

Czy można zapobiec rozwojowi powikłań o charakterze mikroangiopatii u chorych na cukrzycę? Co nowego opublikowano na ten temat w 2015 roku?

Is it possible to prevent the development of microvascular complications diabetic subjects? What's new published on the subject in 2015?

Władysław Grzeszczak

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

STRESZCZENIE

Cukrzyca jest definiowana jako grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się występowaniem hiperglikemii. Hiperglikemia to wynik zaburzeń wydzielania insuliny, działania insuliny lub współistnienia obu tych zaburzeń (każdego z nich o różnym stopniu nasilenia). Występująca u chorych na cukrzycę, między innymi, hiperglikemia prowadzi do zaburzenia czynności śródbłonka naczyń, a przez to — do rozwoju uszkodzenia zarówno małych, jak i dużych naczyń krwionośnych. Hiperglikemia i inne zaburzenia metaboliczne prowadzą do rozwoju zaburzeń czynności oraz niewydolności wielu narządów. Rozwijające się późne powikłania cukrzycy powodują pogorszenie jakości życia oraz istotne skrócenie czasu przeżycia chorych. Cukrzyca to plaga początku XXI wieku. W przedstawionym opracowaniu podsumowano najnowszą wiedzę na temat patogenezy i leczenia powikłań o charakterze mikroangiopatii u chorych na cukrzycę.

Cukrzyca zwiększa ryzyko rozwoju powikłań naczyniowych. Powikłania te z kolei odgrywają znaczącą rolę w rozwoju nefropatii cukrzycowej. Niestety, rozwojowi nefropatii towarzyszy wzrost ryzyka roz-

woju krańcowej niewydolności nerek. Chorzy nią dotknięci wymagają zastosowania leczenia hemodializami lub inną metodą leczenia nerkozastępczego. Obecnie nefropatia cukrzycowa jest najczęstszą przyczyną prowadzącą do rozwoju krańcowej niewydolności nerek.

Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (5), 295–306

Słowa kluczowe: cukrzyca, uszkodzenie naczyń, powikłania mikroangiopatyczne

ABSTRACT

Diabetes mellitus is defined as a group of metabolic diseases characterized by the presence of hyperglycemia. Hyperglycaemia is a result of abnormalities in insulin secretion, insulin action, or coexistence of both of these disorders (each with different degrees of severity). That occur in diabetic patients, inter alia, hyperglycaemia leads to damage of vascular endothelial dysfunction, and through it — to the development of damaging both the small and large blood vessels. Hyperglycaemia, and other metabolic disorders may lead to development disorders and multiple organ failure. Developing late

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

complications of diabetes causing deterioration in the quality of life and a significant decrease in overall survival. Diabetes is a scourge beginning of the XXI century. In the paper was summarized up the latest knowledge on the pathogenesis and treatment of microvascular complications in diabetic patients. Diabetes increases the risk of vascular complications. These complications, in turn, play an important role in the development of diabetic nephropathy. Unfortunately, the development of nephropathy

is accompanied by an increase in the risk of developing ESRD. Patients affected by it require hemodialysis therapy or other methods of renal replacement therapy. Currently, diabetic nephropathy is the main cause leading to the development of end-stage renal impairment.

Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (5), 295–306

Key words: diabetes, vascular injury, microvascular complications

WPROWADZENIE

Cukrzyca jest definiowana jako grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się występowaniem hiperglikemii. Hiperglikemia to efekt nieprawidłowego wydzielania insuliny, działania insuliny lub współistnienia obu tych zaburzeń (każdego z nich o różnym stopniu nasilenia). Występująca u chorych na cukrzycę hiperglikemia prowadzi do zaburzenia czynności śródbłonna naczyń, a przez to — do rozwoju uszkodzenia zarówno małych, jak i dużych naczyń krwionośnych. Obecnie u chorych na cukrzycę hiperglikemia i inne zaburzenia metaboliczne prowadzą do rozwoju zaburzeń czynności oraz niewydolności wielu narządów. Rozwijające się późne powikłania cukrzycy pogarszają jakość życia oraz istotnie skracają czas przeżycia pacjentów. Cukrzyca to plaga początku XXI wieku. Jeszcze 14 lat temu z jej powodu na świecie cierpiało 135 mln osób. Szacuje się, że do roku 2030 chorobą ta będzie występowała u 366 mln osób [1].

Zaburzenia czynności śródbłonna małych naczyń odgrywają kluczową rolę w rozwoju uszkodzenia nerek, siatkówki oraz układu nerwowego.

KONSENSUS W ZAKRESIE ROZPOZNAWANA, ZAPOBIEGANIA I LECZENIA CUKRZYCOWEJ CHOROBY NEREK

Pod koniec 2014 roku opublikowano raport z konferencji *American Diabetes Association* (ADA) na temat konsensusu w zakresie rozpoznawania, zapobiegania oraz leczenia cukrzycowej choroby nerek [2]. Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje płynące z powyższego raportu. Najistotniejsze informacje dotyczące albuminurii jako biomarkera podano w tabeli 1.

W dalszej części konsensusu jego autorzy zaprezentowali ewentualne inne niż cukrzyca przyczyny progresji

Tabela 1. Albuminuria jako biomarker i ograniczenia w tym względzie (źródło [2])

Albuminuria jako biomarker	Albuminuria — ograniczenia w diagnostyce i leczeniu
Cukrzycowa choroba nerek	Niska czułość
Wyższej albuminurii towarzyszy szybsze obniżenie eGFR	Niskiemu eGFR w połowie przypadków nie towarzyszy wzrost albuminurii
Dysonans między obniżeniem albuminurii po leczeniu a incydentami klinicznymi	Niewystandaryzowane pomiary
Powikłania sercowo-naczyniowe	Pomiary różnią się o 40%
Obecność znamiennej albuminurii jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych i śmiertelnych	Określenie jako stężenie, stosunek albuminurii do kreatyniny, wydalanie w określonym czasie
	Indywidualne różnice
	Różnice w wydalaniu albumin między dniami sięgają 40%
	Wzrost albuminurii obserwuje się w czasie:
	<ul style="list-style-type: none"> • stanów gorączkowych • infekcji w drogach moczowych • przy niewydolności serca: <ul style="list-style-type: none"> — w nadciśnieniu — przy hiperglikemii — w trakcie stosowania diety wysokobiałkowej
	Przedstawione wyniki wydalania albumin są określane tylko w sposób skokowy nie ciągły
	Mikroalbuminuria
	Makroalbuminuria

eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej

sji przewlekłej choroby nerek u chorych na cukrzycę. W tabeli 2 przedstawiono wątpliwości lekarzy przy rozpoznawaniu przyczyn pogorszenia czynności nerek niezależnych od cukrzycy u osób z tą chorobą.

