

Nowe dane na temat nefropatii cukrzycowej i nowych koncepcji terapeutycznych w cukrzycy Czy zbliża się przełom w tym względzie?

New data on diabetic nephropathy and novel therapeutic concepts in diabetes
Are we approaching a breakthrough?

Władysław Grzeszczak

Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii Katedry Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

STRESZCZENIE

U chorych na cukrzycę dochodzi do rozwoju powikłań dotyczących zarówno małych, jak i dużych naczyń krwionośnych. Powikłania te, niestety, prowadzą do istotnego pogorszenia jakości życia chorych i do skrócenia czasu ich przeżycia. W sposób znaczący pogarsza jakość życia i skraca czas przeżycia nefropatia cukrzycowa. W niniejszym opracowaniu przedstawiono nowe dane na temat patogenezy i terapii tego powikłania. W drugiej części pracy przedstawiono nowe dane na temat postępów w terapii chorych na cukrzycę.

Choroby Serca i Naczyń 2011, 8 (4), 183–189

Słowa kluczowe: cukrzyca, nefropatia cukrzycowa, postępy w terapii cukrzycy

ABSTRACT

Patients with diabetes are reaching micro- and macrovascular complications. These complications unfortunately are leading for significant worsening the quality of life and for shortening the time them experiences. Developing diabetic nephropathy is worsening the quality of life and significantly shortening the survival time. In the current study latest data were presented about the pathogenesis and therapy of this complication. In the second part of the study latest data were presented about progress in therapy of diabetics.

Choroby Serca i Naczyń 2011, 8 (4), 183–189

Key words: diabetes, diabetic nephropathy, progress in therapy of diabetes

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Władysław Grzeszczak
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Diabetologii i Nefrologii
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. 3 Maja 13/15, 41–800 Zabrze
e-mail: wgrzeszczak@sum.edu.pl

WPROWADZENIE

U chorych na cukrzycę dochodzi do rozwoju powikłań dotyczących zarówno małych, jak i dużych naczyń krwionośnych. Powikłania te, niestety, prowadzą do istotnego pogorszenia jakości życia chorych i do skrócenia czasu ich

przeżycia. W niniejszym opracowaniu przedstawiono nowe dane na temat nefropatii cukrzycowej w zakresie jej patogenezы i leczenia oraz przytoczono nowe koncepcje terapeutyczne w cukrzycy dotyczące tego, jak chronić chorych przed rozwojem powyższych powikłań.

NOWE DANE NA TEMAT NEFROPATII CUKRZYCOWEJ

Nefropatia cukrzycowa dotyczy 20–40% chorych na cukrzycę. Powikłanie to prowadzi do rozwoju przewlekłej choroby nerek oraz ich do krańcowej niewydolności. Wykrycie zwiększonego wydalania albumin z moczem jest wczesnym objawem nefropatii. W niektórych badaniach wykazano, że obecność mikroalbuminurii to predyktor makroalbuminurii oraz pogorszenia czynności nerek. Wzrastające wydalanie albumin z moczem jest markerem ryzyka uszkodzenia nerek. Albuminuria pojawia się wskutek uszkodzenia kłębuszków nerkowych. Uszkodzenie śródmiaższu natomiast bierze udział w patogenezie nefropatii cukrzycowej.

Nauta i wsp. [1] analizowali powiązania między parametrami uszkodzenia kłębuszków nerkowych (IgG), cewki proksymalnej (cząsteczka uszkodzenia nerek [KIM, *kidney injury molecule*], N-acetyloglukozaminidaza [NAG, *N-acetyl-D-glucosaminidase*], lipokalina neutrofilowa połączona z żelatynazą [NGAL, *neutrophil gelatinase associated lipocalin*] i cystatyna C) i cewki dystalnej (sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe [H-FABP, *heart fatty acid-binding protein*]) a wydalaniem albumin z moczem i estymowaną filtracją kłębuskową (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) u chorych na cukrzycę. Autorzy ci objęli badaniem 41 chorych na cukrzycę cechujących się normoalbuminurią, 41 chorych charakteryzujących się mikroalbuminurią i 12 chorych, u których występowała makroalbuminuria. Wykazano, że u chorych cechujących się normoalbuminurią wydalanie z moczem NAG wzrosło 9 razy, NGAL — 1,5 raza, a H-FABP — 3,5 razy. Wszystkie parametry wiązały się z albuminurią i były niezależne od wieku, płci i stężenia markerów w osoczu. Badacze sugerują, że nawet przy normoalbuminurii dochodzi do uszkodzenia śródmiaższu nerki u chorych na cukrzycę. Markery uszkodzenia kłębuszków i cewek są powiązane z albuminurią i z eGFR.

