

Agata Kujawa-Szewieczek, Grzegorz Piecha, Andrzej Więcek

Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Przewlekła choroba nerek u chorych na cukrzycę typu 2

Chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus

STRESZCZENIE

Na całym świecie obserwuje się znaczny wzrost liczby chorych na cukrzycę i w konsekwencji osób z przewlekłą chorobą nerek w przebiegu cukrzycy. Cukrzycowa choroba nerek występuje u około 15–40% chorych na cukrzycę. Obecnie w wielu krajach cukrzycowa choroba nerek wysuwa się na pierwsze miejsce, jako najczęstsza przyczyna leczenia nerkozastępczego. Jednocześnie zarówno cukrzyca, jak i przewlekła choroba nerek znacznie zwiększają ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych oraz zgonu. Choroba nerek w przebiegu cukrzycy przejawia się obecnością albuminurii (lub jawnego białkomoczu w dalszym przebiegu choroby) i/lub upośledzeniem czynności wydalniczej nerek. Zaleca się coroczne badania przesiewowe (albuminuria i eGFR) mające na celu wykrycie choroby nerek u chorych na cukrzycę. Zarówno zapobieganie, jak i leczenie choroby nerek w przebiegu cukrzycy opiera się przede wszystkim na optymalnej kontroli glikemii i ciśnienia tętniczego. U chorych na cukrzycę typu 2 z upośledzoną czynnością wydalniczą nerek tradycyjne doustne leki przeciwcukrzycowe mają ograniczone zastosowanie ze względu na zwiększone ryzyko hipoglikemii. Wśród niedawno wprowadzonych leków inkretynowych wyróżnia się inhibitor dipeptydylopeptydazy-4 linagliptyna, która ulega wydalaniu

wraz z żółcią i tym samym jej działanie i metabolizm nie są zmienione u chorych z uszkodzeniem nerek. (Diabet. Klin. 2012; 1, 6: 223–232)

Słowa kluczowe: cukrzyca, przewlekła choroba nerek, albuminuria, hiperglikemia, inhibitory dipeptydylopeptydazy-4

ABSTRACT

In the whole world there is an increasing number of patients with diabetes mellitus. As a consequence chronic diabetic kidney disease, which develops in 15–40% of diabetics, becomes more prevalent. Currently diabetic kidney disease is the most frequent cause for the necessity of renal replacement therapy. Both diabetes and chronic kidney disease increase the risk of cardiovascular complications and death. Diabetic kidney disease is characterized by albuminuria (and proteinuria at later stages) and/or decreased glomerular filtration rate. Yearly screening (urinary albumin excretion and eGFR) is recommended to identify kidney disease in patients with diabetes. Prevention and treatment of diabetic kidney disease is based mainly on optimal serum glucose and blood pressure control. In type 2 diabetics with impaired kidney function oral drugs lowering serum glucose have limited use. Most of them are excreted in urine and the risk for hypoglycemia increases. In the recently introduced incretin drug linagliptin is an interesting alternative. This dipeptidylpeptidase-4 inhibitor is excreted in bile and its metabolism and effects are not changed in patients with impaired kidney function. (Diabet. Klin. 2012; 1, 6: 223–232)

Key words: diabetes, chronic kidney disease, albuminuria, hyperglycaemia, dipeptidylpeptidase-4 inhibitors

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Andrzej Więcek, FRCP (Edin)

Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii

i Chorób Przemiany Materii

Śląski Uniwersytet Medyczny

ul. Francuska 20/24, 40-027 Katowice

Tel.: + 48 (32) 255 26 95, faks: + 48 (32) 255 37 26

e-mail: awiecek@spskm.katowice.pl

Diabetologia Kliniczna 2012, tom 1, 6, 223–232

Copyright © 2012 Via Medica

Nadesłano: 04.12.2012

Przyjęto do druku: 28.12.2012

Wstęp

Od lat obserwuje się szybki wzrost częstości występowania cukrzycy na całym świecie. Dostępne dane epidemiologiczne wskazują, że w Stanach Zjednoczonych chorobę tę rozpoznaje się u co dziesiątego pacjenta powyżej 20. roku życia [1]. Shaw i wsp. sugerują, że do 2030 roku liczba osób dorosłych z cukrzycą w krajach rozwijających się i rozwiniętych zwiększy się o odpowiednio 69% i 20% [2]. Pomimo ciągłego rozwoju opieki diabetologicznej u wielu chorych nie udaje się uzyskać docelowych wartości wskaźników wyrównania cukrzycy [3]. W konsekwencji prowadzi to do występowania późnych powikłań cukrzycy, w tym cukrzycowej choroby nerek, u coraz większej liczby chorych.

Częstość występowania cukrzycowej choroby nerek

Cukrzycowa choroba nerek, będąca wynikiem powikłań makroangiopatycznych, rozwija się u 15–40% chorych na cukrzycę [4], z porównywalną częstością występowania w grupie chorych na cukrzycę typu 1 i 2 [5]. Choroba ta jest obecnie jedną z ważniejszych przyczyn przewlekłej choroby nerek (PChN) oraz główną przyczyną rozwoju schyłkowej niewydolności nerek (ESRD, *end-stage renal disease*) wymagającej rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego [6–8].

Hasslacher i wsp. [5], oceniając czynność nerek u chorych na cukrzycę typu 1 i 2 rozpoznaną w latach 1970–1985, wykazali, że po 25 latach trwania choroby białkomocz stwierdzono u połowy badanych z cukrzycą. Ponadto u 50% pacjentów z rozpoznaniem białkomoczem rozwinęła się niewydolność nerek w trakcie kolejnych 5 lat obserwacji.

W wielośrodkowym badaniu DEMAND (*Developing Education on Microalbuminuria for Awareness of Renal and Cardiovascular Risk in Diabetes*) poddano

analizie częstość występowania albuminurii w grupie 24 151 chorych na cukrzycę typu 2 bez rozpoznanej nefropatii. Obecność mikro- i makroalbuminurii stwierdzono u odpowiednio 39% i 10% badanych, natomiast upośledzoną czynność wydalniczą nerek [wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR, *glomerular filtration rate*) < 60 ml/min] wykazano u prawie 1/4 chorych (22%) [9].

Wyniki opublikowanych badań sugerują, że ryzyko rozwoju przewlekłej choroby nerek wzrasta już u osób z nieprawidłową glikemią na czczo lub upośledzoną tolerancją glukozy [10, 11]. Badania przeprowadzone w populacji NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) wykazały, że u 17,1% osób z nieprawidłową glikemią na czczo, w tym u 10% bez współistniejącego nadciśnienia tętniczego, rozpoznano PChN [11]. Warto podkreślić, że zgodnie z obowiązującymi zaleceniami zarówno Amerykańskiego [12], jak i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego [13] badania przesiewowe w kierunku PChN należy wykonywać jedynie u chorych z rozpoznaną cukrzycą.