Tabela 2. Prawdopodobnie niezależne od cukrzycy przyczyny przewlekłej choroby nerek u chorych na cukrzycę (źródło [2])

Brak retinopatii cukrzycowej
Bardzo wolne lub bardzo szybkie zmniejszanie się eGFR
Szybkie narastanie białkomoczu do zespołu nerczycowego
Oporne w leczeniu nadciśnienie tętnicze
Aktywny osad moczu
Objawy innych chorób układowych
Spadek GFR > 30% po 2–3 miesiącach leczenia inhibitorami ACE lub ARB

eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — konwertaza angiotensyny; ARB (*angiotensin receptor blocker*) — antagonist receptoru AT₁ dla angiotensyny typu II

Ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę z cukrzycową chorobą nerek jest wysokie. W tej grupie chorych w pierwszej kolejności należy wyróżnić zaburzenia lipidowe. Lekami z wyboru powinny być statyny. Wykazano również, że stosowanie fibratów przynosi korzystny efekt w zapobieganiu powikłaniom sercowo-naczyniowych u chorych ze wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) w zakresie 30–59 ml/min/1,73 m². U tych chorych należy również dążyć do wyrównania ciśnienia tętniczego. Celem takiego postępowania powinny być wartości ciśnienia poniżej 140/90 mm Hg. Dowiedziono, że u osób z cukrzycową chorobą nerek ciśnieniu rozkurczowemu poniżej 60 mm Hg towarzyszy wyższe ryzyko rozwoju krańcowej niewydolności nerek (ESRD, *end-stage renal impairment*). Z kolei ciśnieniu rozkurczowemu poniżej 65 mm Hg towarzyszy gorsze rokowanie w zakresie występowania incydentów sercowo-naczyniowych. Lekami z wyboru w leczeniu nadciśnienia w tej grupie chorych są inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), antagoniści receptora AT₁ dla angiotensyny typu II oraz antagoniści aldosteronu. U pacjentów z cukrzycową chorobą nerek istotne jest także wyrównanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej. U osób z ESRD najniższe ryzyko zgonu występuje w przypadku utrzymywania stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) na poziomie 7,0–7,9%. Wartością niższym i wyższym od podanego przedziału towarzyszy wzrost ryzyka zgonu. Autorzy opracowania podali również listę leków przeciwwskazanych u chorych na cukrzycę z zaburzoną czynnością nerek (*patrz również tab. 3*). Zaprezentowali także szczegółowe zasady stosowania metforminy zgodne z zaleceniami ADA. Warto nadmienić, że w tym względzie zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetolo-

gicznego (PTD) są takie same. Informacje na ten temat zawarto w tabeli 4.

Zgodnie z zaleceniami *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) z 2012 roku u chorych z cukrzycową chorobą nerek i GFR poniżej 30 ml/min/1,73 m² należy ponadto zalecać ograniczenie spożycia białka w diecie do 0,8 g/kg mc./dobę. Należy także unikać spożywania białka w ilości ponad 1,3 g/kg mc./dobę. W rekomendacjach nie pojawiają się natomiast zalecenia dotyczące spożycia węglowodanów i tłuszczu, KDIGO natomiast zaleca spożycie sodu w dawce do poniżej 2,0 g/dobę.

ZAPOBIEGANIE ROZWOJOWI MIKROANGIOPATII (NEFROPATII CUKRZYCOWEJ)

Nefropatii cukrzycowej u chorych z cukrzycą typu 1 towarzyszy 2-krotny wzrost ryzyka zgonu. Zapobieganie jej rozwojowi staje się zatem niezwykle istotne w tej grupie chorych. Dlatego niezbędne jest stosowanie w badaniach przesiewowych biomarkerów progresji, wśród których należy wymienić wydalanie albumin z moczem oraz określenie eGFR. Cały proces patogenetyczny rozwoju nefropatii cukrzycowej nie jest zupełnie poznany. W procesie tym może brać także udział małe białko — adiponektyna (ADP). Stwierdzono ekspresję genu dla ADP (*ADIPOQ*) w adipocytach. W osoczu ADP jest obecna w trzech formach udokumentowanych jako białko o małym ciężarze cząsteczkowym, białko o pośrednim ciężarze cząsteczkowym oraz białko o dużym ciężarze cząsteczkowym. Adiponektyna powoduje efekt ochrony przed insulinoopornością, zaburzeniami czynności naczyń, zmianami miażdżycowymi oraz stanami zapalnymi. U ludzi stężenie ADP koreluje ujemnie z eGFR. U chorych na cukrzycę typu 1 jej stężenie wzrasta. Adiponektyna jest predyktorem progresji tej grupy chorych do ESRD. Jest także markerem uszkodzenia naczyń. Jej pojawienie się w moczu zależy od uszkodzenia kłębuszków bądź cewek nerkowych.

Panduru i wsp. [3] badali znaczenie predykcyjne wydalania ADP z moczem w progresji nefropatii cukrzycowej u chorych na cukrzycę typu 1, wpływ predykcyjny wydalania ADP z moczem na wydalanie albumin z moczem i eGFR oraz od czego zależy wydalanie ADP z moczem. Objęli badaniem 2090 chorych na cukrzycę typu 1 trwającą średnio 5,8 roku i 111 osób bez cukrzycy. Progresję cukrzycowej choroby nerek określali na podstawie wzrostu wydalania albumin z moczem i spadku eGFR. Wyniki dotyczące wydalania ADP z moczem oraz jej stężenia we krwi zawarto w tabeli 5. Autorzy

Tabela 3. Dawkowanie leków przeciwcukrzycowych u pacjentów z cukrzycową chorobą nerek (źródło [2])

Grupa leków	Chorzy z zaburzoną czynnością nerek	Chorzy dializowani
Biguanidy		
Metformina	W Stanach Zjednoczonych niestosowana u chorych mężczyzn ze stężeniem kreatyniny $\geq 1,5$ mg/dl i u kobiet ze stężeniem kreatyniny $\geq 1,4$ mg/dl; w Anglii zalecenie zaprzestania leczenia przy GFR < 30 ml/min/1,73 m ²	Przeciwwskazana
Pochodne sulfonilomocznika		
Glipizyd	Nie wymaga zmiany dawki	Nie wymaga zmiany dawki
Glimepiryd	Podawanie rozpoczynać od 1 mg/d.	Podawanie rozpoczynać od 1 mg/d.
Glibenklamid	Nie stosować	Nie stosować
Tiazolidinediony		
Pioglitazon	Nie wymaga zmiany dawki	15–30 mg/d.
Inhibitory α-glukozydazy		
Akarboza	Unikać przy GFR < 30 ml/min/1,73 m ²	Nie stosować
Agoniści GLP-1		
Eksenatyd, siroglutyd	Unikać przy GFR < 30 ml/min/1,73 m ²	Nie stosować
Inhibitory DPP-4		
Sitagliptyna	100 mg/d. przy GFR > 50 ml/min/1,73 m ² 50 mg/d. przy GFR 30–50 ml/min/1,73 m ² 25 mg/d. przy GFR < 30 ml/min/1,73 m ²	25 mg/d.
Saksagliptyna	5 mg/d. przy GFR > 50 ml/min/1,73 m ² 2,5 mg/d. przy GFR ≤ 50 ml/min/1,73 m ²	2,5 mg/d.
Linagliptyna	Nie wymaga zmiany dawki	Nie wymaga zmiany dawki
Inhibitory SGLT2		
Dapogliflozyna	Nie stosować przy GFR < 60 ml/min/1,73 m ²	Nie stosować
Kanagliflozyna	Pełna dawka przy GFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² 100 mg/d. przy GFR 45–59 ml/min/1,73 m ² Nie stosować przy GFR < 45 ml/min/1,73 m ²	Nie stosować