Układ renina–angiotensyna bierze udział w regulacji ciśnienia tętniczego. Syntetyzowana angiotensyna II (AII) wiąże się z receptorami AT₁ i AT₂. Receptory te z kolei wywierają działanie przeciwzapalne. Powiązanie AII z AT₁ powoduje wazodylatację, rozrost komórkowy, proliferację i włóknienie. Natomiast powiązanie AII z AT₂ pociąga za sobą wazokonstrykcję i nasilenie natriurezy. Nie ulega

obecnie wątpliwości, że AII i jej receptory odgrywają ważną rolę w patogenezie i progresji powikłań cukrzycy, w tym nefropatii cukrzycowej. Najczęstszą terapią zapobiegającą progresji powikłań nerkowych jest stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) oraz antagonistów receptora AT₁ lub obu łącznie.

Sourris i wsp. [2] dokonali oceny protekcyjnego wpływu blokady receptorów końcowych produktów zaawansowanej glikacji (RAGE, *receptor for advanced glycation end products*) poprzez modulację receptora AT₂ na progresję cukrzycowej choroby nerek. Badaniem objęto myszy, u których wywołano cukrzycę streptozotocynową, cechującą się defektami receptora AT₂. Wykazano, że u myszy, u których występują cukrzyca i defekt RAGE, albuminuria jest mniejsza. Zmniejszają się również hiperfiltracja i nasilenie stwardnienia kłębuszków nerkowych. Autorzy wnioskują, że RAGE są modulatorami ekspresji receptorów AT₂. Wydaje się zatem, że integracja RAGE–AT₂ odgrywa istotną rolę w progresji nefropatii cukrzycowej.

Czynnikiem odgrywającym bardzo ważną rolę w patogenezie niewydolności nerek w cukrzycy jest zła kontrola glikemii oraz wysokie ciśnienie tętnicze. Jednak z przeprowadzonych badań epidemiologicznych i rodzinnych wynika, że w patogenezie tego schorzenia biorą udział również czynniki genetyczne. Z badań przeprowadzonych w Turcji, u Indian Pima i u Afroamerykanów wynika, że gen odpowiedzialny za zwiększone ryzyko rozwoju nefropatii u chorych na cukrzycę typu 2 jest zlokalizowany na chromosomie 18. Dowiedziono również, że homozygoty genu karnozynazy występują częściej u chorych bez nefropatii niż u osób chorujących na nefropatię. Może to sugerować potencjalną rolę polimorfizmu 5L-5L karnozynazy, szczególnie u kobiet.

Alkhalaf i wsp. [3], na podstawie badań prospektywnych chorych na cukrzycę typu 1, badali zależność między obecnością polimorfizmu 5L-5L genu karnozynazy a śmiertelnością i ryzykiem progresji do niewydolności nerek w powiązaniu z płcią. Do badania włączyli 910 chorych na cukrzycę typu 1 charakteryzujących się albuminurią ponad 300 mg/dobę, zaś do grupy kontrolnej włączyli 1170 chorych na cukrzycę trwającą ponad 15 lat bez znacznej albuminurii (albuminuria < 30 mg/d.). Obserwowali badanych przez 8,8 roku. W tym czasie zmarło 14% chorych cechujących się polimorfizmem 5L-5L w porównaniu z 13,8% chorych, u których występowały inne polimorfizmy (NS). Autorzy nie wykazali związku między chorymi cechującymi się nefropatią cukrzycową i polimorfizmem

5L-5L a śmiertelnością. Stwierdzili natomiast szybszą progresję do krańcowej niewydolności nerek w grupie osób, u których stwierdzono nefropatię cukrzycową i polimorfizm 5L-5L. Reasumując, opisany polimorfizm genu karozynazy nie wiąże się z wyższym ryzykiem zgonu. Nie zwiększa również ryzyka zgonu u osób chorujących na nefropatię cukrzycową, u których występuje ten polimorfizm. Obecność powyższego polimorfizmu u wspomnianych chorych prowadzi natomiast do szybszej progresji do krańcowej niewydolności nerek.

Zwiększona aktywność układu renina–angiotensyna bierze udział w patogenezie pogarszania się czynności nerek u chorych, u których występuje nefropatia cukrzycowa w III i IV stadium. Leki działające na aktywację ACE i blokujące receptor angiotensynowy zwalniają progresję niewydolności nerek i zmniejszają utratę albumin z moczem. Terapia tymi lekami we wczesnych stadiach niewydolności nerek daje dobre efekty. Inhibitory ACE zmniejszają wydalanie albumin z moczem u chorych na nadciśnienie, cukrzycę typu 2 cechujących się normoalbuminurią. Na temat efektów działania antagonistów receptora angiotensynowego typu 1 u chorych na cukrzycę we wczesnym stadium cukrzycowej choroby nerek niewiele wiadomo.