Istotny wzrost zapadalności na cukrzycę typu 2 w ciągu minionych dekad jest przyczyną znacznie częstszego rozpoznawania cukrzycowej choroby nerek. Należy jednak zaznaczyć, że w przeprowadzonych w ostatnim czasie badaniach odnotowano tendencję spadkową częstości występowania nefropatii w tej grupie chorych [14].

Definicja i klasyfikacja cukrzycowej choroby nerek

Cukrzycową chorobę nerek definiuje się jako obecność zwiększonego wydalania albuminy z moczem i/lub upośledzonej czynności wydalniczej nerek u osób z rozpoznaną cukrzycą. Klasyfikację cukrzycowej choroby nerek przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Klasyfikacja cukrzycowej choroby nerek [12, 86], w modyfikacji własnej

Stopień nasilenia		Albuminuria	
		Przygodna próbka moczu [mg/g kreatyniny]	Zbiórka moczu [μg/min]
1	Prawidłowe i wysoko prawidłowe	< 30	< 20
2	Wysokie	30–299	20–200
3	Bardzo wysokie	≥ 300	> 200
		Czynność wydalnicza nerek	
Stopień upośledzenia czynności wydalniczej nerek na podstawie eGFR		eGFR [ml/min/1,73 m ²]	
1	Prawidłowy i podwyższony eGFR	> 90	
2	Łagodne obniżenie eGFR	60–89	
3a	Łagodne do umiarkowanego obniżenie eGFR	45–59	
3b	Umiarkowane do znacznego obniżenie eGFR	30–44	
4	Znacznego obniżenie eGFR	15–29	
5	Niewydolność nerek	< 15	

eGFR (*glomerular filtration rate*) — obliczony wskaźnik filtracji kłębuszkowej

Albuminuria

Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami badania przesiewowe, w postaci półilościowego oznaczenia stężenia albuminy w moczu za pomocą testów paskowych, należy wykonywać raz w roku u wszystkich chorych na cukrzycę typu 2, od momentu jej rozpoznania. Dodatni wynik testu przesiewowego obliguje do ilościowego oznaczenia wydalania albuminy z moczem (AER, *albumin excretion rate*) w 24-godzinnej lub nocnej zbiórce moczu albo na podstawie wskaźnika albumina/kreatynina (ACR, *albumin/creatinine ratio*). W celu uniknięcia uzyskania wyników fałszywie dodatnich zaleca się 2–3-krotne powtórzenie oznaczenia albuminurii w ciągu 3–6 miesięcy [13].

Zwiększone wydalanie albuminy z moczem jest jednym z pierwszych objawów choroby nerek w przebiegu cukrzycy i niezależnym czynnikiem ryzyka progresji choroby nerek do stanu ich schyłkowej niewydolności [15]. Należy jednak zaznaczyć, że u części chorych z cukrzycą typu 2 stwierdza się upośledzoną czynność wydalniczą nerek przy braku albuminurii [16, 17].

Stężenie kreatyniny w surowicy i wartość eGFR

Niezależnie od wyniku oznaczenia wydalania albumin z moczem, u każdego chorego na cukrzycę należy przynajmniej raz w roku oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy i obliczyć wartość wskaźnika filtracji kłębuszkowej za pomocą wzoru MDRD (*Modification of the Diet in Renal Disease*) [13].

Wpływ cukrzycowej choroby nerek na śmiertelność chorych z przewlekłą chorobą nerek

Chorzy na cukrzycę typu 2 są obciążeni 2–6 razy większym ryzykiem zgonu z powodu chorób układu krążenia oraz ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych niezakończonych zgonem w porównaniu z osobami bez rozpoznanej cukrzycy [18–20]. W metaanalizie 21 badań o dużej liczebności analizowanych grup wykazano, że eGFR < 60 ml/min oraz ACR ≥ 1,1 mg/mmol (10 mg/g) są niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu w populacji ogólnej [21]. Można zatem oczekiwać, że rozpoznanie PChN u pacjentów z cukrzycą istotnie zwiększy śmiertelność w tej grupie chorych. Foley i wsp. stwierdzili, że prawdopodobieństwo zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w grupie chorych z cukrzycową chorobą nerek jest ponad 2-krotnie większe niż u chorych na cukrzycę bez PChN [22].

W opublikowanych dotychczas pracach podkreślono rolę albuminurii jako czynnika predykcyjnego wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (zawału serca, udaru mózgu, chorób naczyń obwodowych) oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [19, 23, 24]. Jedno-

cznie wykazano, że ryzyko rozwoju chorób układu krążenia u chorych z cukrzycą typu 2 wzrasta proporcjonalnie do stopnia upośledzenia czynności wydalniczej nerek, określanej na podstawie obniżenia wskaźnika filtracji kłębuszkowej [25]. W badaniu ADVANCE (*The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation Study*) w czasie 4-letniej obserwacji oceniano związek między wielkością wydalania albuminy z moczem (ACR) i eGFR a ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych w grupie 10 640 chorych na cukrzycę. Wielkość albuminurii oraz stopień upośledzenia czynności wydalniczej nerek były niezależnymi czynnikami predykcyjnymi progresji cukrzycowej choroby nerek oraz rozwoju chorób układu krążenia [26].

Czynniki ryzyka rozwoju i progresji cukrzycowej choroby nerek — profilaktyka i leczenie

Hiperglikemia, nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia należą do głównych czynników ryzyka rozwoju angiopatii, w tym również cukrzycowej choroby nerek. Wydaje się, że predyspozycja genetyczna, pochodzenie etniczne i styl życia odgrywają równie istotną rolę w patogenezie i/lub progresji tego powikłania cukrzycy. Zatem zarówno postępowanie farmakologiczne, jak i niefarmakologiczne w cukrzycowej chorobie nerek powinno być wielokierunkowe. W badaniu Steno-2 wykazano, że zintensyfikowane postępowanie medyczne, nastawione na zwalczanie licznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz PChN, zmniejszyło o połowę prawdopodobieństwo rozwoju mikro- i makroangiopatii w grupie chorych z cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią [27, 28].