GFR (*glomerular filtration rate*) — wskaźnik filtracji kłębuszkowej; GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) — glukagonopodobny peptyd 1; DPP-4 (*dipeptidyl peptidase 4*) — dipeptydylopeptydaza 4; SGLT2 (*sodium glucose cotransporter 2*) — kotransporter glukozy-sodowy 2

Tabela 4. Rekomendacje dotyczące stosowania metforminy zależnie od wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) (źródło [2])

Szacunkowy GFR [ml/min/1,73 m ²]	Proponowane leczenie
≥ 60	Brak przeciwwskazań, należy jednak monitorować czynność nerek
< 60 do ≥ 45	Kontynuować leczenie, kontrolując czynność nerek co 3–6 miesięcy
< 45 do ≥ 30	Leczyć z uwagą, zmniejszyć dawkę leku, monitorować czynność nerek co 3 miesiące, nie rozpoczynać leczenia u nowych chorych
< 30	Zaprzestać stosowania metforminy

wykazali, że: wydalanie ADP z moczem jest niezależnym predyktorem progresji do ESRD (wskaźnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] = 1,60; $p < 0,001$), wydalanie ADP z moczem jest predyktorem progresji do wyższych stadiów

nefropatii cukrzycowej u chorych z normoalbuminurią (HR = 1,32, 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 1,13–1,54), z mikroalbuminurią (HR = 1,38, 95% CI 1,13–1,53) oraz z makroalbuminurią (HR = 2,03, 95% CI 1,76–2,34), wydalanie ADP z moczem ma szczególne znaczenie, jeśli jest oznaczane jednocześnie z wydalaniem albumin z moczem, na wydalanie ADP z moczem wpływają: glikemia, uszkodzenie cewek i wydalanie albumin z moczem.

Nefropatia cukrzycowa to bardzo poważne późne powikłanie cukrzycy, i to zarówno u chorych na cukrzycę typu 1, jak i typu 2. Niestety, nefropatia cukrzycowa prowadzi do rozwoju ESRD i jest przyczyną przedwczesnych zgonów. Rozpoznaje się ją na podstawie wydalania albumin z moczem i/lub na podstawie obniżenia się GFR. Uszkodzenie cewek nerkowych również jest bardzo istotne w patogenezie nefropatii cukrzycowej. U chorych na cukrzycę w moczu często są obecne bio-

Tabela 5. Stężenie adiponektyny (ADP) w surowicy oraz wydalanie ADP z moczem w badanych grupach (źródło [3])

ADP	Grupa kontrolna	Chorzy na cukrzycę typu 1		
		Z normoalbuminurią	Z mikroalbuminurią	Z makroalbuminurią
W surowicy [mg/l]				
Wszyscy	9,69	10,69	10,78	14,70
Mężczyźni	7,60	8,80	10,01	12,45
Kobiety	10,80	13,14	12,55	18,68
W moczu [µg/g]				
Wszyscy	0,34	0,65	0,97	5,52
Mężczyźni	0,23	0,43	0,82	5,03
Kobiety	0,42	0,72	1,07	5,95

Tabela 6. Wydalanie cząsteczek uszkodzenia nerek typu 1 (KIM-1, *kidney injury molecule 1*) z moczem oraz jego wartość predykcyjna (źródło [4])

Parametr	Wydalenie KIM-1 z moczem/mmol kreatyniny	Czynnik predykcyjny	Bez dopasowania		Z dopasowaniem podstawowym		Z dopasowaniem podstawowym i do AER	
			HR	p	HR	p	HR	p
Normoalbuminuria	27,8 (13,6–50,3)	Iu (KIM-1)	1,06	NS	0,98	NS	0,80	NS
Mikroalbuminuria	33,1 (16,6–63,9)	Iu (KIM-1)	4,14	< 0,0001	1,61	NS	1,07	NS
Makroalbuminuria	49,5 (26,9–92,4)	Iu (KIM-1)	2,08	< 0,0001	1,78	< 0,0001	1,20	NS

AER (*albumin excretion rate*) — współczynnik wydalania albumin z moczem; HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka; NS — nieistotne statystycznie

markery uszkodzenia nerek. Wśród nich należy wymienić cząsteczkę uszkodzenia nerek typu 1 (KIM-1, *kidney injury molecule 1*). Jest to glikoproteina typu 1 o ekspresji głównie w komórkach cewek proksymalnych. Należy podkreślić, że ma ona również ekspresję w komórkach nabłonkowych kłębuszków. W badaniu prowadzonym u ludzi wykazano, że KIM-1 jest biomarkerem ostrego i przewlekłego uszkodzenia nerek. U chorych na cukrzycę wyniki w tym zakresie nie są jednoznaczne.

Panduru i wsp. [4] badali wartość predykcyjną i kliniczną KIM-1 w progresji nefropatii cukrzycowej u chorych na cukrzycę typu 1. W badaniu uczestniczyło 1573 pacjentów z tą chorobą trwającą ponad 6 lat. Wydalanie KIM-1 z moczem określono wyjściowo i normalizowano z wydalaniem kreatyniny z moczem. Najistotniejsze wyniki zawiera tabela 6. Autorzy wykazali, że KIM-1 nie jest niezależnym predyktorem progresji nefropatii cukrzycowej (po dopasowaniu do wydalania albumin z moczem). W odniesieniu do korelacji wielorakich stwierdzono, że KIM-1 jest skorelowana z eGFR niezależnie od czasu trwania cukrzycy ($\beta = -4,066$; $p < 0,0001$), ale nie ze współczynnikiem wydalania albumin z moczem (AER, *albumin excretion rate*). Badacze dowiedli również, że

rs2036402 w genie *KIM-1* ściśle się wiąże z wydalaniem KIM-1 ($\beta = -0,57$; $p = 6,5 \times 10^{-38}$). Wywnioskowali oni, że KIM-1 nie jest czynnikiem predykcyjnym progresji ESRD. Wykazano jednak ujemną korelację między wydalaniem KIM-1 a wartością eGFR.

Wśród czynników biorących udział w patogenezie rozwoju nefropatii cukrzycowej należy wymienić niską masę urodzeniową, zaburzenia czynności śródbrzońka, palenie tytoniu, aktywację układu RA, hiperglikemię i wysokie ciśnienie tętnicze. W badaniach wykazano, że stężenia cytokin prozapalnych, takich jak interleukina 6 (IL-6), fibrynogen i białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*), są podwyższone u chorych z nefropatią cukrzycową.

Hayashino i wsp. [5] badali powiązania między wysokim CRP (hs-CRP, *high-sensitivity CRP*) a ryzykiem rozwoju lub progresji nefropatii cukrzycowej. Badaniem objęto 2518 chorych na cukrzycę typu 2, których poddano rocznej obserwacji, po której dokonano oceny, czy doszło do rozwoju czy też progresji nefropatii cukrzycowej. Autorzy wykazali, że wyjściowe stężenie hs-CRP ściśle koreluje z wartością albuminy/kreatynina w moczu ($p < 0,001$). Dowiedli także, że ryzyko przejścia z normoalbuminurii do mikroalbuminurii się zwiększa wraz

ze wzrostem wyjściowego stężenia hs-CRP — w 2., 3. i 4. kwartylu stężenia hs-CRP ryzyko to wynosi odpowiednio 1,31 (95% CI 0,80–2,17; nieistotne statystycznie [NS]), 1,55 (1,16–2,08; $p = 0,003$) i 1,57 (1,22–2,03; $p = 0,001$). Badacze wywnioskowali, że hs-CRP jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju nefropatii, nie jest natomiast niezależnym czynnikiem jej progresji u osób chorych na cukrzycę typu 2. W tej sytuacji zatem może być użyteczny w określaniu ryzyka rozwoju nefropatii cukrzycowej.

