

Andrzej Brymora¹, Sławomir Badurek², Marek Muszytowski²

¹NZOZ „Nowy Szpital” w Świeciu

²Oddział Kliniczny Nefrologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych CM UMK, Wojewódzki Szpital Zespolony w Toruniu

Związek pomiędzy otyłością a ryzykiem progresji przewlekłej choroby nerek u osób z cukrzycą typu 2 oraz wybrane możliwości hamowania nefropatii

The relationship between obesity and the risk of progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes and methods of treatment

STRESZCZENIE

Cukrzycowa choroba nerek należy do głównych i najważniejszych przyczyn schyłkowej niewydolności nerek. Wzrost zapadalności na cukrzycę koreluje z obserwowaną epidemią otyłości, która wraz z nadciśnieniem tętniczym i innymi elementami zespołu metabolicznego wpływa na zwiększone ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych potęgowane przez postępujące obniżenie filtracji kłębuszkowej. W warunkach codziennej praktyki lekarskiej rozpoznanie kliniczne nefropatii cukrzycowej jest poprzedzone wzrostem filtracji kłębuszkowej, obecnością albuminurii i hipertrofią kłębuszków nerkowych. Nieprawidłowa kontrola glikemii i nadciśnienia tętniczego sprzyjają progresji wielkości białkomoczu i uszkodzenia nerek aż do nieodwracalnej schyłkowej ich niewydolności. Podobna sekwencja zdarzeń zachodzi u osób z otyłością, nawet bez współistniejącej cukrzycy. Stąd też zapobieganie i leczenie otyłości u osób z cukrzycą staje się kluczowym elementem hamowania progresji choroby nerek,

równie ważnym, jak dążenie do spełnienia kryteriów wyrównania gospodarki węglowodanowej. Celem pracy jest przedstawienie wpływu otyłości na progresję przewlekłej choroby nerek u osób z cukrzycą typu 2 i możliwości leczenia poprzez prawidłowe postępowanie nefarmakologiczne, farmakologiczne i chirurgiczne. (Diabet. Klin. 2013; 2, 6: 226–235)

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, nefropatia, przewlekła choroba nerek, otyłość, czynniki ryzyka

ABSTRACT

Diabetic nephropathy is one of the main and most important causes of end-stage renal disease. The increase in the incidence of diabetes correlates with worldwide epidemic of obesity, which, together with hypertension and other elements of the metabolic syndrome affects an increased risk of cardiovascular complications compounded by a progressive decline in glomerular filtration rate. Daily medical practice shows that clinical diagnosis of diabetic nephropathy is preceded by an increase in glomerular filtration rate, the presence of microalbuminuria and glomerular hypertrophy. Poor glycemic control, elevated blood pressure exacerbate proteinuria and renal injury up to an irreversible end-stage renal disease. A similar sequence of events occurs in obese, non-diabetic patients. Therefore, prevention and treatment of obesity

Adres do korespondencji:

dr n. med. Andrzej Brymora

NZOZ „Nowy Szpital” w Świeciu

ul. Wojska Polskiego 126, 86-100 Świecie

Tel.: +48 (52) 333 46 43, faks: +48 (52) 333 46 50

e-mail: abrym@wsp.pl

Diabetologia Kliniczna 2013, tom 2, 6, 226–235

Copyright © 2013 Via Medica

Nadesłano: 22.11.2013

Przyjęto do druku: 9.12.2013

in people with diabetes is a key element inhibiting progression of kidney disease and it is as important as striving to fulfill the criteria for compensation of carbohydrate metabolism. The paper presents the impact of obesity on the progression of chronic kidney disease in people with type 2 diabetes and methods of treatment: nonpharmacological, pharmacological and surgical. (Diabet. Klin. 2013; 2, 6: 226–235)

Key words: type 2 diabetes, nephropathy, chronic kidney disease, obesity, risk factors