Predyspozycja genetyczna

Analizując częstość występowania późnych powikłań cukrzycy, wykazano, że u 60% chorych, pomimo wieloletniego przebiegu choroby, nie dochodzi do upośledzenia czynności wydalniczej nerek, a jedynie u połowy badanych z prawidłowym eGFR stwierdza się zwiększone wydalanie albuminy z moczem. Obserwacje te zachęciły do badań nad genetycznym podłożem cukrzycowej choroby nerek [29, 30]. Harjutsalo i wsp. poddali badaniu 537 rodzin, u których rozpoznano cukrzycę typu 1 przynajmniej u dwójki z rodzeństwa. Autorzy stwierdzili, że obecność nefropatii cukrzycowej u jednego z rodzeństwa zwiększa ponad dwukrotnie (RR 2,3; 95% CI 1,4–2,7) ryzyko rozwoju przewlekłej choroby nerek u drugiego z rodzeństwa [31]. Dotychczas opublikowano kilka badań podkreślających rolę niektórych genów w patogenezie PChN u osób z cukrzycą typu 1 [32, 33]. Wyniki tych prac nie zostały osta-

tecznie potwierdzone w metaanalizie Williams i wsp. (GENIE, *Genetics of Nephropathy — an International Effort*) [34]. Warto zaznaczyć, że obecnie trwa badanie PROVALID, które wykorzystując również metody badań molekularnych, ma pomóc w identyfikacji chorych z cukrzycą typu 2 obciążonych większym prawdopodobieństwem rozwoju choroby nerek.

Palenie tytoniu

Palenie tytoniu sprzyja wystąpieniu oraz przyspiesza progresję cukrzycowej choroby nerek. Nie bez znaczenia pozostaje wpływ palenia tytoniu na wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego. Udowodniono, że u palaczy tytoniu znacznie częściej stwierdzano zwiększone wydalanie albuminy z moczem oraz upośledzoną czynność wydalniczą nerek w porównaniu z niepalącymi chorymi na cukrzycę typu 2 [35]. Z kolei zaprzestanie palenia u badanych z mikroalbuminurią spowalniało tempo progresji cukrzycowej choroby nerek [36].

Oczywiste zatem wydają się obowiązujące zalecenia [12, 13], mówiące o konieczności zaprzestania palenia tytoniu i podkreślające konieczność zarówno psychologicznego, jak i farmakologicznego wsparcia chorego w trakcie przerwania nałogu.

Nadwaga i otyłość

Nadmierna masa ciała, spowodowana większą podażą energii zawartej w pokarmach w stosunku do zapotrzebowania organizmu oraz brakiem aktywności fizycznej, sprzyja rozwojowi przewlekłej choroby nerek [37, 38]. Metaanaliza 13 badań oceniających wpływ zmniejszenia masy ciała na czynność nerek, w tym u pacjentów z cukrzycą, wykazała, że obniżenie masy ciała o każdy 1 kilogram zmniejszało białkomocz i albuminurię o odpowiednio 110 mg (95% CI 60–160 mg, $p < 0,001$) i 1,1 mg (95% CI 0,5–2,4 mg, $p = 0,011$) [39].

Według aktualnych wytycznych dotyczących postępowania dietetycznego u chorych na cukrzycę podstawowe znacznie ma zmniejszenie spożycia kalorii oraz stosowanie diety ubogowęglowodanowej, niskotłuszczowej. Obniżenie kaloryczności diety o 500–1000 kcal/dobę powinno prowadzić do powolnego zmniejszenia masy ciała o 0,5–1,0 kg tygodniowo [12, 13]. Redukcji masy ciała sprzyja regularna aktywność fizyczna — optymalnie 150 minut umiarkowanego wysiłku fizycznego tygodniowo [12].

Dieta

Ograniczenie spożycia białka w diecie spowalnia progresję cukrzycowej choroby nerek do stanu ich schyłkowej niewydolności [40, 41]. Zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego u chorych na cukrzycę z PChN w stadium 1–2 należy

ograniczyć spożycie białka do 0,8–1,0 g/kg mc., a w stadium 3–5 $\leq 0,8$ g/kg mc. [12].

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze u chorych na cukrzycę typu 2 rozpoznaje się u około 40% pacjentów w wieku 45 lat i aż u 60% chorych w wieku powyżej 75 lat. Współistnienie nadciśnienia tętniczego oraz cukrzycy istotnie zwiększa ryzyko rozwoju powikłań oraz zgonów z powodu chorób układu krążenia [42]. Ponadto w licznych dużych, randomizowanych badaniach klinicznych udowodniono, że prawidłowa kontrola ciśnienia tętniczego opóźnia wystąpienie i zwalnia progresję cukrzycowej choroby nerek [43–45].

W cukrzycy, podobnie jak w PChN o innej etiologii, obserwuje się rozszerzenie naczyń doprowadzających kłębuszków nerkowych przyczyniające się, nawet w przypadku niewystępowania systemowego nadciśnienia tętniczego, do wzrostu ciśnienia śródkłębuszkowego [46] i w konsekwencji zwiększenia przesączania kłębuszkowego [47, 48]. Hiperfiltracja w kłębuszkach nerkowych sprzyja wystąpieniu albuminurii. Dlatego szczególnie w grupie osób z cukrzycową chorobą nerek wskazane wydaje się utrzymanie niższych od zalecanych dla populacji ogólnej docelowych wartości ciśnienia tętniczego.

W badaniu UKPDS (*The United Kingdom Prospective Diabetes Study*) wykazano występowanie związku między intensywnością leczenia przeciwnadciśnieniowego a zmniejszeniem zachorowalności i śmiertelności w grupie 1544 chorych na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze. Średnie wartości ciśnienia tętniczego, podczas 9-letniego okresu obserwacji, wynosiły u chorych poddanych bardziej lub mniej intensywnemu leczeniu przeciwnadciśnieniowemu odpowiednio 144/82 mm Hg i 154/87 mm Hg. Chorzy zakwalifikowani do grupy z docelowo niższymi wartościami ciśnienia charakteryzowali się mniejszym o 32% ryzykiem zgonu z powodu cukrzycy (2/3 przyczyn zgonów stanowiły choroby układu krążenia). Ponadto u tych chorych prawie 2-krotnie rzadziej stwierdzano udar mózgu oraz niewydolność serca, a w 6. roku obserwacji odnotowano zmniejszenie ryzyka rozwoju mikroalbuminurii o 29% [43]. Podobnie, w prospektywnym obserwacyjnym badaniu Adler i wsp. odnotowali związek między ciśnieniem tętniczym a ryzykiem wystąpienia powikłań cukrzycy. Obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*) średnio o 10 mm Hg redukowało ryzyko rozwoju zarówno makro-, jak i mikroangiopatii o odpowiednio 12% i 19% [49]. Schrier i wsp., rozważając celowość obniżania wartości ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2 i z uznawanymi za prawidłowe wartościami ciśnienia tętniczego (tj. poniżej 140/90 mm Hg), poddali