W badaniach przeprowadzonych u zwierząt z cukrzycą wykazano, że zdeterminowana genetycznie odpowiedź immunologiczna jest ważnym czynnikiem patogennym w rozwoju i progresji cukrzycowej choroby nerek. Odpowiedź ta to nieswoisty mechanizm obronny. Cechą charakterystyczną tego procesu jest zwiększona ekspresja monocytarnego białka 1 (MCP-1, *monocyte protein 1*) równoległa z nasileniem naciekaniami makrofagów w kłębuszkach i śródmiąższu; MCP-1 jest prozapalną cytokiną, która wiąże się z receptorami CCR2 na monocytach i makrofagach. Utrzymująca się aktywacja MCP-1/CCR2 nasilona przez zmiany metaboliczne i hemodynamiczne towarzyszące cukrzycy odgrywa znaczącą rolę w patogenezie powikłań mikronaczyniowych w cukrzycy. W nerkach aktywacja ta prowadzi do włóknienia oraz do pogorszenia ich czynności.

Fufaa i wsp. [6] badali zależność między ryzykiem rozwoju nefropatii cukrzycowej u chorych na cukrzycę typu 1 z normoalbuminurią i bez nadciśnienia tętniczego a wydalaniem MCP-1 z moczem. Badaniem objęto 224 chorych na cukrzycę typu 1, u których wykonano biopsję nerki przed oraz po 5 latach obserwacji. Osoby włączone do badania miały wyjściowo 24,6 roku, a ich cukrzyca trwała 11,2 roku, zaś wydalanie albumin z moczem kształtowało się na poziomie $6,4 \mu\text{g}/\text{min}$, zaś eGFR wynosił $129 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$. Autorzy wykazali, że u kobiet wyższemu wydalaniu MCP-1/kreatynina z moczem towarzyszyła obecność większej objętości śródmiąższu nerki zarówno przed jak i po 5 latach obserwacji ($r = 0,244$, $p = 0,024$ wyjściowo oraz $r = 0,299$, $p = 0,005$ po 5 latach obserwacji). Podobnie istotnej korelacji nie stwierdzono u mężczyzn. Autorzy nie wykazali także istotnej korelacji między MCP-1/kreatynina a zmianami kłębuszkowymi, i to zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Autorzy pracy wnioskują, że zwiększone wydalanie MCP-1 u kobiet chorych na cukrzycę typu 1 powoduje nasilenie zmian w śródmiąższu nerki wywołując wczesne zmiany kliniczne towarzyszące nefropatii cukrzycowej. Jak wynika z badań, w procesie wczesnych zmian w śródmiąższu nerki u kobiet z cukrzycą typu 1 biorą udział procesy zapalne.

NEFROPATIA CUKRZYCOWA

A POWIKŁANIA ZE STRONY INNYCH NARZĄDÓW

Zarówno zapadalność na cukrzycę typu, jak również na zaburzenia poznawcze/demencję w szybkim tempie wzrasta na całym świecie. Cukrzyca typu 2 jest znanym czynnikiem ryzyka rozwoju demencji oraz zaburzeń czynności poznawczych. Markery przewlekłej choroby nerek (CKD, *chronic kidney disease*) szczególnie albuminuria oraz w mniejszym stopniu obniżony eGFR zwiększają ryzyko pogorszenia się czynności poznawczych i to zarówno u chorych z cukrzycą, jak i u osób bez cukrzycy. Wśród czynników ryzyka pogorszenia się czynności poznawczych wymienić należy: uszkodzenie naczyń, zaburzenia czynności śródbłonka, toksyczność neuronalna, oraz zmiany w strukturach mózgu.

Zarówno u chorych na cukrzycę typu 2, jak i u chorych z CKD stwierdza się zmiany w budowie morfologicznej mózgu, szczególnie w substancji białej mózgu. U chorych na cukrzycę typu 2 stwierdzono zmniejszenie ilości oraz objętości substancji szarej mózgu. W tej grupie chorych obserwuje się również zmiany regionalne, w szczególności dotyczące hipokampu. Znacznie mniej natomiast wiadomo na temat zależności między CKD (szczególnie przy niewielkim pogorszeniu czynności nerek) a zmianami zanikowymi w mózgu, szczególnie w hipokampie. Zmiany w hipokampie są o tyle istotne, że biorą one udział w patogenezie choroby Alzheimera.

Sink i wsp. [7] za cel postawili sobie zbadanie związku między stosunkiem albumina/kreatynina w moczu (UACR, *urinary albumin creatinine ratio*), eGFR a zmianami objętości struktur mózgu. Do badania włączono 263 chorych na cukrzycę typu 2. Przeprowadzili u nich badania oceniające zależność między markerami nerkowymi, a mianami w substancji: białej, szarej oraz w hipokampie. Średni wiek badanych wynosił 60,2 roku i w 62,7% były to kobiety. Średni czas trwania cukrzycy wynosił 14,3 roku, średni HbA_{1c} 8,2%, zaś średni eGFR u osób bez CKD — $86 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$. Najciekawsze wyniki badań podano w tabeli 7. Autorzy wykazali znamiennej korelację po dopasowaniu między objętością płynu mózgowo-rdzeniowego a UACR oraz między objętością zmian patologicznych w substancji białej mózgu a UACR. Nie stwierdzili natomiast podobnej zależności między powyższymi parametrami objętości zmian w mózgu a eGFR. Na zakończenie wywnioskowali, że u chorych na cukrzycę typu 2 albuminuria jest lepszym markerem zmian strukturalnych mózgu aniżeli eGFR. Występowaniu albuminurii może towarzyszyć upośledzenie czynności poznawczych u chorych z łagodną CKD.

Tabela 7. Wyniki badania związku między stosunkiem albumina/kreatynina w moczu (UACR, urinary albumin creatinine ratio), szacunkowym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR, estimated glomerular filtration rate) a zmianami objętości struktur mózgu (źródło [7])

Badany parametr	Cała grupa n = 263	Chorzy bez CKD n = 172	Chorzy na CKD n = 91	Znamiennosc statystyczna różnic
eGFR [ml/min/1,73 m ²]	86,0 (23,2)	91,7 (17,9)	75,3 (28,0)	5,9 × 10 ⁻⁵
UACR [mg/d.]	154,9 (543,6)	7,5 (6,9)	433,5 (860,3)	7,1 × 10 ⁻²⁸
Objętość płynu mózgowo-rdzeniowego [cm ³]	328,2 (51,2)	324,1 (50,5)	337,8 (50,7)	NS
Objętość substancji szarej mózgu [cm ³]	732,2 (57,7)	738,0 (58,1)	720,3 (57,2)	0,009
Objętość substancji białej mózgu [cm ³]	629,6 (46,7)	631,1 (49,0)	627,6 (43,4)	NS
Objętość zmian patologicznych w substancji białej mózgu	7,9 (14,7)	7,2 (15,9)	9,5 (12,4)	0,002
Objętość hipokampu [cm ³]	14,1 (1,1)	14,0 (1,1)	14,3 (1,2)	NS
Objętość płynu mózgowo-rdzeniowego w hipokampie	2,1 (1,3)	1,9 (1,0)	2,5 (1,5)	0,001
Objętość substancji szarej w hipokampie	9,2 (1,0)	9,3 (0,9)	9,1 (1,0)	NS
Objętość substancji białej w hipokampie	2,8 (0,3)	2,8 (0,3)	2,7 (0,4)	0,05