Wstęp

W ostatnich latach cukrzyca stała się najczęstszą przyczyną schyłkowej niewydolności nerek na całym świecie, a jej rozpoznanie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym [1, 2]. Częstość występowania zaawansowanych stadiów przewlekłej choroby nerek wzrasta nie tylko wraz z gwałtownym przyrostem chorych z rozpoznaną cukrzycą, ale także paradoksalnie — z coraz lepszą kompleksową opieką diabetologiczną i kardiologiczną prowadzącą do wydłużenia czasu przeżycia chorych, pomimo współistnienia licznych powikłań narządowych. Niestety, obserwowana epidemia otyłości staje się główną siłą napędową dalszego wzrostu częstości występowania cukrzycy typu 2 [3], jak również wraz z nadciśnieniem tętniczym, insulinoopornością i dyslipidemią jest kluczowym elementem zespołu metabolicznego. Opisane zaburzenia są ze sobą powiązane i współdziałają w progresji przewlekłej choroby nerek. Zatem każde postępowanie mające wpływ na poszczególne składowe zespołu metabolicznego może hamować postęp nefropatii cukrzycowej.

Rozwój klinicznie jawnej nefropatii cukrzycowej i progresja w kierunku nieodwracalnej niewydolności nerek zachodzą poprzez sekwencje pojawiających się po sobie zdarzeń, do których należą: początkowy wzrost filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) z towarzyszącym wzrostem ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego, przerost kłębuszka nerkowego, albuminuria, a następnie jawny białkomocz, guzkowe stwardnienie kłębuszków nerkowych, uszkodzenie tkanki cewkowo-śródmiaższowej i spadek filtracji kłębuszkowej [4, 5]. Skuteczna interwencja na etapie albuminurii jest prawdopodobnie ostatnim momentem, kiedy u pacjenta można zahamować dalszą progresję choroby nerek. Jednak już w tym okresie ryzyko zgonu wzrasta 2–4-krotnie. W przypadku rozwoju jawnego białkomoczu jest jeszcze większe [6]. Dobrze znanym skutecznym postępowaniem prowadzącym do spowolnienia progresji mikroalbuminurii do jawnego

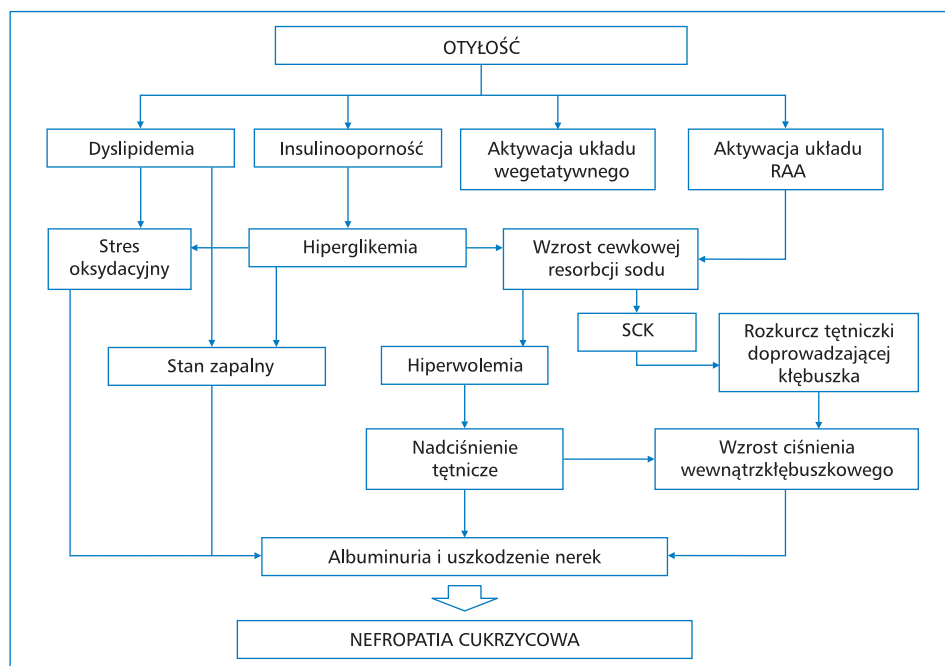
białkomoczu jest dążenie do normoglikemii, ścisła kontrola ciśnienia tętniczego czy też stosowanie leków blokujących aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA).

W rozwoju nefropatii związanej z otyłością obserwuje się podobną sekwencję zdarzeń, której końcowym efektem może być rozwój wtórnego ogniskowego stwardnienia kłębuszków nerkowych (*ob-FSGS, obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis*). Sam mechanizm, prowadzący do pogorszenia czynności nerek u osób otyłych, nie jest w pełni zrozumiały, jednak wykazano, że redukcja masy ciała indukuje znaczące obniżenie białkomoczu. Ponadto skuteczne leczenie nadwagi i otyłości powoduje wraz z redukcją białkomoczu istotną poprawę czynności nerek [7, 8].