analizie 480 uczestników badania ABCD (*The Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Trial*). Chorych losowo przydzielano do grupy otrzymującej placebo [docelowo rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP, *diastolic blood pressure*) 80–89 mm Hg] lub grupy przyjmującej lek przeciwnadciśnieniowy (docelowo zmniejszenie DBP o 10 mm Hg). W porównaniu z badanymi z grupy placebo (średnie wartości uzyskanego ciśnienia tętniczego 137/81 mm Hg) chorzy poddani farmakoterapii przeciwnadciśnieniowej (średnie wartości uzyskanego ciśnienia tętniczego 128/75 mm Hg) charakteryzowali się zwolnieniem progresji cukrzycowej choroby nerek (ocenianej na podstawie albuminurii) oraz retinopatii cukrzycowej, jak również mniejszą częstością występowania powikłań chorób układu krążenia. Podczas badania przesączanie kłębuszkowe (GFR) nie uległo znamienym zmianom w obu badanych grupach chorych [50]. Badanie to zwraca uwagę na istotne korzyści wynikające z bardziej intensywnego obniżania wartości ciśnienia tętniczego w grupie chorych na cukrzycę oraz celowość rozpoczynania tego leczenia u pacjentów z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym lub przy stwierdzeniu obecności mikroalbuminurii. Duże zainteresowanie wzbudziło badanie ACCORD BP (*The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study*), które objęło 4733 chorych na cukrzycę typu 2, ze średnimi wartościami ciśnienia tętniczego 139/76 mm Hg. Pacjentów losowo przydzielano do dwóch grup, w których celem leczenia było utrzymywanie SBP poniżej 120 mm Hg (w grupie intensywnego leczenia) oraz poniżej 140 mm Hg (w grupie standardowego leczenia). Po 5 latach trwania badania stwierdzono, że intensywne leczenie przeciwnadciśnieniowe (średnie osiągnięte SBP 119 mm Hg) zmniejszało o 37% ryzyko udaru mózgu, natomiast nie wpływało istotnie na ryzyko występowania innych powikłań chorób układu krążenia oraz całkowitej śmiertelności. Na uwagę zasługuje fakt częstszego (odpowiednio 3,3% vs 1,3%) rozpoznawania w tej grupie chorych objawów niepożądanych, takich jak niedociśnienie, omdlenie, zaburzenia rytmu serca, hiperkalemia czy zmniejszenie eGFR poniżej 30 ml/min/1,73 m². Ostatecznie badanie to nie wykazało znamienych korzyści z intensywnego leczenia przeciwnadciśnieniowego w tej grupie chorych [51].

Zgodnie z obowiązującymi obecnie wytycznymi podkreśla się konieczność rozpoczynania leczenia przeciwnadciśnieniowego zawsze, gdy ciśnienie tętnicze wynosi $\geq 140/90$ mm Hg. Wskazane jest również rozpoczęcie leczenia farmakologicznego u pacjentów z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym i mikroalbuminurią lub jawnym białkomoczem. Za docelowe ciśnienie tętnicze w grupie pacjentów z cukrzycą uznano wartości poniżej 140/90 mm Hg. U osób z rozpo-

znaną cukrzycową chorobą nerek zaleca się obniżenie wartości ciśnienia tętniczego poniżej 130/80 mm Hg. Leczenie hipotensyjne w każdym przypadku powinno być połączone z modyfikacją stylu życia. Rekomenduje się stosowanie leków blokujących aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) — inhibitorów enzymu konwertującego (ACE-I, *angiotensin converting enzyme inhibitors*) lub antagonistów receptora AT₁ dla angiotensyny II (ARB, *angiotensin receptor blockers*) [13]. Łączne stosowanie leków z obu wymienionych grup, po publikacji badania ONTARGET (*The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*), [52] nie jest obecnie zalecane.

Skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego ma zasadnicze znaczenie w zapobieganiu powikłaniom chorób układu krążenia i progresji niewydolności nerek. Niestety u większości chorych na cukrzycę typu 2 nadciśnienie tętnicze jest leczone w sposób niewystarczający. Wykazano, że wartości ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg uzyskano jedynie u 37% chorych w Stanach Zjednoczonych [53]. Z kolei w populacji polskiej, według badania POLKARD-SPOK, wartości skurczowego ciśnienia tętniczego poniżej 130 mm Hg i rozkurczowego poniżej 80 mm Hg stwierdzono tylko u odpowiednio 16,6% i 15,8% badanych z cukrzycą [54].

Dyslipidemia

Podwyższone stężenie triglicerydów i obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL w surowicy należą do typowych zaburzeń lipidowych stwierdzanych u chorych na cukrzycę [12].

Głównym celem leczenia dyslipidemii u pacjentów z cukrzycą i współistniejącą PChN jest zmniejszenie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego stwierdanego w tej grupie chorych. Badaniem, które w sposób ostateczny miało rozstrzygnąć, czy wysokie ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia w grupie pacjentów z PChN, w tym u osób z cukrzycową chorobą nerek, można zmniejszyć, obniżając stężenie cholesterolu w surowicy, jest niedawno opublikowane badanie SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*) [55]. Badanie to zostało zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania statyny w połączeniu z ezetymibem w populacji osób z chorobą nerek, bez epizodu zawału serca lub zabiegów rewaskularyzacji naczyń wieńcowych w wywiadzie. Do analizy włączono 9270 chorych na PChN, spośród których 23% stanowili chorzy na cukrzycę. W grupie poddanej leczeniu skojarzonemu odnotowano średnie zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL w surowicy o 0,85 mmol/l oraz wykazano zmniejszenie o 17% częstości występowania głównych zdarzeń sercowo-naczyniowych związanych z miażdżycą (RR 0,83, 95% CI 0,74–0,94; p = 0,0021) oraz

poważnych powikłań naczyniowych (RR 0,85, 95% CI 0,77–0,94; $p = 0,0012$). Nie wykazano, by łączne stosowanie simwastatyny z ezetymibem zmniejszyło śmiertelność z powodu incydentów naczyniowych, należy jednak zaznaczyć, że jedynie 181 uczestników badania zmarło z powodu choroby niedokrwiennej serca. Ponadto autorzy przedstawili dowody na bezpieczeństwo stosowania terapii hipolipemizującej, wykazując porównywalną częstość występowania chorób nowotworowych, miopatii oraz zapalenia wątroby wśród badanych z PChN otrzymujących leczenie skojarzone lub placebo.