ROADMAP *Trial Investigators* [4] postawili sobie za cel znalezienie odpowiedzi na pytanie, czy zastosowanie leku blokującego receptor angiotensynowy (olmesartan) zapobiega lub opóźnia rozwój mikroalbuminurii u chorych na cukrzycę typu 2 charakteryzujących się normoalbuminurią. Badacze ci przeprowadzili metodą podwójnie ślepej próby randomizowane, wieloośrodkowe, kontrolowane placebo badanie u 4447 chorych na cukrzycę typu 2 cechujących się normoalbuminurią. Chorzy otrzymywali olmesartan w dawce 40 mg/dobę lub placebo przez średnio 3,2 roku. Dodatkowo stosowano inne leki (z wyjątkiem inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensynowego typu 1) w celu obniżenia ciśnienia tętniczego do mniej niż 130/80 mm Hg. Pierwszorzędowym punktem docelowym było pojawienie się mikroalbuminurii. Drugorzędowym punktem końcowym było z kolei wystąpienie incydentu sercowo-naczyniowego lub pogorszenie czynności nerek. Autorzy uzyskali obniżenie ciśnienia do mniej niż 130/80 mm Hg u 80% chorych leczonych olmesartanem u 71% osób w grupie przyjmującej placebo. Mikroalbuminuria rozwinęła się u 8,2% leczonych olmesartanem i u 9,8% chorych w grupie przyjmującej placebo. Czas do rozwinęcia mikroalbuminurii był o 23% dłuższy u leczonych olmesartanem. Badane grupy nie różniły się między sobą czę-

stością występowania powikłań sercowo-naczyniowych niezakończonych zgonem. Liczba śmiertelnych powikłań w grupie osób leczonych olmesartanem, u których występowała choroba niedokrwienna, była niska. Autorzy wnioskują, że olmesartan opóźnia rozwój mikroalbuminurii (prawdopodobnie poprzez dobre wyrównanie ciśnienia tętniczego). Z kolei u osób cierpiących na chorobę wieńcową stosowanie go wiąże się ze wzrostem śmiertelności.

U chorych na cukrzycę, u których rozwija się niewydolność nerek, dochodzi do narastania niedokrwienia. Patogeneza rozwijającej się niedokrwistości jest złożona i stwarza konieczność stosowania w terapii leków wpływających na erytropoezę.

Ng i wsp. [5] postanowili ocenić efekt stosowania żelaza i czynników pobudzających erytropoezę (ESA, *erythropoiesis-stimulating agent*) na kontrolę glikemii i wartość hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) u chorych na cukrzycę i przewlekłą chorobę nerek. Badaniem objęto chorych na cukrzycę typu 2 w III oraz w IV stadium przewlekłej choroby nerek. Chorym tym podawano żelazo i/lub ESA. Badano profil erytrocytów i leukocytów. Ponadto, obserwowano zmiany HbA_{1c} oraz 7 punktów kontroli glikemii (3 × tygodniowo). Autorzy przebadali 15 chorych i na podstawie obserwacji wykazali, że odsetek HbA_{1c} obniżył się w obu grupach z 7,4% do 6,96% po podaniu żelaza oraz z 7,31 do 6,63% po zastosowaniu ESA. Nie wykazano różnic dotyczących średniej glikemii między obiema grupami. Zaobserwowano natomiast, że stężenie hemoglobiny w obu grupach wzrosło. Z badań wynika więc, że u chorych na cukrzycę i cukrzycową chorobę nerek zarówno podaż żelaza, jak i ESA powoduje obniżenie wartości HbA_{1c}, nie wpływając jednak na glikemię.

Levery i wsp. [6] badali, jakie czynniki wpływają na przeżycie chorych na cukrzycę po przebyciu amputacji kończyny dolnej z powodu stopy cukrzycowej. Obserwacją objęli 1043 hospitalizowanych chorych na cukrzycę, którzy przeżyli amputację kończyny dolnej w okresie od 1 stycznia do 31 grudnia 1993 roku. Wykazano, że u chorych na przewlekłą chorobę nerek i u osób dializowanych ryzyko amputacji zarówno poniżej, jak i powyżej kolana jest istotnie wyższe niż u osób bez przewlekłej choroby nerek ($p < 0,01$). Wykazano, że u chorych dializowanych to ryzyko wzrasta aż o 290%, zaś u chorych, u których występuje przewlekła choroba nerek, o 46%. Ryzyko amputacji poniżej kolana u chorujących na przewlekłą chorobę nerek wzrasta o 167%, zaś powyżej kolana — o 67%. Po przeprowadzeniu obserwacji autorzy doszli do wniosku, że ryzyko zgonu u chorych na cukrzycę po amputacji

kończyny dolnej z powodu stopy cukrzycowej znacząco się zwiększa w przypadku współwystępowania przewlekłej choroby nerek oraz u chorych leczonych nerkozastępczo.