Wpływ otyłości, zespołu metabolicznego oraz cukrzycy na funkcję kłębuszka nerkowego oraz albuminurię

Zarówno w badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród osób z otyłością, jak i w badaniach eksperymentalnych (otyłe psy poddane diecie wysokotłuszczowej przez okres zaledwie 5–6 tygodni) wykazano, że jednym z najwcześniej obserwowanych zaburzeń jest wzrost GFR [9, 10]. Prawdopodobną przyczyną zwiększonej GFR jest zwiększenie wchłaniania zwrotnego sodu w odcinku proksymalnym cewki nerkowej oraz w pętli Henlego, co z kolei poprzez mechanizm sprzężenia cewkowo-kłębuszkowego prowadzi do rozkurczu tętniczki doprowadzającej kłębuszka nerkowego, wzrostu ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego i zwiększonego GFR [11]. Początkowy wzrost GFR jest korzystny, ponieważ jest mechanizmem wyrównawczym, pozwalającym przywrócić równowagę sodową, jednak w dłuższej perspektywie przyczynia się do uszkodzenia nerek, zwłaszcza w połączeniu z podwyższonym ciśnieniem tętniczym.

Zaburzenia autoregulacji napięcia naczyń kłębuszka nerkowego z towarzyszącym wzrostem GFR oraz ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego występują również w początkowym okresie rozwoju cukrzycy i wiążą się z wysokim ryzykiem rozwoju nefropatii cukrzycowej [12]. Hiperglikemia przyczynia się do rozwoju hiperfiltracji kłębuszkowej poprzez mechanizmy podobne do tych, które występują w otyłości. Zmniejszona ekspozycja płamki gęstej na sól, będąca wynikiem wzrostu reabsorpcji glukozy i sodu w kanaliku bliższym zmniejsza napięcie tętniczek doprowadzających kłębuszka, prowadząc do wzrostu ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego. Ponadto w odpowiedzi na hiperglikemię dochodzi do pojawienia się w krążeniu (jak również tworzonych lokalnie) czynników wazoaktywnych, m.in.



Rycina 1. Wybrane elementy patofizjologii progresji nefropatii cukrzycowej u osób otyłych. RAA — renina–angiotensyna–aldosteron; SCK — sprężenie cewkowo-kłębuszkowe

angiotensyny II prowadzącej do obkurczenia tętniczek kłębuszka nerkowego z przewagą działania na naczynie odprowadzające, co może dodatkowo wpływać na rozwój hiperfiltracji kłębuszkowej u osób z cukrzycą.

W przypadku zespołu metabolicznego, który z definicji wiąże się z obecnością kilku czynników metabolicznych i nadciśnienia tętniczego, często trudno oddzielić skutki oddziaływania każdego elementu na zaburzenia hemodynamiki kłębuszków nerkowych i postęp uszkodzenia nerek. Niemniej badania eksperymentalne pozwalają na wysunięcie pewnych wniosków. Na przykład pozbawienie myszy genu dla receptora melanokortyny-4 prowadzi do otyłości, hiperinsulinemii i hiperleptynemii, przy prawidłowym ciśnieniu tętniczym [13]. U zwierząt tych stwierdza się umiarkowanie zwiększoną filtrację kłębuszkową oraz niewielki białkomocz, które jednak wzrastają w wyniku indukcji nadciśnienia tętniczego poprzez leczenie estrem metylowym N(G)-nitro-L-argininy. Dane te sugerują, że zła kontrola ciśnienia tętniczego dodatkowo wpływa na hiperfiltrację kłębuszkową i albuminurię.

Nie jest jednak jasne, w jaki sposób te same czynniki przyczyniają się do obniżenia GFR, który występuje w dalszych stadiach nefropatii cukrzycowej. W kilku badaniach eksperymentalnych mających ocenić wpływ cukrzycy na uszkodzenie nerek nie obserwowano postępu choroby pomimo utrzymywania się u zwierząt ciągłego stanu hiperfiltracji kłębuszkowej. Wydaje się, że to obecność stanu zapalnego i stresu oksyda-

cyjnego u osób otyłych, z zespołem metabolicznym i cukrzycą, może prowadzić do uszkodzenia nerek, postępującej utraty nefronów i redukcji GFR. Ponadto kolejny element zespołu metabolicznego — hiperlipidemia — wiąże się ze zmniejszeniem GFR w nefropatii cukrzycowej, zwłaszcza w późniejszych stadiach choroby. Liczne badania kliniczne wskazują na znaczenie kontroli lipidów w utrzymaniu wielkości GFR u chorych z nefropatią cukrzycową [14].