CKD (chronic kidney disease) — przewlekła choroba nerek; NS — nieistotne statystycznie

LEKI STOSOWANE U CHORYCH Z NEFROPATIA CUKRZYCOWĄ I Z NIWYDOLNOŚCIĄ NEREK

Chorzy na cukrzycę typu 2 z CKD są obciążeni bardzo wysokim ryzykiem rozwoju powikłań miażdżycowych oraz niewydolności sercowej. Progresa albuminurii i spadek GFR są niezależnymi predyktorami rozwoju niewydolności nerek u chorych na cukrzycę typu 2. Oba te czynniki zwiększają ryzyko zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz ogólnych. Chorzy na cukrzycę typu 2 z CKD są zatem grupą ogromnego ryzyka.

Rozwijającej się przewlekłej niewydolności nerek towarzyszy upośledzenie wydalania niektórych leków stosowanych u chorych na cukrzycę. Prowadzi to do kumulacji tych leków w organizmie, dlatego jest konieczne stosowanie mniejszych dawek tych leków w tej grupie chorych. Udell i wsp. [8] badali chorych z zaburzoną czynnością nerek, określając u nich wpływ stosowania saksagliptyny na ryzyko rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych (badanie SAVOR-TIMI 53). Do badania włączyli chorych na cukrzycę typu 2 cechujących się wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych: z prawidłowym eGFR (> 50 ml/min; n = 13 916), z umiarkowaną zaburzoną czynnością nerek (eGFR 30–50 ml/min; n = 2240) oraz u osób z ciężko zaburzoną czynnością nerek (eGFR < 30 ml/min; n = 336). Chorych poddano randomizacji do grup leczonej saksagliptyną lub otrzymującej placebo. Pierwszorzędnym punktem końcowym był zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału serca lub udaru niedokrwiennego mózgu. Badanych obserwowano przez 2 lata. Co ciekawe, u chorych leczonych saksagliptyną z upośledzoną funkcją nerek

stwierdzono redukcję mikroalbuminurii (p = 0,041) do wartości obserwowanej u osób z populacji ogólnej. Autorzy stwierdzili, że u chorych z zaburzoną czynnością nerek saksagliptyna nie zwiększa ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych, zwiększa natomiast ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności sercowej. Autorzy sugerują, że saksagliptyna zmniejsza istotnie wydalanie albumin z moczem i to niezależnie od wyjściowej czynności nerek (tab. 8).

U chorych na cukrzycę typu 2 dobre wyrównanie ciśnienia tętniczego daje szansę na obniżenie ryzyka rozwoju nefropatii cukrzycowej oraz prowadzi do zmniejszenia ryzyka chorobowości i śmiertelności. Anderson i wsp. [9] badali wpływ ciśnienia skurczowego, rozkurczowego i ciśnienia tętna na czynność nerek (określając wartość współczynnika albumina/kreatynina i GFR). Do prospektywnego, randomizowanego badania włączono 1791 chorych na cukrzycę typu 2 (uczestnicy badania VADT [Results of the Veterans Affairs Diabetes Trial]). Najważniejsze wyniki zawiera tabela 9. Po przeprowadzeniu badania autorzy stwierdzili, że ciśnieniu skurczowemu przekraczającemu 130 mm Hg i ciśnieniu tętna większemu lub równemu 60 mm Hg towarzyszy ryzyko wzrostu wydalania albumin z moczem.

Cukrzyca typu 2 jest obecnie główną przyczyną rozwoju CKD. W badaniach przeprowadzonych przez National Health and Nutrition Examination Survey (NHNES) wykazano, że CKD rozwija się u dużej liczby chorych. W stadium 2. (eGFR 60–90 ml/min/1,72 m²) jest 11% chorych, w stadium 3. (eGFR 30–60 ml/min/1,72 m²) — 18% chorych, zaś w stadiach 4.–5. (eGFR < 30 ml/min/1,72 m²)

Tabela 8. Wyniki badań uzyskane u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych saksagliptyną lub przyjmujących placebo zależnie od szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) (źródło [8])

	eGFR [ml/min]								
	> 50			30–50			< 30		
	Saksa-gliptyna 5 mg (%)	Placebo (%)	p	Saksa-gliptyna 2,5 mg (%)	Placebo (%)	p	Saksa-gliptyna 2,5 mg (%)	Placebo (%)	p
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu	6,55	6,28	NS	11,0	11,5	NS	14,7	17,2	NS
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu, hospitalizacja, rewaskularyzacja, niewydolność serca	11,7	11,1	NS	18,7	18,6	NS	21,3	25,4	NS
Angina, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	2,59	2,28	NS	6,29	6,36	NS	8,01	7,58	NS
Zawał serca	2,74	3,06	NS	5,44	4,39	NS	7,39	10,1	NS
Udar niedokrwienny mózgu	1,94	1,63	NS	1,59	2,06	NS	3,09	0,68	NS
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	2,46	1,97	NS	8,52	6,24	0,02	12,9	13,2	NS

NS — nieistotnie statystycznie

Tabela 9. Ryzyko pogorszenia się czynności nerek zależnie od ciśnienia tętniczego badanych (źródło [9])

Ciśnienie	Ryzyko pogorszenia (stosunek stężenia albuminy/kreatynina)
Skurczowe [mm Hg]	
105–129	1,0
130–139	1,88, CI 1,28–2,27; p < 0,001
≥ 140	2,51, CI 1,66–3,78; p < 0,0001
Tętna [mm Hg]	
40–49	1,0
< 40	0,36, CI 0,15–0,87; p < 0,022
≥ 60	2,38, CI 1,58–3,59; p < 0,0001

CI (*confidence interval*) — przedział ufności

— 2% pacjentów. Chorzy w wyższym stadium CKD są obciążeni dużym ryzykiem rozwoju ESRD. Chorobowość z powodu ESRD jest bardzo duża — w Polsce wynosi około 400 osób/mln mieszkańców. U chorych na cukrzycę typu 2 w kolejnych stadiach CKD niezbędne staje się wprowadzenie intensyfikacji leczenia. W leczeniu tym stosuje się zwykle insulinę w połączeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Niestety, stosowanie wielu leków przeciwcukrzycowych jest przeciwwskazane u chorych na cukrzycę typu 2 z eGFR poniżej 60 ml/min/1,72 m². Część ze stosowanych doustnych leków przeciwcukrzycowych wymaga w tej sytuacji zmniejszenia dawki. Wśród potencjalnych niebezpieczeństw przy ich stosowaniu należy wymienić ryzyko rozwoju kwasicy mleczanowej (w przypadku stosowa-

nia metforminy) czy też wzrost ryzyka złamań kostnych i rozwoju niewydolności serca (w przypadku stosowania tiazolidinedionów). Brakuje natomiast danych na temat stosowania agonistów glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*) u chorych z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek. U chorych z CKD stwierdza się również wzrost ryzyka rozwoju incydentów hipoglikemii. Przyczyną jest upośledzone klirensowanie stosowanych leków (pochodnych sulfonylomocznika czy też insuliny) i ich metabolitów.