NOWE KONCEPCJE TERAPEUTYCZNE W CUKRZYCY

Spożywanie słodzonych cukrem napojów wiąże się z wyższym ryzykiem zachorowalności z powodu cukrzycy typu 2. Obecnie dotyczy to 10% Amerykanów i ponad 6% Polaków. Cukrzyca z kolei powoduje ogromne spustoszenie w organizmie, przyczyniając się do pogorszenia jakości życia i skrócenia czasu przeżycia. Zarówno *American Diabetes Association* (ADA), jak i *Amputee Coalition of America* (ACA) oraz *American Heart Association* (AHA) rekomendują chorym na cukrzycę ograniczenie spożycia napojów słodzonych cukrem. Kobietom AHA zaleca ograniczenie spożycia cukru w napojach do 25 g/dobę (100 kcal), zaś mężczyznom — do 37,5 g/dobę (150 kcal).

W przeprowadzonych badaniach wykazano, że spożycie kalorii w napojach słodzonych wzrosło z 242 kcal w latach 1988–1994 do 271 kcal w latach 1994–2004 u dzieci i z 157 kcal do 203 kcal u dorosłych. Zmiana napojów słodzonych na niesłodzone wiąże się z obniżeniem kosztów finansowych leczenia cukrzycy oraz wpływa korzystnie na ogólny stan zdrowia.

Bleich i wsp. [7] obrali sobie za cel ocenę liczby kalorii spożytych w formie napojów słodzonych przez chorych na cukrzycę typu 2 w latach 2003–2006. W tym celu przeanalizowali 24-godzinne spożycie napojów słodzonych u 1090 dorosłych (w wieku ≥ 20 lat) chorych na cukrzycę, u osób, u których nie rozpoznano cukrzycy oraz u zdrowych. Wykazali, że 45% chorych na cukrzycę typu 2 spożywało dziennie w napojach słodzonych 47,9 g cukru (202 kcal), chorzy, u których nie rozpoznano cukrzycy typu 2 — 54,9 g (225 kcal), zaś osoby zdrowe — 48,9 g (207 kcal). Mężczyźni spożywali w postaci napojów więcej cukru niż kobiety i niż osoby w wieku ponad 65 lat. Osoby, u których nie rozpoznano cukrzycy, spożywały istotnie więcej cukru w napojach niż osoby, u których cukrzycę rozpoznano. Autorzy wnioskuje, że chorzy na cukrzycę spożywają zbyt duże ilości cukru w postaci napojów. Szczególnie dotyczy to chorych cechujących się nierozpoznaną cukrzycą typu 2.

Obecnie metformina jest lekiem pierwszego rzutu w terapii cukrzycy typu 2. W przypadku niezadowolających efektów postępowania dietetycznego czy zastosowania wysiłku fizycznego należy rozpocząć leczenie metforminą w celu redukcji glikemii. Również w przypadku nieskuteczności terapii metforminą w dalszym postępowaniu terapeutycznym do metforminy należy dołączyć inne leki.

Ponadto metformina zmniejsza chorobowość i śmiertelność z powodu schorzeń nowotworowych.

Monami i wsp. [8] badali, czy metformina obniża ryzyko rozwoju nowotworu u chorych na cukrzycę leczonych insuliną. Badaniem objęto 1340 chorych na cukrzycę typu 2 leczonych insuliną i przeprowadzono u nich badanie typu *case-control*. Wykazano, że podczas 75,9 miesiąca obserwacji u 112 osób z grupy badanej i u 370 osób z grupy kontrolnej rozwinęła się choroba nowotworowa. Ryzyko nowotworzenia było niższe u leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Po skorygowaniu badanej grupy względem chorób współistniejących oraz stosowania glarginy czy innych insulin, leczeniu metforminą (nie pochodnymi sulfonilomocznika) towarzyszyło obniżenie ryzyka rozwoju schorzeń nowotworowych (iloraz szans [OR, *odds ratio*] = 0,46; 0,25–0,85; $p = 0,014$). Autorzy wnioskuje, że ryzyko nowotworowe u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych insuliną można ograniczyć, stosując metforminę.

W wielu prowadzonych badaniach udowodniono, że przepisywane chorym na cukrzycę leki nie są równie skuteczne, jak metformina, pod względem bezpieczeństwa w zapobieganiu powikłaniom sercowo-naczyniowym (zawał, udar) i zgonom. Leki pobudzające wydzielanie insuliny, takie jak: glimepiryd, gliklazyd, glibenklamid i tolbutamid, są szeroko stosowane w terapii chorych na cukrzycę typu 2 od lat 50. XX wieku. Natomiast do tej pory brakuje pochodzących z badań danych na temat bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego tych leków.