Tradycyjnie uważa się, że rozwój albuminurii w nefropatii cukrzycowej wiąże się z uszkodzeniem błony filtracyjnej kłębuszka nerkowego w wyniku wzrostu ciśnienia tętniczego przekazywanego do kłębuszków, jak również z wpływem hiperglikemii i związanej z nią indukcji stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego [15]. Dodatkowo należy podkreślić, że w cukrzycy dochodzi do upośledzenia reabsorpcji albuminy w cewkach proksymalnych, która wcześniej filtruje się przez barierę kłębuszkową [16].

Na rycinie 1 przedstawiono wybrane elementy patofizjologii progresji nefropatii cukrzycowej u osób otyłych [17].

Zmiany strukturalne zachodzące w nerkach u osób z cukrzycą i otyłością

Istnieje wiele podobieństw w obrazie histologicznym kłębuszków u osób z cukrzycą i otyłością, a wczesne zmiany strukturalne w nerkach wiążą się z hiperfiltracją i albuminurią. Kłębuszki pacjentów

z cukrzycą mają powiększoną wielkość (tzw. hipertrofia kłębuszka), poszerzoną błonę podstawną, charakteryzują się rozlaną bądź ogniskową ekspansją mezangium i podocytopenią, co prowadzi do powstania zmian o typie stwardnienia kłębuszków nerkowych (guzki Kimmelstiela-Wilsona). Podobnie, związane z otyłością uszkodzenie nerek charakteryzuje się powiększeniem kłębuszków nerkowych (tzw. glomerulomegalia), a także powstaniem zmian o charakterze włóknienia i szkliwienia zapoczątkowanych poprzez gromadzenie się białek macierzy pozakomórkowej i komórek piankowych prowadzących do zamknięcia światła włócniczek [18].

Zarówno u osób z nefropatią cukrzycową, jak i ob-FSGS niezwykle istotnym czynnikiem nasilenia białkomoczu oraz szybkiego obniżenia GFR jest charakter i stopień uszkodzenia podocytów. Zmiany te u osób z otyłością szczegółowo scharakteryzowali Chen i wsp. [19]. Za pomocą mikroskopii elektronowej u pacjentów z otyłością i glomerulopatią stwierdzono obecność procesu zlepiania się komórek podocytów, jak również zmniejszenie ich gęstości. Zmiany te korelowały ze stopniem nasilenia białkomoczu i okazały się podobne do obserwowanych w nefropatii cukrzycowej, w przypadku której również skorelowane są ze stopniem białkomoczu i zaburzeń czynności nerek. W trakcie rozwoju nefropatii cukrzycowej można zaobserwować podocytopatię polegającą na ultrastrukturalnej zmianie komórek, aż do ich utraty. Utrata podocyta zachodząca poprzez apoptozę lub jego oderwanie okazała się najsilniejszym czynnikiem ryzyka progresji choroby [20]. Znacząca utrata podocytów w pierwszych stadiach nefropatii cukrzycowej może tłumaczyć wystąpienie albuminurii. Obecność podocytów w moczu wykryto u 53% japońskich pacjentów z cukrzycą typu 2 i z mikroalbuminurią oraz u 80% chorych z makroalbuminurią [21]. Apoptoza podocytów indukowana jest przez wiele mechanizmów, w tym poprzez powstawanie późnych produktów końcowych glikozylacji (AGEs, *advanced glycation end-products*) oraz wytwarzanie reaktywnych form tlenu (ROS, *reactive oxygen species*). Glukoza może również wpływać na przeżycie podocyta poprzez indukcję układu renina-angiotensyna — wzrost stężenia angiotensyny II wpływa na zwiększenie aktywności proapoptotycznego transformującego czynnika wzrostu (TGF β , *transforming growth factor beta*). Ponadto angiotensyna II zwiększa produkcję ROS przez aktywację oksydazy NADPH (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*). Uszkodzenie podocyta zachodzi nie tylko w obecności wysokiego stężenia glukozy, ale również w wyniku insulinooporności, podobnie jak w ob-FSGS.