Kontrowersję budzi natomiast sugerowany przez wielu autorów wpływ leków hipolipemizujących na występowanie i progresję przewlekłej choroby nerek. Jednym z pierwszych badań poszukujących zależności między zaburzeniami gospodarki lipidowej a progresją PChN była opublikowana w 1982 roku praca Moorheada i wsp. [56]. Obserwację tę potwierdzono w kolejnych analizach, wykazując, że zarówno hiperlipidemia, jak i zwiększone stężenie Lp(a) oraz cząsteczek oksy-LDL w surowicy może odgrywać istotną rolę w procesie uszkodzenia nerek [57, 58]. W późniejszych badaniach obserwowano również związek między obecnością zaburzeń lipidowych a częstością występowania i progresją cukrzycowej choroby nerek [59, 60]. W ciągu ostatnich dwóch dziesięcioleci nefroprotektoryjny efekt działania statyn oceniano w pracach doświadczalnych [61, 62], retrospektywnych [63–65] i prospektywnych [55, 66, 67]. Metaanaliza 27 randomizowanych badań klinicznych wykazała, że leczenie statyną zwalniało szybkość utraty filtracji kłębuszkowej w porównaniu z placebo. Niemniej jednak efekt ten nie osiągnął znamienności statystycznej w subpopulacji badanych z kłębuszkowym zapaleniem nerek, cukrzycą lub nadciśnieniem [68]. Zastosowanie leków hipolipemizujących nie zmniejszyło ryzyka progresji PChN do stanu ich schyłkowej niewydolności również wśród 6247 uczestników badania SHARP, którzy na początku obserwacji nie wymagali leczenia nerkozastępczego [55].

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi zaleca się stosowanie statyn, niezależnie od wyjściowego stężenia lipidów w surowicy, u chorych obciążonych cukrzycą i chorobą niedokrwinną serca, jak również u osób z PChN, powyżej 40. roku życia i z współistniejącym ≥ 1 czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia. W pozostałych przypadkach leczenie statyną należy rozważyć, gdy stężenie cholesterolu frakcji LDL w surowicy przekroczy 100 mg/dl. Podstawowym celem leczenia hipolipemizującego jest obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL w surowicy < 100 mg/dl, a u osób ze współistniejącą chorobą układu krążenia < 70 mg/dl [12].

Hiperglikemia

Hiperglikemia jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju mikro- i makroangiopatii u chorych na cukrzycę. Dążenie do optymalnego wyrównania gospodarki węglowodanowej może zapobiec uszkodzeniu nerek, a także spowolnić progresję PChN [69, 70].

W badaniu DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*), przeprowadzonym w grupie chorych na cukrzycę typu 1, wykazano, że intensywne leczenie hiperglikemii zmniejsza częstość występowania mikroalbuminurii i białkomoczu o odpowiednio 39% i 54%, w trakcie 6-letniej obserwacji [71]. W kolejnych latach, w badaniu UKPDS 33 (*The UK Prospective Diabetes Study*), podjęto próbę porównania skuteczności tradycyjnego i intensywnego leczenia w cukrzycy typu 2. Stwierdzono, że obniżenie stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) o 1% zmniejszyło o 37% ryzyko rozwoju powikłań mikronaczyniowych, w tym nefropatii i retinopatii, w mniejszym natomiast stopniu wpływało na częstość występowania zawału serca [70]. Podobnie, w grupie 11 140 chorych na cukrzycę typu 2 uczestniczących w badaniu ADVANCE intensywne postępowanie farmakologiczne ($HbA_{1c} < 6,5\%$) zmniejszyło ryzyko wystąpienia cukrzycowej choroby nerek (mniejsze ryzyko rozwoju mikro- i makroalbuminurii o odpowiednio 9% i 30%), pogorszenia czynności wydalniczej nerek (o 21%) i osiągnięcia stadium schyłkowej niewydolności nerek (o 65%) [72].

Należy podkreślić, że intensyfikacja leczenia cukrzycy sprzyja wystąpieniu hipoglikemii. Nawracające incydenty niedocukrzenia pogarszają jakość życia chorych, ale mogą również predysponować do wystąpienia niedokrwienia mięśnia sercowego, zaburzeń rytmu serca i nagłego zgonu [73–76]. W badaniu ACCORD intensywne postępowanie farmakologiczne ($HbA_{1c} < 6,0\%$) istotnie zmniejszyło ryzyko wystąpienia mikro- i makroalbuminurii w grupie 10 251 osób z cukrzycą typu 2. Niemniej jednak odnotowano większą śmiertelność wśród chorych zakwalifikowanych do grupy z docelowo niższymi wartościami glikemii w porównaniu z chorymi leczonymi w sposób standardowy ($HbA_{1c} 7,0$ – $7,9\%$) [74].

Zgodnie z aktualnymi kryteriami wyrównania gospodarki węglowodanowej u większości osób dorosłych z cukrzycą typu 2 docelowy odsetek hemoglobiny glikowanej wynosi $\leq 7,0\%$. W przypadku krótkotrwałej cukrzycy typu 2 oraz u osób z cukrzycą typu 1 należy dążyć do obniżenia HbA_{1c} poniżej 6,5%. Bardziej łagodne kryteria wyrównania — $HbA_{1c} \leq 8,0\%$ — obowiązują u chorych w starszym wieku, z przebytymi epizodami ciężkiej hipoglikemii, ze współistniejącymi zaawansowanymi powikłaniami mikro- i makroangiopatycznymi [12, 13].

Tabela 2. Wykaz klasycznych leków przeciwcukrzycowych stosowanych u osób z cukrzycą typu 2, z uwzględnieniem zaleceń dotyczących dawkowania w zależności od stopnia niewydolności nerek [12, 13, 81, 87]

Doustny lek hipoglikemizujący	Zastosowanie u chorych z cukrzycą i PChN
Metformina	Ryzyko wystąpienia kwasicy mleczajowej (rzadko) Dawkowanie w zależności od stopnia zaawansowania niewydolności nerek: <ul style="list-style-type: none"> • eGFR 45–60 ml/min <ul style="list-style-type: none"> — bez konieczności redukcji dawki — wskazana ocena czynności nerek co 3–6 miesięcy • eGFR 30–45 ml/min <ul style="list-style-type: none"> — wskazane zmniejszenie dawki (do 50%) — wskazana ocena czynności nerek co 3 miesiące • eGFR < 30 ml/min <ul style="list-style-type: none"> — stosowanie przeciwwskazane
Pochodne sulfonilomocznika	Zwiększone ryzyko wystąpienia hipoglikemii Zalecane stosowanie pochodnych sulfonilomocznika II generacji Dawkowanie w zależności od stopnia zaawansowania niewydolności nerek: <ul style="list-style-type: none"> • eGFR < 60 ml/min <ul style="list-style-type: none"> — wskazana redukcja dawki
Glinidy	Leki stosunkowo bezpieczne <ul style="list-style-type: none"> • eGFR < 60 ml/min <ul style="list-style-type: none"> — bez konieczności redukcji dawki
Pochodne tiazolidynodionu	Powodują retencję płynów — ryzyko wystąpienia obrzęków Pioglitazon nie podlega eliminacji nerkowej — bez konieczności redukcji dawki u chorych z PChN
Inhibitory α -glukozydazy	Metabolity akarbozy, kumulując się w organizmie, mogą uszkadzać wątrobę Przeciwwskazane stosowanie u chorych ze stężeniem kreatyniny > 2 mg/dl