McGill i wsp. [10] oceniali stopień wyrównania cukrzycy u chorych na cukrzycę typu 2 z łagodną do ciężkiej niewydolnością nerek leczonych insuliną w połączeniu z linagliptyną. Najistotniejsze wyniki zaprezentowano w tabeli 10. Incydenty ciężkiej hipoglikemii stwierdzono u mniej niż 5,6% badanych. Autorzy doszli do wniosku, że u chorych na cukrzycę typu 2 z CKD dodanie do insuliny linagliptyny poprawia wyrównanie metaboliczne cukrzycy. Jednocześnie terapia ta jest dobrze tolerowana przez chorych. Leczenie chorych na cukrzycę z niewydolnością nerek jest niezwykle trudne. Wymagają bowiem stosowania insuliny, która istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia u nich hipoglikemii. Prezentowana praca dostarcza dowodów dających nadzieję, że będzie możliwe wyrównanie metaboliczne u tych chorych przy jednoczesnym uniknięciu powyższych powikłań.

U chorych na cukrzycę powikłania sercowo-naczyniowe są główną przyczyną zmiennego pogorszenia jakości życia i skrócenia czasu przeżycia. Należy podkreś-

Tabela 10. Najważniejsze wyniki badań przeprowadzonych u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych insuliną z linagliptyną w porównaniu z leczonymi samą insuliną (źródło [10])

	Chorzy z zaburzeniem czynności nerek		
	Łagodnym	Umiarkowanym	Ciężkim
Zmiany HbA _{1c} w stosunku do placebo	-0,59	-0,69	-0,43
Występowanie zdarzeń niepożądanych (%)			
Placebo	26,5	25,0	43,6
Chorzy leczeni insuliną z linagliptyną	19,9	22,0	46,3
Występowanie hipoglikemii (%)			
Placebo	37,5	39,7	49,1
Chorzy leczeni insuliną z linagliptyną	34,9	35,6	66,7

HbA_{1c} — hemoglobina glikowana**Tabela 11. Najciekawsze wyniki badań uzyskane u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych linagliptyną bądź otrzymujących placebo (źródło [11])**

Oceniany parametr	Ryzyko wystąpienia powikłań (HR)*	Znamiennosc statystyczna różnic p
Ryzyko ogólne wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego	0,84 (0,72–0,97)	0,02
Wiek < 65 lat	0,76 (0,63–0,91)	0,003
Wiek ≥ 65 lat	1,01 (0,78–1,33)	NS
Wzrost wydalania albumin z moczem	0,83 (0,69–0,98)	0,03
Redukcja progresji niewydolności nerek	0,32 (0,10–1,01)	0,05
Stosowanie inhibitora ACE/ARB:		
• tak	0,82 (0,66–1,01)	NS
• nie	0,85 (0,69–1,05)	NS

*Wartości < 1,0 — lepsza linagliptyna; wartości > 1,0 — lepsze placebo; HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka; ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — konwertazy angiotensyny; ARB (*angiotensin receptor blocker*) — antagonist receptoru AT₁ dla angiotensyny typu II; NS — nieistotne statystycznie

lić, że osoby, które zachorowały na cukrzycę w wieku 50 lat, będą żyły o 14 lat krócej od osób bez tej choroby. Powodem są w głównej mierze rozwijające się powikłania sercowo-naczyniowe (choroba wieńcowa, udar mózgu). Dlatego różne agencje zajmujące się rejestracją nowych leków, w tym leków przeciwcukrzycowych, zwracają szczególną uwagę na to, czy dany lek nie zwiększa ryzyka wystąpienia powikłań o charakterze sercowo-naczyniowym. Szczególną uwagę przywiązuje się również do wpływu nowych leków na zwiększanie, i tak już wysokiego w tej grupie chorych, ryzyka nerkowego.

Cooper i wsp. [11] dokonali analizy 13 randomizowanych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo badań 2 i 3 fazy dotyczących linagliptyny i jej wpływu na ryzyko nerkowe. Do badania włączono 5466 chorych na cukrzycę typu 2 wyjściowo z HbA_{1c} 7,0–11,0%. W badaniach tych celem terapeutycznym było uzyskanie HbA_{1c} na poziomie 6,5%. Spośród 5466 chorych na cukrzycę typu 2 linagliptyną w dawce 5 mg/dobę było leczonych 3505 osób, zaś 1961 osób otrzymywało placebo. Pierwszorzędowy punkt końcowy

obejmował: pojawienie się u chorych po raz pierwszy znaczniejszej albuminurii (> 30 mg/g kreatyniny przy wartości wyjściowej ≤ 30 mg/g kreatyniny), pogorszenie się czynności wydalniczej nerek (stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 250 μmol/l przy wartościach wyjściowych < 250 μmol/l), pogorszenie się filtracji kłębuszkowej (zmniejszenie się eGFR o > 50%). Autorzy po przeprowadzeniu obserwacji stwierdzili kumulacyjną ekspozycję na linagliptynę wynoszącą 1751 osobolat, zaś na placebo — 1055 osobolat. Pierwszorzędowy punkt końcowy stwierdzono u 12,8% leczonych linagliptyną i u 15,6% osób, które otrzymywały placebo. Redukcja ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego wynosiła 16% (HR 0,84, 95% CI 0,72–0,97; p = 0,01). Najciekawsze wyniki zawiera tabela 11. Autorzy nie wykazali między grupami różnic w zakresie częstości występowania ostrej niewydolności nerek i zgonów. Dowiedli natomiast, że linagliptyna stosowana u chorych na cukrzycę typu 2 nie powoduje wzrostu ryzyka rozwoju i progresji cukrzycowej choroby nerek, zatem we wnioskach sugerują, że stosowaniu linagliptyny w tej grupie chorych towarzyszy ograniczenie ryzyka

nerkowego. Na podkreślenie zasługuje fakt, że stosowanie tego leku pozwala ograniczyć ryzyko rozwoju kolejnych stadiów niewydolności nerek.

Uzyskanie dobrego wyrównania glikemii u chorych z ciężką niewydolnością nerek jest niezwykle trudne. Wynika to między innymi z dużego ryzyka wystąpienia incydentów hipoglikemii oraz braku możliwości zastosowania wielu leków hipoglikemizujących wynikające z przeciwwskazań charakterystycznych dla tej grupy chorych. Chorzy na cukrzycę z niewydolnością nerek są również obciążeni bardzo dużym ryzykiem rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych. Wpływanie na zwiększenie tego ryzyka poprzez aktywację uwalniania tlenu azotu czy też wolnych rodników tlenowych oraz nasilenie syntezy utlenionych lipoprotein o niskiej gęstości — oksy-LDL (*oxidized low-density lipoprotein*) jest w tej sytuacji przeciwwskazane. Wykazano ponadto, że inkretyny nie tylko działają ochronnie na komórki β trzustki, ale także wpływają protekcyjnie poprzez obniżenie glikemii. W dotychczasowych doniesieniach naukowych opisano linagliptynę jako lek bezpieczny do stosowania w powyższej grupie chorych, bowiem wywiera ona działanie antyoksydacyjne, hamuje tworzenie zaawansowanych produktów glikacji (AGEP, *advanced glycosylated end products*) i ich receptorów (RAGE, *receptor for advanced glycation end products*).