Cukrzycę typu 2 i otyłość łączy rozwój stanu zapalnego. Naciekające w kłębuszku nerkowym makrofagi

stają się źródłem prozapalnych cytokin, w tym czynnika martwicy nowotworu α i β (TNF- α , TNF- β , *tumor necrosis factor*), interleukin 1 i 6, płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*) i białka chemotaktycznego dla monocytów (MCP-1, *monocyte chemoattractant protein-1*). Cytokiny te pobudzają komórki kłębuszków nerkowych do wytwarzania zwiększonych ilości kolagenu typu IV i lamininy, co przyczynia się do dalszego zwiększania macierzy pozakomórkowej. Ponadto zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej powoduje uwolnienie adipokin do krążenia, które z kolei mogą wywoływać uszkodzenie nerek poprzez produkcję ROS. Reaktywne formy tlenu indukują proces apoptozy, mitogenezy oraz procesy zapalne w nerkach, sprzyjają uszkodzeniu naczyń i niekontrolowanej proliferacji komórek. Walka z otyłością może przynieść korzyści w postaci ograniczenia niekorzystnego działania ROS. W badaniu Roberts i wsp. przedstawiono korzystne efekty niskotłuszczowej oraz bogatoresztkowej diety w połączeniu z zaplanowanym treningiem [22]. Wykazano, że ubytek masy ciała o około 3,7% łączył się z poprawą kontroli ciśnienia tętniczego (obniżenie ciśnienia skurczowego o 13,6% i rozkurczowego o 9,8%) i zmniejszeniem stresu oksydacyjnego mierzonego poprzez wydalanie izoprostanów z moczem.

Przetrwiała hiperglikemia aktywuje również szlaki hormonalne, w tym układy RAA i endoteliny. Te z kolei wpływają na aktywność kinazy białkowej C (PKC, *protein kinase C*) i kinazy MAP (MAPK, *mitogen-activated protein kinases*) oraz czynników transkrypcyjnych, takich jak czynnik jądrowy kB (NF-kB, *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*).

Czynnik jądrowy kB doprowadza w dalszej kolejności do zmian w ekspresji genów dla czynników wzrostu oraz cytokin, takich jak TGF- β . Jak wspomniano wcześniej, TGF- β odgrywa kluczową rolę w apoptozie podocytów, proliferacji komórek i syntezie macierzy zewnątrzkomórkowej.

U osób otyłych oraz osób z cukrzycą często obserwuje się zaburzenia lipidowe. Odkładanie się złogów lipidów w mezangium kłębuszka nerkowego (tzw. koncepcja lipotoksyczności) powoduje uszkodzenie nerek i wiąże się ze wzrostem aktywności białek SREBP 1 i 2 (*sterol-regulatory element binding protein*). Białka te wpływają na apoptozę podocytów, syntezę cytokin i proliferację komórek mezangium [23].

Opisane powyżej zmiany strukturalne potwierdzają badania Shevalye i wsp. [24]. Stosując przez okres 16 tygodni u myszy dietę wysokoenergetyczną oraz wysokotłuszczową, stworzyli oni model stanu przedcukrzycowego oraz otyłości związanej z nadmierną podażą kalorii. Autorzy badali wpływ diety na wczesne zmiany funkcjonalne, strukturalne i biochemiczne zachodzące

w nerkach zwierząt chorych w porównaniu z grupą kontrolną. Wykazano, że u zwierząt poddanych diecie wysokoenergetycznej i wysokotłuszczowej obserwuje się wzrost diurezy dobowej o 168% z towarzyszącym wzrostem albuminurii o 178%. Ponadto zwierzęta te charakteryzowały się zaburzoną tolerancją glukozy i hiperinsulenemią. W grupie badanej obserwowano 20-procentowy wzrost objętości kłębuszka nerkowego, 8-procentową redukcję ilości podocytów w porównaniu z grupą kontrolną oraz 18-procentowy wzrost ilości depozytów kolagenu.