PChN — przewlekła choroba nerek; eGFR (*glomerular filtration rate*) — obliczony wskaźnik filtracji kłębuszkowej

W celu uzyskania optymalnego wyrównania metabolicznego cukrzycy stosuje się terapię behawioralną oraz postępowanie farmakologiczne w postaci doustnych leków przeciwcukrzycowych i/lub insulinoterapii. Chorzy z rozpoznaną cukrzycową chorobą nerek wymagają szczególnego nadzoru i odpowiedniego doboru leków hipoglikemizujących. Wykazano, że wraz ze wzrostem stopnia upośledzenia czynności wydalniczej nerek zwiększa się ryzyko wystąpienia epizodów niedocukrzenia [77, 78]. U osób z PChN dochodzi do zmniejszenia metabolizmu insuliny w nerkach oraz upośledzonej degradacji hormonu w tkankach obwodowych. Ponadto stosowanie leków przeciwcukrzycowych wydalanych przez nerki, zwłaszcza u chorych z eGFR < 30 ml/min, może być przyczyną nawracających stanów hipoglikemii [77]. Wykaz leków przeciwcukrzycowych stosowanych u osób z cukrzycą typu 2 i współistniejącą przewlekłą chorobą nerek przedstawiono w tabeli 2.

Zarówno Amerykańskie, jak i Polskie Towarzystwo Diabetologiczne w pierwszym etapie leczenia cukrzycy

typu 2 zalecają modyfikację stylu życia w połączeniu z monoterapią metforminą lub pochodną sulfonilomocznika, a w razie nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania wymienionych leków włączenie inhibitorów dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4). Inhibitory DPP-4 znalazły zastosowanie również w terapii skomplikowanej cukrzycy [12, 13]. Metformina, najczęściej rekomendowany lek w monoterapii cukrzycy typu 2, jest eliminowana z organizmu głównie przez nerki. U chorych z upośledzoną czynnością wydalniczą nerek leczonych metforminą opisano przypadki wystąpienia kwasicy mleczanowej [79]. Jakkolwiek przedstawiono dowody na bezpieczeństwo przyjmowania metforminy u osób z eGFR > 30 ml/min (w dawce dostosowanej do stopnia niewydolności nerek) [80], w Polsce żaden z preparatów metforminy nie jest zarejestrowany do stosowania u chorych z wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej < 60 ml/min. Pochodne sulfonilomocznika stanowią drugą, po metforminie, najczęściej zalecaną grupę leków przeciwcukrzycowych. Niestety, prawdopodobieństwo wystąpienia hipoglikemii w trakcie tera-

Tabela 3. Wykaz inhibitorów dipeptydylopeptydazy-4 stosowanych u osób z cukrzycą typu 2, z uwzględnieniem zaleceń dotyczących dawkowania w zależności od stopnia niewydolności nerek [86]

Inhibitor dipeptydylopeptydazy-4	Zastosowanie u chorych z cukrzycą i PChN
Sitagliptyna	eGFR 30–60 ml/min — lek stosowany w dawce 50 mg/dobę eGFR < 30 ml/min — lek stosowany w dawce 25 mg/dobę
Saxagliptyna	eGFR < 30 ml/min — lek stosowany w dawce 2,5 mg/dobę
Wildagliptyna	eGFR < 60 ml/min — przeciwwskazane stosowanie
Linagliptyna	Bez konieczności redukcji dawki u chorych z PChN

PChN — przewlekła choroba nerek; eGFR (*glomerular filtration rate*) — obliczony wskaźnik filtracji kłębuszkowej

pii pochodną sulfonilomocznika u osoby z upośledzoną czynnością wydalniczą nerek istotnie wzrasta [40].

Nową opcję terapeutyczną w cukrzycy typu 2 stanowią leki inkretynowe, w tym inhibitory DPP-4 (tab. 3). Z tej grupy leków na szczególną uwagę u chorych na PChN zasługuje linagliptyna. Lek ten jest wydalany w postaci niezmienionej głównie z żółcią, dlatego też może być bezpiecznie stosowany u osób z upośledzoną czynnością wydalniczą nerek. Linagliptyna, hamując aktywność DPP-4, zwiększa stężenie w surowicy i wydłuża okres półtrwania glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*). W efekcie obniża glikemię poprzez zwiększenie wydzielania insuliny i hamowanie uwalniania glukagonu. Oceniając skuteczność stosowania linagliptyny w monoterapii, wykazano, że lek ten w porównaniu z placebo zmniejszył stężenie HbA_{1c} średnio o 0,69% [78]. Podobnie, dołączenie linagliptyny do metforminy lub metforminy i pochodnej sulfonilomocznika obniżało stężenie hemoglobiny glikowanej odpowiednio o 0,49% [81] i 0,62% [82]. Singh-Franco i wsp. przeprowadzili metaanalizę 9 badań (n = 4246), w których oceniano skuteczność linagliptyny w monoterapii (vs placebo) lub w terapii skojarzonej z metforminą (vs metformina + placebo), pochodnymi sulfonilomocznika (vs pochodna sulfonilomocznika + placebo) lub pioglitazonem (vs pioglitazon + placebo). Linagliptyna w dawce 5 mg/dobę zmniejszała odsetek hemoglobiny glikowanej o 0,63% (p < 0,00001) oraz obniżała stężenie glukozy na czczo o 1,01 mmol/l (p < 0,00001). Należy jednak podkreślić, że w badaniu tym nie wykazano wyższości inhibitora DPP-4 nad metforminą w kontroli glikemii u chorych z cukrzycą typu 2 [83]. Częstość występowania działań niepożądanych w grupie otrzymującej linagliptynę w porównaniu z placebo była podobna [83]. Ponadto Graefe-Mody i wsp. udowodnili, że stopień niewydolności nerek nie wpływał na stężenie leku w osoczu [84]. Uwzględniając wyniki

opublikowanych badań, 25 sierpnia 2011 roku linagliptyna została zarejestrowana do stosowania na terenie Unii Europejskiej u pacjentów z cukrzycą typu 2. Polskie i Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca podawanie leków inkretynowych w terapii skojarzonej. Niemniej jednak dopuszczone jest zastosowanie linagliptyny w monoterapii w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania metforminy, w tym między innymi u chorych z PChN [12, 13].