Terawaki i wsp. [12] postawili zbadać, jaki jest wpływ linagliptyny na gospodarkę węglowodanową oraz jak oddziałuje ona na stres oksydacyjny. Badaniem objęto 35 chorych na cukrzycę typu 2 leczonych linagliptyną (13 z nich leczonych insuliną) w dawce 5 mg/dobę. Najciekawsze wyniki badań podano w tabeli 12. Autorzy stwierdzili, że linagliptyna stosowana u hemodializowanych chorych na cukrzycę typu 2 obniża stężenie oksy-LDL niezależnie od efektu hipoglikemizującego.

Wiele doustnych leków przeciwcukrzycowych jest przeciwwskazanych do stosowania u chorych z zaburzoną czynnością nerek. Stosowanie metforminy u chorych z umiarkowaną bądź ciężko upośledzoną funkcją nerek jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy mleczanowej, zaś stosowanie pochodnych sulfonilomocznika — z powodu eliminacji tego leku z organizmu przez nerki, co zwiększa ryzyko wystąpienia hipoglikemii.

Gallwitz [13] przeanalizował zastosowanie kliniczne inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4, *dipeptidyl peptidase 4*) ze szczególnym uwzględnieniem linagliptyny. Inhibitory DPP-4 stanowią opcję terapeutyczną w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 od kilku lat. Lek ten blokuje enzym DPP-4, poprzez co zatrzymuje rozkład GLP-1 i glukozozależnego peptydu insulinotropowego (GIP, *glucose-dependent insulinotropic peptide*). Ryzyko wystąpienia hipoglikemii po zastosowaniu tych leków jest niewielkie, zaś efektywność ich stosowania — porównywalna z efektami wywoływanymi przez metforminę i pochodne sulfonilomocznika. Ponadto leki te nie powodują zwiększenia masy ciała. Wiele towarzystw lekarskich rekomenduje ich stosowanie w przypadku nieskuteczności metforminy. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca je nawet jako leki pierwszego rzutu.

Linagliptyna to inhibitor DPP-4 eliminowany z organizmu drogą przewodu pokarmowego (w przeciwieństwie do innych inhibitorów DPP-4) co sprawia, że można ją stosować u chorych z cukrzycową chorobą nerek w każdym stadium. Linagliptyna hamuje działanie enzymu DPP-4. Nie hamuje natomiast aktywności cytochromin P450. Po podaniu doustnym wiąże się z białkami osocza. Stałe stężenie we krwi uzyskuje po 2,5 dnia stosowania. W dawce 5 mg blokuje aktywność DPP-4 w ponad 90%. Hamowanie po 24 godzinach utrzymuje się na poziomie 85%.

Tabela 12. Wyniki badań uzyskane u hemodializowanych chorych na cukrzycę typu 2 leczonych linagliptyną (źródło [12])

Oceniany parametr	Przed leczeniem	Po leczeniu	Znamienność statystyczna
BMI [kg/m ²]	23,0 ± 0,8	23,0 ± 0,8	NS
Oksy-LDL [j./l]	98,4 ± 5,1	91,6 ± 5,2	< 0,05
hs-CRP [mg/dl]	0,204 ± 0,056	0,187 ± 0,056	NS
GA	21,9 ± 0,6	22,7 ± 0,9	NS
8OHDL6 [ng/ml]	0,344 ± 0,021	0,338 ± 0,031	NS

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; oksy-LDL (*oxidized low-density lipoprotein*) — utlenione lipoproteiny o niskiej gęstości; hs-CRP (*high-sensitivity C-reactive protein*) — wysokoczułe białko C-reaktywne; GA (*glycated albumin*) — glikowane albuminy; 8OHDL6 (*8-hydroxy-2'-deoxyguanosine*) — 8-hydrokso-2'-deoksyguanozyna; NS — nieistotne statystycznie

Tabela 13. Wpływ linagliptyny na parametry stanu zapalnego u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych hemodializami (źródło [14])

Parametr	Przed terapią linagliptyną	Po 6 miesiącach terapii linagliptyną	p
PGE ₂ [pg/μl]	188 ± 50	26,5 ± 5,0	< 0,05
Interleukina 6 [pg/μl]	1,5 ± 0,4	0,6 ± 0,1	< 0,05
Aktywny GLP-1 [pmol/l]	4,7 ± 0,7	2,5	< 0,05

PGE₂ — prostaglandyna E₂; GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) — glukagonopodobny peptyd 1

Zarówno u chorych na cukrzycę typu 2 z eGFR 30–49 ml/min/1,73 m², jak i z GFR 15–29 ml/min/1,73 m² oraz z eGFR poniżej 150 ml/min/1,73 m² linagliptynę należy stosować w dawce 5 mg raz/dobę. Biorąc powyższe pod uwagę, w przypadku chorych na cukrzycę typu 2 czynność nerek nie musi być zbyt często kontrolowana z tego powodu. Wykazano bowiem, że czynność nerek pozostaje stabilna po zastosowaniu linagliptyny. Nowo prowadzone badania dadzą odpowiedź na pytanie dotyczące efektywności tego leku w wieloletniej terapii chorych na cukrzycę typu 2.

Główną formą terapii cukrzycy w grupie chorych z niewydolnością nerek jest insulinoterapia, jednak wielu z tych chorych jest także dotkniętych retinopatią cukrzycową oraz demencją, co znacznie utrudnia im wielokrotne iniekcje insuliny. Inhibitory DPP-4 to leki skutecznie poprawiające wyrównanie glikemii, powodujące małą liczbę incydentów hipoglikemii przy jednocześnie dobrym profilu bezpieczeństwa. Leki te powodują zmniejszenie progresji miażdżycy oraz liczby powikłań sercowo-naczyniowych. *Gros* leków z tej grupy jest eliminowanych drogą nerek, dlatego są przeciwwskazane bądź możliwe do stosowania w bardzo ograniczony sposób u chorych z zaburzoną czynnością nerek. Linagliptyna jest jedynym lekiem z tej grupy eliminowanym drogą przewodu pokarmowego, z tego względu nie ma przeciwwskazań do stosowania jej w tej grupie chorych.