Rola diety niskokalorycznej oraz wysiłku fizycznego w kompleksowym działaniu nefroprotektynym u osób z cukrzycą i otyłością

W wymiarze populacyjnym propagowanie prozdrowotnego stylu życia, zapobiegającego występowaniu nadwagi i otyłości sprzyja nie tylko ograniczeniu rozwoju epidemii cukrzycy typu 2, ale odgrywa także istotną rolę nefroprotektyną. Ponadto wykazano, że otyłość może być jedną z przyczyn mniejszej skuteczności inhibitorów konwertazy angiotensyny w redukcji białkomoczu u pacjentów z nefropatią cukrzycową. Badania przeprowadzone w Norwegii w ponad 60-tysięcznej populacji ogólnej wykazały wyraźny związek między nasileniem otyłości a występowaniem przewlekłej choroby nerek, definiowanej jako obniżenie eGFR (wg MDRD) poniżej 45 ml/min/1,73 m² [ryzyko względne 1,77 przy wskaźniku masy ciała (BMI, *body mass index*) > 30 kg/m²]. Zmniejszenie masy ciała u osób otyłych może powodować zmniejszenie białkomoczu. Zastosowanie diety niskokalorycznej przez rok przyniosło redukcję masy ciała o 12% i białkomoczu o ponad 80%. Nawet umiarkowana redukcja masy ciała o około 4%, uzyskana dzięki niskokalorycznej i normobiałkowej diecie, u osób z nefropatią o różnej etiologii, w tym cukrzycowej, powodowała zmniejszenie białkomoczu o ponad 30% przy stabilnej filtracji kłębuszkowej. W grupie kontrolnej bez zmiany nawyków żywieniowych i z dalszym zwiększaniem masy ciała obserwowano wzrost białkomoczu i obniżenie filtracji kłębuszkowej [25]. Redukcja masy ciała u chorych z otyłością i cukrzycą wiąże się także ze znaczną poprawą wyrównania zaburzeń gospodarki węglowodanowej. W badaniu Friedman i wsp. przeprowadzonym u osób otyłych z zaawansowaną nefropatią cukrzycową (eGFR < 40 ml/min/1,73 m², wydalanie albuminy z moczem > 30 mg/d., prowadzona terapia inhibitorami układu RAA) wykazano, że zastosowanie dodatkowo 12-tygodniowej diety niskokalorycznej z odpowiednio dobranym programem ćwiczeń fizycznych spowodowało nie tylko 12-procentową

redukcję masy ciała i 36-procentową redukcję albuminurii, ale także istotną statystycznie poprawę w zakresie gospodarki węglowodanowej — obniżenie glikemii na czczo (166 vs. 131 mg/dl), spoczynkowej insulinemii (26,9 vs. 10,4 uU/ml) oraz insulinooporności (9,6 vs. 4,2) [26].

W badaniu Saiki i wsp. [8] wykazano, że zastosowanie przez 4 tygodnie u 22 otyłych pacjentów z nefropatią cukrzycową diety niskokalorycznej i normobiałkowej powodowało istotne statystycznie obniżenie masy ciała (o 6,2 ± 3 kg), znaczną redukcję trzewnej i podskórnej tkanki tłuszczowej oraz zmniejszenie stężenia kreatyniny w surowicy i białkomoczu (o 1,8 ± 1,7 g/d.). Obserwowano także tendencję do wzrostu klirensu kreatyniny, ale zmiana ta nie była istotna statystycznie. Ponadto badanie to wykazało korelację obniżenia stężenia kreatyniny w surowicy i białkomoczu ze zmianą w zakresie redukcji masy ciała i ilości trzewnej tkanki tłuszczowej.

Podobne wnioski dotyczące możliwości hamowania nefropatii u chorych z cukrzycą poprzez zastosowanie diety niskokalorycznej sformułowali Solerte i wsp. — 12-miesięczny okres leczenia dietą wiązał się z redukcją masy ciała (spadek BMI z 33 ± 1,6 do 26 ± 1,8 kg/m²), z jednoczesnym wyraźnym spadkiem białkomoczu (od 1280 ± 511 do 623 ± 307 mg/dobę), poprawą GFR (z 66 ± 13 do 81 ± 11 ml/min/1,73 m²) oraz klirensu kreatyniny (z 79 ± 14 do 91 ± 13 ml/min) [27].