Podsumowanie

Cukrzycowa choroba nerek jest częstym powikłaniem cukrzycy, stwierdzanym u co trzeciego chorego z hiperglikemią. Niestety, zbyt późne rozpoznawanie oraz niedostateczne wyrównanie gospodarki węglowodanowej i nadciśnienia tętniczego przyczyniły się w ciągu minionych lat do istotnego wzrostu liczby chorych wymagających leczenia nerkozastępczego. Cukrzycowa choroba nerek jest obecnie główną przyczyną schyłkowej niewydolności nerek na świecie. Ponadto rozpoznanie cukrzycowej choroby nerek istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia oraz innych mikroangiopatii. Optymalne postępowanie terapeutyczne u chorych na cukrzycą typu 2 i PChN obejmuje modyfikację stylu życia oraz ścisłą kontrolę w zakresie glikemii, lipidogramu i ciśnienia tętniczego. Pomimo znacznego postępu opieki diabetologicznej nadal u znacznego odsetka badanych nie udaje się uzyskać docelowych wartości wskaźników wyrównania cukrzycy. Odwołując się do wyników niedawno opublikowanego badania Kardias-Pol, jedynie u 15% chorych na cukrzycę udało się obniżyć ciśnienie tętnicze poniżej 140/90 mm Hg i uzyskać zalecane stężenie cholesterolu frakcji LDL (< 100 mg/dl) [85]. Dlatego też zapobieganie wystąpieniu oraz leczenie cukrzycowej choroby nerek pozostaje wspólnym wyzwaniem dla lekarzy diabetologów i nefrologów.

PIŚMIENNICTWO

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Diabetes Fact Sheet 2007. www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2007.pdf.
- Shaw J.E., Sicree R.A., Zimmet P.Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010; 87: 4–14.
- Saydah S.H., Fradkin J., Cowie C.C. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 2004; 291: 335–342.
- Reutens A.T., Atkins R.C. Epidemiology of diabetic nephropathy. *Contrib. Nephrol.* 2011; 170: 1–7.
- Hasslacher C., Ritz E., Wahl P., Michael C. Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1989; 4: 859–863.
- Molitch M.E., DeFronzo R.A., Franz M.J. i wsp. American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (supl. 1): 79–83.
- Rocco M.V., Berns J.S. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 60: 850–886.
- US Renal Data System (USRDS). Annual data report: 2009. Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2009. http://www.usrds.org/adr_2009.htm.
- Parving H.H., Lewis J.B., Ravid M., Remuzzi G., Hunsicker L.G.; DEMAND investigators. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int.* 2006; 69: 2057–2063.
- Fox C.S., Larson M.G., Leip E.P., Meigs J.B., Wilson P.W., Levy D. Glycemic status and development of kidney disease: The Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2436–2440.
- Plantinga L.C., Crews D.C., Coresh J. i wsp. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5: 673–682.
- Standards of medical care in diabetes — 2012. *Diabetes Care* 2012; 35 (supl. 1): 1–49.
- Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2012. *Diabetologia Kliniczna* 2012; 1 (supl. A): 1–52.
- Burrows N.R., Li Y., Geiss L.S. Incidence of treatment for end-stage renal disease among individuals with diabetes in the U.S. continues to decline. *Diabetes Care* 2010; 33: 73–77.
- de Zeeuw D. Albuminuria: a target for treatment of type 2 diabetic nephropathy. *Semin. Nephrol.* 2007; 27: 172–181.
- Kramer C.K., Leitão C.B., Pinto L.C., Silveiro S.P., Gross J.L., Canani L.H. Clinical and laboratory profile of patients with type 2 diabetes with low glomerular filtration rate and normoalbuminuria. *Diabetes Care* 2007; 30: 1998–2000.
- Kramer H.J., Nguyen Q.D., Curhan G, Hsu C.Y. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003; 289: 3273–3277.
- Gall M.-A., Borch-Johnsen K., Hougaard P., Nielsen F.S., Parving H.H. Albuminuria and poor glycemic control predicts mortality in NIDDM. *Diabetes* 1995; 44: 1303–1309.
- Gerstein H.C., Mann J.F., Yi Q. i wsp. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421–426.
- Dinneen S.F., Gerstein H.C. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 1413–1418.
- Matsushita K., van der Velde M., Astor B.C. i wsp. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 2073–2081.
- Foley R.N., Murray A.M., Li S., Herzog C.A., McBean A.M., Eggers P.W., Collins A.J. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 489–495.
- Weir M.R. Microalbuminuria and cardiovascular disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 2: 581–590.
- Mann J.F., Yi Q.L., Gerstein H.C. Albuminuria as a predictor of cardiovascular and renal outcomes in people with known atherosclerotic cardiovascular disease. *Kidney Int. Suppl.* 2004; 92: 59–62.
- So W.Y., Kong A.P., Ma R.C. i wsp. Glomerular filtration rate, cardiorenal end points, and all-cause mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2006; 29: 2046–2052.
- Ninomiya T., Perkovic V., de Galan B.E. i wsp. ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20: 1813–1821.
- Gaede P., Vedel P., Parving H.H., Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999; 353: 617–622.
- Gaede P., Vedel P., Larsen N., Jensen G.V., Parving H.H., Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 383–393.
- Seaquist E.R., Goetz F.C., Rich S., Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 1161–1165.
- Quinn M., Angelico M.C., Warram J.H., Krolewski A.S. Familial factors determine the development of diabetic nephropathy in patients with IDDM. *Diabetologia* 1996; 39: 940–945.
- Harjutsalo V., Katoh S., Sarti C., Tajima N., Tuomilehto J. Population-based assessment of familial clustering of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 2449–2454.
- Pezzolesi M.G., Poznik G.D., Mychaleckyj J.C. i wsp. DCCT/EDIC Research Group. Genome-wide association scan for diabetic nephropathy susceptibility genes in type 1 diabetes. *Diabetes* 2009; 58: 1403–1410.
- Pezzolesi M.G., Katavetin P., Kure M. i wsp. Confirmation of genetic associations at ELMO1 in the GoKinD collection supports its role as a susceptibility gene in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2009; 58: 2698–2702.
- Williams W.W., Salem R.M., McKnight A.J. i wsp. GENIE Consortium. Association testing of previously reported variants in a large case-control meta-analysis of diabetic nephropathy. *Diabetes* 2012; 61: 2187–2194.
- Cignarelli M., Lamacchia O., Di Paolo S., Gesualdo L. Cigarette smoking and kidney dysfunction in diabetes mellitus. *J. Nephrol.* 2008; 21: 180–189.
- Chuahirun T., Simoni J., Hudson C. i wsp. Cigarette smoking exacerbates and its cessation ameliorates renal injury in type 2 diabetes. *Am. J. Med. Sci.* 2004; 327: 57–67.
- Eknoyan G. Obesity, diabetes, and chronic kidney disease. *Curr. Diab. Rep.* 2007; 7: 449–453.
- Ting S.M., Nair H., Ching I., Taheri S., Dasgupta I. Overweight, obesity and chronic kidney disease. *Nephron Clin. Pract.* 2009; 112: 121–127.
- Afshinnia F., Wilt T.J., Duval S., Esmaeili A., Ibrahim H.N. Weight loss and proteinuria: systematic review of clinical trials and comparative cohorts. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 1173–1183.
- National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 49 (supl. 2): 12–154.
- Rodbard H.W., Blonde L., Braithwaite S.S. i wsp. AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr. Pract.* 2007; 13 (supl. 1): 1–68.
- Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D. i wsp. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–444.

43. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–713.
44. Parving H.H., Andersen A.R., Smidt U.M., Hommel E., Mathiesen E.R., Svendsen P.A. Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *Br. Med. J.* 1987; 294: 1443–1447.
45. Mogensen C.E., Keane W.F., Bennett P.H. i wsp. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995; 346: 1080–1084.
46. Hayashi K., Epstein M., Loutzenhiser R. i wsp. Impaired myogenic responsiveness of the afferent arteriole in streptozotocin-induced diabetic rats: role of eicosanoid derangements. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1992; 2: 1578–1586.
47. Ditzel J. Glomerular hyperfiltration and blood viscosity in type I (insulin-dependent) diabetic subjects. *Diabet. Metab.* 1984; 10: 7–11.
48. Nowack R., Raum E., Blum W. i wsp. Renal hemodynamics in recent-onset type II diabetes. *Am. J. Kidney Dis.* 1992; 20: 342–347.
49. Adler A.I., Stratton I.M., Neil H.A. i wsp. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412–419.
50. Schrier R.W., Estacio R.O., Esler A. i wsp. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int.* 2002; 61: 1086–1097.
51. Cushman W.C., Evans G.W., Byington R.P. i wsp. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1575–1585.
52. Mann J.F., Schmieder R.E., McQueen M. i wsp. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547–553.
53. Ong K.L., Cheung B.M., Man Y.B. i wsp. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999–2004. *Hypertension* 2007; 49: 69–75.
54. Starczewska M.E., Głowczyńska R., Pietrasik A. i wsp. Wybrane subpopulacje w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego — osoby z cukrzycą w badaniu POLKARD-SPOK. *Kardiolog. Pol.* 2006; 64: 228–233.
55. Baigent C., Landray M.J., Reith C. i wsp. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181–2192.
56. Moorhead J.F., Chan M.K., El-Nahas M. i wsp. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease. *Lancet* 1982; 2: 1309–1311.
57. Galle J., Heermeier K., Wanner C. Atherogenic lipoproteins, oxidative stress, and cell death. *Kidney Int. Suppl.* 1999; 71: 62–65.
58. Bussolati B., Derogibus M.C., Fonsato V. i wsp. Statins prevent oxidized LDL-induced injury of glomerular podocytes by activating the phosphatidylinositol 3-kinase/AKT-signaling pathway. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 1936–1947.
59. Jenkins A.J., Lyons T.J., Zheng D. i wsp. Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: associations with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2003; 64: 817–828.
60. Tolonen N., Forsblom C., Thorn L. i wsp. Lipid abnormalities predict progression of renal disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2522–2530.
61. Cormack-Aboud F.C., Brinkkoetter P.T., Pippin J.W. i wsp. Rosuvastatin protects against podocyte apoptosis in vitro. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 404–412.
62. Sakurai N., Kuroiwa T., Ikeuchi H. i wsp. Fluvastatin prevents podocyte injury in a murine model of HIV-associated nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 2378–2383.
63. Athyros V.G., Mikhailidis D.P., Papageorgiou A.A. i wsp. The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study. *J. Clin. Pathol.* 2004; 57: 728–734.
64. Shepherd J., Kastelein J.J., Bittner V. i wsp. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the Treating to New Targets (TNT) study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 2: 1131–1139.
65. Tonelli M., Isles C., Craven T. i wsp. Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease. *Circulation* 2005; 112: 171–178.
66. Abe M., Maruyama N., Yoshida Y. i wsp. Efficacy analysis of the lipid-lowering and renoprotective effects of rosuvastatin in patients with chronic kidney disease. *Endocr. J.* 2011; 58: 663–674.
67. Bianchi S., Bigazzi R., Caiazza A. i wsp. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41: 565–570.
68. Sandhu S., Wiebe N., Fried L.F. i wsp. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 2006–2016.
69. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865.
70. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
71. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977–986.
72. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. i wsp. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2560–2572.
73. Bonds D.E., Kurashige E.M., Bergenstal R. i wsp. Severe hypoglycemia monitoring and risk management procedures in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am. J. Cardiol.* 2007; 99: 80–89.
74. Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P. i wsp. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2545–2559.
75. Green A.J., Fox K.M., Grandy S. Self-reported hypoglycemia and impact on quality of life and depression among adults with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2012; 96: 313–318.
76. Robinson R.T., Harris N.D., Ireland R.H. i wsp. Mechanisms of abnormal cardiac repolarization during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes* 2003; 52: 1469–1474.
77. Moen M.F., Zhan M., Hsu V.D. i wsp. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 1121–1127.
78. Del Prato S., Barnett A.H., Huisman H., Neubacher D., Woerle H.J., Dugi K.A. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13: 258–267.
79. Lalau J.D. Lactic acidosis induced by metformin: incidence, management and prevention. *Drug Saf.* 2010; 33: 727–740.
80. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. i wsp. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55: 1577–1596.
81. Taskinen M.R., Rosenstock J., Tamminen I. i wsp. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13: 65–74.
82. Owens D.R., Swallow R., Dugi K.A., Woerle H.J. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. *Diabet. Metab.* 2011; 28: 1352–1361.
83. Singh-Franco D., McLaughlin-Middlekauff J., Elrod S., Harrington C. The effect of linagliptin on glycaemic control and tolerability in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes. Metab.* 2012; 14: 694–708.
84. Graefe-Mody U., Friedrich C., Port A. i wsp. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13: 939–946.
85. Opolski G., Strojek K., Kurzelewski M., Ostrowski M., Rabczenko D. Cardiovascular therapy, diagnostic procedures, and control of risk factors in patients with diabetes or coronary artery disease in Poland: the Kardia-Pol registry. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2012; 122: 413–421.
86. Fonseca V.A. Incretin-based therapies in complex patients: practical implications and opportunities for maximizing clinical outcomes: a discussion with Dr. Vivian A. Fonseca. *Am. J. Med.* 2011; 124 (supl. 1): 54–61.