Metformina jest lekiem pierwszego rzutu u chorych na cukrzycę typu 2. Nie przeprowadzono jednak badań, w których porównano by leki pobudzające wydzielanie insuliny z metforminą.

Schramm i wsp. [9] dokonali wśród chorych na cukrzycę porównania bezpieczeństwa w zapobieganiu powikłaniom sercowo-naczyniowym między metforminą a pochodnymi sulfonilomocznika. Badaniem objęto 107 806 Duńczyków w wieku ponad 20 lat (9607 z poprzednio przebyłym zawałem serca), leczonych pochodnymi sulfonilomocznika lub metforminą w okresie między rokiem 1997 a 2006. Średni czas obserwacji wynosił 3,3 roku. Autorzy analizowali częstość występowania zgonów, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów serca oraz udarów między grupami. Wykazano, że u chorych na cukrzycę typu 2, którzy nie przebyli zawału serca, monoterapii pochodnymi sulfonilomocznika, włączając glimepiryd (wzrost ryzyka o 32%), glibenklamid (wzrost ryzyka o 19%), glipizyd (wzrost ryzyka o 27%) i tolbutamid

(wzrost ryzyka o 28%), w stosunku do terapii metforminą, towarzyszył wzrost ryzyka zgonu. Jednocześnie, w stosunku do terapii metforminą, leczeniu pochodnymi sulfonilomocznika towarzyszył wzrost ryzyka zgonu (glimepirydem — o 30%, gliklazidem — o 53% i tolbutamidem — o 47%) u chorych na cukrzycę typu 2 po przebytych zawałach serca. Tylko w przypadku stosowania gliklazidu i repaglinidu u chorych na cukrzycę typu 2 zarówno bez przebytego zawału serca, jak i po przebytych zawałach serca, w stosunku do metforminy, nie towarzyszył wzrost ryzyka zgonu. Autorzy sugerują, że tylko w przypadku stosowania u chorych na cukrzycę typu 2 gliklazidu lub repaglinidu nie wzrosło ryzyko zgonu w odniesieniu do stosowania metforminy. Nie znaczy to, że *gros* pochodnych sulfonilomocznika jest niebezpiecznych, a jedynie to, że w grupie tej są leki bezpieczne i mniej bezpieczne. Z pracy można również wyciągnąć wniosek, że, chcąc zastosować jako drugi lek pochodną sulfonilomocznika, należy wybrać lek bezpieczny, jakim jest gliklazid.

Badanie *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) było wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem, w którym zastosowano dwie strategie postępowania hipoglikemizującego (bardzo intensywne i standardowe). Celem była ocena ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych, innych powikłań, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgonu z tych powodów u osób leczonych standardowo oraz u leczonych intensywnie. U leczonych intensywnie HbA_{1c} obniżono do poniżej 6%, zaś u leczonych standardowo — do 7,0–7,9%.

Anderson i wsp. [10] postanowili ocenić jakość życia chorych leczonych intensywnie w porównaniu z leczonymi standardowo w badaniu ACCORD. Badaniem objęli 2053 chorych z tego badania, u których dokonali oceny jakości życia, stosując odpowiednio test przed leczeniem oraz po 12, 36 i 48 miesiącach terapii. W teście znalazło się 36 pytań. Autorzy przeprowadzili test u 95% objętych badaniem osób, wykazując na tej podstawie, że jakość życia u chorych leczonych intensywnie uległa istotnie większemu obniżeniu w stosunku do leczonych standardowo. Badacze sądzą, że intensywna poprawa wyrównania metabolicznego nie prowadzi do poprawy jakości życia chorych.

W opublikowanych dotychczas wynikach badań wykazano, że intensywne obniżenie glikemii u chorych na cukrzycę typu 2 obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zwiększa ryzyko zgonu. Badacze z *The ACCORD Study Group* [11], w pracy pt.: *Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes*, która

