.* Pharmacokinetics of nateglinide and its metabolites in subjects with type 2 diabetes mellitus and renal failure. *Clin Nephrol* 2003; 60(2):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(3):191-194.
42. Hasslacher C, Multinational Repaglinide Renal Study Group. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care* 2003; 26(3):886-891.
43. Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2005; 65(3):385-411.
44. Fryer LG, Parbu-Patel A, Carling D. The Anti-diabetic drugs rosiglitazone and metformin stimulate AMP-activated protein kinase through distinct signaling pathways. *J Biol Chem* 2002; 277:25226.
45. Viollet B, Foretz M. Revisiting the mechanisms of metformin action in the liver. *Ann Endocrinol (Paris)* 2013 May; 74(2):123-129.
46. Lalau JD. Lactic acidosis induced by metformin: incidence, management and prevention. *Drug Saf* 2010 Sep 1; 33(9):727-740.
47. Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care* 2008 Nov; 31(11):2086-2091.
48. Duong JK, Furlong TJ, Roberts DM, Graham GG, Greenfield JR, Williams KM, *et al.* The Role of Metformin in Metformin-Associated Lactic Acidosis (MALA): Case Series and Formulation of a Model of Pathogenesis. *Drug Saf* 2013; 36(9):733-746.
49. Misbin RI. The phantom of lactic acidosis due to metformin in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2004 Jul; 27(7):1791-1793.
50. Chang CT, Chen YC, Fang JT, Huang CC. Metformin-associated lactic acidosis: case reports and literature review. *J Nephrol* 2002 Jul-Aug; 15(4):398-402.
51. Vardi M, Jacobson E, Nini A, Bitterman H. Intermediate acting versus long acting insulin for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jul 16; (3):CD006297.
52. Kudva YC, Basu A, Jenkins GD, Pons GM, Quandt LL, Gebel JA, *et al.* Randomized controlled clinical trial of glargine versus ultralente insulin in the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005 Jan; 28(1):10-14.