O ile rola wysiłku fizycznego jako elementu koniecznego w skutecznej redukcji masy ciała jest bezdyskusyjna, o tyle istnieją sprzeczne dane dotyczące jego izolowanego, nefroprotektynego działania. Tylko w jednym badaniu oceniano wpływ aktywności fizycznej na zmianę parametrów nerkowych [28]. Trzydziestu otyłych mężczyzn (BMI 30,8 ± 3 kg/m²), chorych na cukrzycę typu 2 poddano programowi ćwiczeń aerobowych przez okres 6 miesięcy — stwierdzoną na początku badania obecność albuminurii u 6 chorych (20%) obserwowano jedynie u 3 chorych (10%) po 3 miesiącach badania i tylko u 1 (3,33%) na koniec okresu badania. Brak innych badań podejmujących ten problem wynika z istnienia wątpliwości dotyczących bezpieczeństwa wysiłku fizycznego w przypadku określonych nefropatii, zwłaszcza przebiegających z białkomoczem. Wiadomo bowiem, że wysiłek fizyczny, zwłaszcza u ludzi młodych, może skutkować pojawieniem się białka w moczu. Oceniając natomiast problem od strony takich czynników ryzyka, jak nadciśnienie tętnicze czy hiperlipidemia, które współwystępują u osób z otyłością i cukrzycą typu 2, wiadomo, że umiarkowany wysiłek fizyczny powoduje osłabienie ich działania. Ponadto należy pamiętać, że wszelkie działania o charakterze kardioprotekcyjnym będą miały także potencjał nefroprotektynny (i od-

wrotnie), wpływając na obniżenie globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Postępowanie farmakologiczne w zakresie leczenia cukrzycy u osób z nefropatią i z towarzyszącą otyłością

Leczenie otyłości u chorych z cukrzycą powinno rozpoczynać się przede wszystkim od odpowiedniej interwencji dietetycznej oraz odpowiednio dobranego stopnia wysiłku fizycznego. Jednak wielu chorych nie chce zaakceptować przedstawianych zaleceń, nie stosuje ich ściśle, a brak szybkiego i stałego efektu redukcji masy ciała zniechęca do dalszej współpracy. W związku z tym, stosując kompleksowe leczenie cukrzycy, należy zwrócić uwagę na potencjalne korzyści z odpowiedniego leczenia farmakologicznego, biorąc pod uwagę nie tylko efekt w postaci redukcji masy ciała, ale także działanie nefroprotekcyjne.

Obecnie jedynym zarejestrowanym lekiem do leczenia otyłości jest orlistat, którego działanie poprzez hamowanie lipaz w przewodzie pokarmowym skutkuje zmniejszeniem wchłaniania tłuszczów i w ten sposób zmniejszeniem ilości dostarczanych do organizmu kalorii.

W badaniu Tong i wsp. oceniano wpływ leku na redukcję masy ciała bez jednoczesnego stosowania diety niskokalorycznej [29]. Trzydziestu trzech otyłych pacjentów z cukrzycą i 27 otyłych chorych bez cukrzycy otrzymywało orlistat w dawce 120 mg 3 razy w ciągu doby przez 6 miesięcy. Pomimo tego, iż w obu grupach wykazano korzystne działanie leku, to u pacjentów bez cukrzycy, w porównaniu z osobami z cukrzycą, redukcja masy ciała (4,8% vs. 3,1%) oraz obwodu talii (5,1% vs. 3,6%) była większa, podobnie jak redukcja białkomoczu dobowego (21,1% vs. 18,2%). Niestety, należy podkreślić, że istnieje wiele doniesień, zwłaszcza opisów przypadków, wskazujących na możliwość zaostrenia przebiegu nefropatii u chorych z upośledzoną filtracją kłębuszkową, szczególnie z niską wolemią. Wiąże się to z nadmiernym wydalaniem szczawianów z moczem, ryzykiem rozwoju nefropatii szczawianowej i ostrego uszkodzenia nerek [30].

W codziennej praktyce lekarskiej, dobierając odpowiednie leczenie farmakologiczne u osób z cukrzycą, powinno się zwrócić uwagę na właściwy dobór leków z uwzględnieniem ich wpływu na masę ciała i możliwość zastosowania w poszczególnych stadiach przewlekłej choroby nerek. W tabeli 1 przedstawiono kategoryzację leków w zależności od ich wpływu na zmianę masy ciała.