ukazała się w „*New England Journal of Medicine*”, objęli obserwacją chorych na cukrzycę typu 2, której towarzyszyły choroby układu sercowo-naczyniowego lub czynniki ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Badanych podzielili na 2 grupy. W grupie leczonych intensywnie celem było obniżenie HbA_{1c} do mniej niż 6%, natomiast w grupie leczonych standardowo HbA_{1c} miało się mieścić w granicach 7,0–7,9%. W momencie rozpoczęcia obserwacji chorych z grupy leczonych intensywnie (wysoka śmiertelność w tej grupie) włączono do grupy leczonych standardowo i obserwowano do zakończenia badania. W chwili połączenia badanych grup nie różniły się one między sobą liczbą osiągnięcia pierwszorzędkowych punktów końcowych (zawał niezakończony zgonem, udar niezakończony zgonem, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych). W grupie leczonych intensywnie było znamienne więcej zgonów ogólnie (hazard względny [HR, *hazard ratio*] = 1,21) oraz mniej było niezakończonych zgonem zawałów (HR = 0,79). Po włączeniu leczonych intensywnie do grupy leczonych standardowo tendencja ta się utrzymała — w grupie osób początkowo leczonych intensywnie było istotnie więcej zgonów ogólnie niż w grupie leczonych standardowo. Jednak od momentu włączenia do badania do końca obserwacji grupa leczonych intensywnie i grupa leczonych standardowo nie różniły się częstością zgonów. Jednocześnie przez cały czas badania liczba niezakończonych zgonem zawałów była istotnie niższa w grupie leczonych wyjściowo intensywnie (odsetek HbA_{1c} w grupie wyjściowo leczonych intensywnie wzrósł z 6,4% do 7,2%). Badacze wnioskują, że intensywna terapia hipoglikemizująca przez 3,7 roku (HbA_{1c} < 6%) powoduje po 5 latach istotne obniżenie ryzyka wystąpienia niezakończonych zgonem zawałów, ale zwiększa jednocześnie ryzyko zgonu. Autorzy pracy nie rekomendują u chorych na cukrzycę typu 2 obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym stosowania strategii intensywnego obniżania glikemii.

Blokery dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4, *dipeptidyl peptidase-4*) to nowa grupa leków przeciw cukrzycowych. Leki te hamują rozkład glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide-1*) i glukozozależnego peptydu insulinotropowego (GIP, *glucose-dependent insulinotropic peptide*) przez wyżej wymieniony enzym, a dzięki temu istotnie wpływają na możliwości poprawy wyrównania metabolicznego cukrzycy typu 2 (poprzez pobudzenie wydzielania insuliny przez GLP-1 i GIP). Leki te wpływają jednak również na układ immunologiczny. Potencjalnie mogą one zwiększać ryzyko rozwoju infekcji.

Willemen i wsp. [12] dokonali podsumowania wiedzy na temat związku między stosowaniem blokerów DPP-4 a ryzykiem wystąpienia infekcji. W tym celu wykorzystali bazę danych *VigiBase* (baza danych *World Health Organization* zawierająca informacje na temat objawów niepożądanych po zastosowaniu leków), z której zacerpnęli dane dotyczące leków przeciwcukrzycowych. Na tej podstawie udało im się stwierdzić 305 415 działań niepożądanych, które mogły wystąpić po zastosowaniu leków przeciwcukrzycowych u 106 469 osób. Wykazali, że w przypadku 8083 objawy wystąpiły u osób stosujących w monoterapii blokery DPP-4. Dowiedli, że ryzyko infekcji po zastosowaniu DPP-4 jest 2,3 razy wyższe niż po zastosowaniu metforminy. Ryzyko infekcji ze strony układu oddechowego wzrosło aż 12,3 razy. Po przeprowadzeniu badań autorzy doszli do wniosku, że dostępne dane pozwalają przypuszczać, że ryzyko infekcji po zastosowaniu blokerów DPP-4 jest wyższe niż po zastosowaniu innych leków przeciwcukrzycowych. Biorąc jednak pod uwagę fakt, że ryzyko to może być wynikiem braku jednorodności danych, zasugerowali, że należy przeprowadzić w przyszłości dokładne badania na ten temat.

Glikogonopodobny peptyd 1 jest hormonem inkretynowym wydzielanym przez komórki L w przewodzie pokarmowym, który nasila zależne od glukozy wydzielanie insuliny przez komórki β . Glukagonopodobny peptyd 1 aktywuje receptor powiązany z białkiem G, co prowadzi do aktywacji cyklazy adenylowej. Wynikiem tego jest z kolei nasilenie generacji cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*). Zatem cAMP bierze istotny udział w mediacji działania GLP-1. W wielu badaniach udowodniono, że cAMP wywiera także działanie przeciwzapalne. Hamuje również czynnik transkrypcyjny 1 (STAT-1, *signal transducer and activator of transcription-1*) w monocytach, komórkach śródbłonna i w komórkach wątroby. Efekt jego działania jest przejściowy, ponieważ cAMP jest degradowany przez fosfodiesterazę.