Nakamura i wsp. [14] za cel postawili sobie podsumowanie wiedzy na temat stosowania inhibitorów DPP-4 u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych nerkozastępczo. Co ze stosowaniem linagliptyny u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych hemodializami w monoterapii i terapii łączonej? W przeprowadzonych badaniach u 21 chorych na cukrzycę leczonych hemodializami po zastosowaniu linagliptyny w dawce 5 mg/dobę stwierdzono obniżenie stężenia glikowanych albumin z 21,3 ± 0,6% do 18,0 ± 0,6% po 6 miesiącach terapii. Stężenie glikowanych albumin w grupie chorych hemodializowanych jest lepszym parametrem oceny wyrównania metabolicznego aniżeli HbA_{1c}, gdyż HbA_{1c} u tych chorych jest fałszywie

zmienne za sprawą skrócenia czasu przeżycia cytokin oraz stosowania w leczeniu erytropoetyny. Ponadto stężenie albumin glikowanych jest predyktorem zgonu, hospitalizacji oraz powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2. Wykazano bardzo istotny wpływ linagliptyny stosowanej w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 poddawanych hemodializom. W tabeli 13 zaprezentowano odnośne wyniki badań. Jak wynika z tych danych linagliptyna wywiera działanie przeciwzapalne u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych hemodializami. Również u tych chorych powoduje wzrost stężenia GLP-1 (2,5 razy). Wydaje się zatem, że inhibitor DPP-4, jakim jest między innymi linagliptyna, to bardzo dobry lek obniżający glikemię w grupie hemodializowanych chorych na cukrzycę typu 2.

Ścisła kontrola glikemii u chorych z niewydolnością nerek jest bardzo trudna z powodu bardzo dużego ryzyka wystąpienia hipoglikemii. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że terapia insulinowa pozwala na lepszą kontrolę glikemii u chorych na cukrzycę leczonych hemodializami. Najczęstszą przyczyną zgonów w tej grupie chorych są powikłania sercowo-naczyniowe. Dochodzi do tego poprzez nasilenie stresu oksydacyjnego, spadku stężenia tlenu azotu oraz wzrostu stężenia oksy-LDL. W dotychczasowych badaniach wykazano, że linagliptyna wywiera działanie zmniejszające stres oksydacyjny, zmniejsza również produkcję AGE i RAGE oraz aktywność naczyniowych enzymów DPP-4 i działa kardioprotekcyjnie.

Terawaki i wsp. [12] analizowali wpływ stosowania linagliptyny u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych hemodializami. Pod uwagę wzięto wpływ linagliptyny zarówno na wyrównanie glikemii, jak i na stres oksydacyjny. Do badania włączono 35 chorych na cukrzycę typu 2 leczonych hemodializami. Najważniejsze wyniki zawarto w tabeli 14. Autorzy na zakończenie stwierdzili, że linagliptyna stosowana w grupie chorych na cukrzycę typu 2 leczonych hemodializami obniża stężenie oksy-LDL niezależnie od obserwowanego obniżenia glikemii.

Tabela 14. Zmiany wartości badanych parametrów u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych hemodializami po 3 miesiącach stosowania linagliptyny

Badany parametr	Przed leczeniem	Po leczeniu	p
BMI [kg/m ²]	23,0	23,0	NS
CRP [μg/ml]	9,39	10,73	NS
hs-CRP [mg/dl]	0,204	0,187	NS
Oksy-LDL [j./l]	98,4	91,6	NS
8OHdG [μg/ml]	0,344	0,338	NS

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; hs-CRP (*high-sensitivity CRP*) — wyskoczute CRP; oksy-LDL (*oxidized low-density lipoprotein*) utlenione lipoproteiny o niskiej gęstości; 8OHdG (*8-hydroxy-2'-deoxyguanosine*) — 8-hydroksy-2'-deoksy-guanozyna; NS — nieistotne statystycznie

PODSUMOWANIE

Cukrzyca jest chorobą prowadzącą do rozwoju wielu powikłań dotyczących zarówno małych, jak i dużych naczyń. Uszkodzenie naczyń nerkowych z kolei prowadzi do pogorszenia czynności nerek, a w konsekwencji — do rozwoju ich niewydolności. Chorzy na cukrzycę z rozwiniętą niewydolnością nerek wymagają leczenia nerkozastępczego. Obecnie nefropatia cukrzycowa stanowi najczęstszą przyczynę ESRD. Ścisła kontrola zaburzeń metabolicznych towarzyszących cukrzycy u chorych z niewydolnością nerek jest bardzo trudna.

W powyższym opracowaniu przedstawiono opublikowany pod koniec 2014 roku konsensus w zakresie rozpoznawania, zapobiegania i leczenia cukrzycowej choroby nerek. W dalszej części autor zaprezentował nowe metody zapobiegania rozwojowi mikroangiopatii (nefropatii cukrzycowej). Poruszył również dwa istotne zagadnienia: nefropatia cukrzycowa a powikłania ze strony innych narządów oraz leki stosowane w leczeniu chorych z nefropatią cukrzycową i z niewydolnością nerek. Całe opracowanie przygotowano na podstawie najnowszych doniesienia z piśmiennictwa początku 2015 roku.

PIŚMIENNICTWO

1. Wild S., Roglic G., Greek A., Sicree R., King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–1053.
2. Philips L.S., Tatner R.E., Buse J.B., Kahn S.E. We can change the natural history of the type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 2668–2676.
3. Panduru N.M., Saraheimo M., Forsblom C. Urinary adiponectin is an independent predictor of progression to end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes and diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2015; 38: 883–890.
4. Panduru N.M., Sandholm N., Forsbam C. Kidney injury molecule-1 the loss of kidney function in diabetic nephropathy: a likely causal link in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 1130–1137.
5. Hayashino Y., Mashitani T., Tsujii S. Serum high-sensitivity C-reactive protein levels are associated with high risk of development, not progression, of diabetic nephropathy among Japanese type 2 diabetic patients: a Prospective Cohort Study (Diabetes Distress and Care Registry at Tenri [DDCRT7]). *Diabetes Care* 2014; 37: 2947–2952.
6. Fufaa G.D., Weil E.J., Nelson R.G. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 and hepcidin and early diabetic nephropathy lesions in type 1 diabetes mellitus. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30: 599–606.
7. Sink K.M., Dibers J., Whitlow C.T. Cerebral structural changes in diabetic kidney disease: African American-Diabetes Heart Study MIND. *Diabetes Care* 2015; 38: 206–212.
8. Udell J.A., Bhatt D.L., Braunwald E. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: observations from the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care* 2015; 38: 696–705.
9. Anderson R.J., Bahn G.D., Emanuele N.V. Blood pressure and pulse pressure effects on renal outcomes in the veterans affairs diabetes trial (VADT). *Diabetes Care* 2014; 37: 2782–2788.
10. McGill J.B., Yki-Jarvinen H., Crowe S. Combination of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin with insulin-based regimens in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2015; 12: 249–257.
11. Cooper M.E., Perkovic V., McGill J.B. Kidney disease and points in a pooled analysis of individual patient-level data from a large clinic trials program of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor linagliptin in type 2 diabetes. *Am. J. Kidney Dis.* 2015; 66: 441–449.
12. Terawaki Y., Nomiya T., Takahashi H. Efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin in patients with type 2 diabetes undergoing hemodialysis. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2015; 7: 44.
13. Gallwitz B. Management of patients with type 2 diabetes and mild/moderate renal impaired: profile of linagliptin. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2015; 11: 799–805.
14. Nakamura Y., Hasegawa H., Tsuji M. Diabetes therapies in hemodialysis patients: dipeptidase-4 inhibitors. *World J. Diabetes* 2015; 6: 840–849.
15. Terawaki Y., Nomiya T., Takahashi H. Efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin in patients with type 2 diabetes undergoing hemodialysis. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2015; 7: 44.