Pugazhenti i wsp. [13] próbowali odpowiedzieć na pytanie, czy eksendyna 4 (analog GLP-1) zmniejsza ekspresję genu kodującego ligandy chemolizy 10 (CXCL, *CXC chemokine ligand*). Gen ten odgrywa kluczową rolę w zainicjowaniu procesu *insulinitis* u chorych na cukrzycę typu 1. Autorzy badali ekspresję CXCL10 w komórkach wyspepek β . Pobudzali do ekspresji CXCL10 przez interferon α (IFN- α), który aktywuje STAT-1. W połączeniu cytokiny (interleukina 1β [IL- 1β], czynnik martwicy nowotworów α [TNF- α , *tumor necrosis factor α*], interferon γ [IFN- γ]) silnie pobudzają liczne inne chemokiny i cytokiny przez czynnik ją-

drowy κB (NF- κB , *nuclear factor κB*) i STAT-1. Wykazano, że eksendyna 4 hamuje ekspresję wielu mediatorów stanu zapalnego. W kombinacji z blokerami fosfodiesterazy eksendyna 4 zmniejsza ekspresję CXCL10 indukowaną przez IFN- γ w komórkach β . Działanie przeciwzapalne eksendyny 4 polega na zmniejszeniu poziomu STAT-1. Wniosek autorów jest taki, że uwalniany pod wpływem GLP-1 cAMP prowadzi do zmniejszenia stanu zapalnego komórek β . Wpływa to istotnie na przeżycie komórek β .

Cukrzycy towarzyszy wzrost ryzyka rozwoju powikłań naczyniowych. Rozwijające się powikłania mikro- i makronaczyniowe prowadzą do pogorszenia jakości życia i skrócenia czasu przeżycia chorych. Wczesnym objawem uszkodzenia naczyń krwionośnych jest wzrost przepuszczalności naczyń. Prowadzi to do wystąpienia albuminurii i rozwoju powikłań sercowych. Znajdujące się na powierzchni komórek śródbłonna glikokaliks zawiera w swoim składzie proteoglikany powiązane z glikozaminoglikanami. W warunkach fizjologicznych glikokaliks chroni komórki przed bezpośrednim kontaktem z krwią. W czasie hiperglikemii dochodzi do zaburzeń czynności glikokaliks, co prowadzi do dysfunkcji i aktywacji układu prozakrzepowego. U chorych na cukrzycę typu 1 dochodzi do zmniejszenia objętości glikokaliks aż o 50%. Ubytek glikokaliksu koreluje ze wzrostem stężenia hialuronidazy. Wysunięto hipotezę o ewentualnym korzystnym działaniu, jakie może powodować odnowienie objętości glikokaliksu w zapobieganiu rozwojowi powikłań cukrzycy.

Broekhuizen i wsp. [14] postawili znaleźć odpowiedź na dwa pytania: czy u chorych na cukrzycę typu 2 dochodzi do zmniejszenia ilości glikokaliksu oraz czy podaż dostupna prekursorów glikozaminoglikanów poprawia czynność glikokaliksu. Badaniem objęli 10 mężczyzn chorych na cukrzycę typu 2 i 10 osób z grupy kontrolnej, u których przed oraz 2 miesiące po zastosowaniu sulodeksydu w dawce 200 mg/dobę określili właściwy glikokaliks. Wykazali, że u chorych na cukrzycę typu 2 czynność glikokaliksu w stosunku do osób zdrowych jest upośledzona. U chorych na cukrzycę typu 2 dochodzi również do wzrostu przepuszczalności naczyń (zwiększenia albuminurii). Dowiedziono ponadto, że podaż sulodeksydu prowadzi do częściowej normalizacji czynności glikokaliksu. Powyższe stwierdzenia wymagają jednak dowodów pochodzących z dalszych badań prowadzonych w większej grupie chorych oraz w dłuższym czasie.

U chorych na cukrzycę typu 2, u których występuje uszkodzenie nerek, ryzyko rozwoju zmian miażdżycowych istotnie wzrasta. Saito i wsp. [15] w doniesieniu

zatytułowanym *Low-dose aspirin therapy in patients with type 2 diabetes and reduced glomerular filtration rate subanalysis from the JPAD trial*, opublikowanym w „Diabetes Care”, starali się ocenić, jaka jest efektywność małych dawek kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) w prewencji pierwotnej zmian miażdżycowych u chorych na cukrzycę typu 2, z którą współistnieje zaburzona czynność nerek. Prospektywnym, randomizowanym i otwartym badaniem objęto 2539 chorych na cukrzycę typu 2, u których nie stwierdzono zmian miażdżycowych. Chorzy zostali włączeni do badania po podzieleniu na 2 grupy. Chorzy z grupy A otrzymywali codziennie ASA w dawce 81 lub 100 mg, zaś chorzy z grupy B nie otrzymywali tego leku. Okres obserwacji wynosił 4,37 roku. Pierwszorzędownym punktem końcowym były incydenty miażdżycowe, takie jak: zawał (zakończony lub niezakończony zgonem), udar, choroba naczyń obwodowych. Autorzy wykazali, że u 1373 badanych wyjściowo filtracja kłębuszkowa mieściła się w przedziale 60–89 ml/min/1,73 m². W grupie leczonych ASA wyjściowo ryzyko wystąpienia pierwszorzędownego punktu końcowego było istotnie niższe niż u nieleczonych ASA (obniżenie ryzyka wynosiło aż 43%; $p = 0,011$). Natomiast u osób cechujących się eGFR ponad 90 i poniżej 60 ml/min/1,73 m² nie wykazano różnic między grupą leczonych i nieleczonych ASA w zakresie ryzyka wystąpienia pierwszorzędownych punktów końcowych. Badacze wnioskuje więc, że stosowanie ASA u chorych na cukrzycę typu 2 cechujących się eGFR między 60 a 89 ml/min/1,73 m² prowadzi do zmniejszenia ryzyka rozwoju zmian miażdżycowych.

Zaburzenia o charakterze depresyjnym oraz cukrzyca typu 2 to dwa schorzenia, w których dochodzi do rozwoju zaburzeń seksualnych. Bupropion jest nowym lekiem stosowanym w leczeniu depresji.

Sayuk i wsp. [16] przeanalizowali zmiany dotyczące zaburzeń seksualnych u 90 chorych na cukrzycę typu 2 leczonych bupropionem z powodu depresji. Jak wykazali, wyjściowo u 71,1% badanych występowały zaburzenia seksualne. Po zastosowaniu leczenia bupropionem średni wskaźnik zaburzeń seksualnych wzrósł znacząco ($p < 0,0001$), zaś liczba osób aktywnych seksualnie wzrosła z 30,6% do 68,1% ($p = 0,001$). Badacze dowiedli również,

że u chorych charakteryzujących się hiperglikemią zaburzenia seksualne są cięższe. Po przeprowadzeniu badania autorzy doszli do wniosku, że u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych bupropionem z powodu depresji dochodzi do istotnej poprawy w zakresie czynności seksualnych.

PIŚMIENNICTWO

1. Nauta F., Boertien W.E., Bakker S.J.L. i wsp. Glomerular and tubular damage markers are elevated in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 975–981.
2. Sourris K.C., Morley A.L., Koitka A. i wsp. AGEs (RAGE) blockade may exert its renoprotective effects with diabetic nephropathy via induction of the angiotensin II type 2 (AT2) receptor. *Diabetologia* 2010; 53: 2442–2451.
3. Alkhalaf A., Bakker S.J.L., Bilo H.J.G. i wsp. A polymorphism in the gene endocin carnosinase (CNDP1) as a predictor of mortality and progression from nephropathy to end-stage renal disease in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2010; 53: 2562–2568.
4. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2011; 10: 907–917.
5. Ng J.M., Cooke M., Bhandari S., Arkin S.L., Kilpatrick E.S. The effect of iron and erythropoietin treatment on the A1c of patients with diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Care* 2010; 33: 2310–2313.
6. Lavery L.A., Hunt N.A., Ndiip A., Lavery D.C., van Houtum W., Boulton A.J.M. Impact of chronic kidney disease on survival after amputation in individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 2365–2369.
7. Bleich S.A., Wang Y.C. Consumption of sugar-sweetened beverages among adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 551–555.
8. Monami M., Colombi C., Balzi D. i wsp. Metformin and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2011; 34: 129–131.
9. Schramm T.K., Gilason G.H., Vaag A. i wsp. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 1900–1908.
10. Anderson R.T., Narayan K.M.V., Feeney P. i wsp. Effect of intensive glycemic lowering on health-related quality of life in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 807–812.
11. The ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N. Engl. J. Med.* 2011; 3: 818–828.
12. Willemen M.J., Mantel-Weeuwisse A.K., Straus S.M., Meyboom R.H., Egberts T.C., Leufkens H.G. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the reporting of infections: a disproportionality analysis in the World Health Organization VigiBase. *Diabetes Care* 2011; 34: 369–374.
13. Pugazhenti U., Velmurugan K., Tran A., Mahaffey G., Pugazhenti S. Anti-inflammation action of exendin-4 in human islets is enhanced by phosphodiesterase inhibitors: potential therapeutic benefits in diabetic patients. *Diabetologia* 2010; 53: 2357–2368.
14. Broekhuizen L.N., Lemkes B.A., Mooij H.L. i wsp. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2010; 53: 2646–265.
15. Saito Y., Morimoto T., Ogawa H. i wsp. Low-dose aspirin therapy in patients with type 2 diabetes and reduced glomerular filtration rate subanalysis from the JPAD trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 280–285.
16. Sayuk G.S., Gott B.M., Nix B.D., Lustman P.J. Improvement in sexual functioning in patients with type 2 diabetes and depression treated with bupropion. *Diabetes Care* 2011; 34: 332–334.