Szczególne znaczenie w leczeniu cukrzycy typu 2 skojarzonej z otyłością mają metformina oraz analogii glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1, *glucagon-*

Tabela 1. Podział leków przeciwcukrzycowych w zależności od ich potencjalnego wpływu na zmianę masy ciała

Redukcja masy ciała	Brak wpływu na masę ciała	Przyrost masy ciała
Metformina	Inhibitory dipeptydylo-peptydazy 4 (DPP-4)	Insulina
Eksenatyd	Akarboza	Pochodne sulfonilomocznika
Liraglutyd	Miglitol	Glinidy Tiazolidinediony

-like peptide 1). W dalszej części pracy zwrócono uwagę także na ich potencjalne działanie nefroprotekcyjne.

Metformina niezależnie od insuliny prowadzi do obniżenia stężenia glukozy we krwi, głównie poprzez hamowanie glukoneogenezy w wątrobie. Jest lekiem pierwszego rzutu u osób z cukrzycą typu 2, a bogate doświadczenia kliniczne zostały uzupełnione korzystnymi wynikami badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), w którym wykazano, że metformina zmniejsza częstość występowania powikłań makroangiopatii (zawał serca, dławica piersiowa, nagły zgon, udar mózgu i choroby naczyń obwodowych) u otyłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Korzyści te były niezależne od kontroli glikemii i innych tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [31].

W przeciwieństwie do innych doustnych leków przeciwcukrzycowych i insuliny stosowanie metforminy nie jest związane z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii oraz nie powoduje przyrostu masy ciała [32].

Pacjenci z nefropatią cukrzycową to chorzy o szczególnie wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym — mimo to stosowanie metforminy zostaje u nich często ograniczone z obawy przed ryzykiem kwasicy mleczanowej. Warto się zastanowić, czy rzeczywiście ryzyko jej podawania przeważa nad potencjalnymi korzyściami, w tym także nefroprotekcyjnymi.

Metformina jest lekiem o szerokim spektrum wskazań terapeutycznych, zwłaszcza u osób otyłych z zaburzoną gospodarką węglowodanową — poprawia nieprawidłowy metabolizm glukozy (zapobieganie i leczenie cukrzycy), pomaga w redukcji masy ciała, wpływa na mechanizmy patofizjologiczne zespołu metabolicznego (zmniejszenie insulinooporności i dysfunkcji śródbłonna), wpływa korzystnie na gospodarkę lipidową. Początkowo metforminę uznawano za najbezpieczniejszy lek także u chorych z przewlekłą chorobą nerek, ale jej zastosowanie zostało ograniczone w tej grupie pacjentów ze względu na postrzegane

ryzyko kwasicy mleczanowej. Znanymi czynnikami ryzyka kwasicy mleczanowej są: ostre uszkodzenie nerek, niedotlenienie, posocznica, nadużywanie alkoholu, niewydolność wątroby, zawał serca i wstrząs. Jednocześnie jest prawdopodobne, że właśnie zastosowanie metforminy wydaje się korzystne u wielu chorych z przewlekłą chorobą nerek. Oddziaływanie na hamowanie nasilenia zespołu metabolicznego ma zasadnicze znaczenie w zapobieganiu powikłaniom sercowo-naczyniowym, które często mają decydujący wpływ na zaostrzenie nefropatii cukrzycowej. Liczne doniesienia w piśmiennictwie dotyczące ciężkiej kwasicy mleczanowej u chorych bez niewydolności nerek rodzą pytanie o ograniczenie stosowania tego leku w tej grupie pacjentów. W jednym z ostatnio przeprowadzonych badań analizowano stężenie metforminy w surowicy krwi u 137 pacjentów z cukrzycą typu 2 [33]. Analizowano ponadto stężenie cystatyny C, kreatyniny — wszystkie parametry określano przed rozpoczęciem stosowania metforminy, a następnie po 2, 4 i 8 tygodniach leczenia. Spośród 137 pacjentów u 9 chorych z eGFR < 30 ml/min/1,73 m² stwierdzano stężenie metforminy w surowicy wynoszące średnio 8,88 umol/l (5,99–18,60), 21 pacjentów miało eGFR w granicach 30–60 ml/min/1,73 m² i średnie stężenie metforminy 7,71 umol/l (0,12–15,15), a u 107 chorych z eGFR > 60 ml/min/1,73 m² średnie stężenie metforminy wyniosło 4,5 umol/l (0,1–20,7). Wyniki wielu doświadczeń klinicznych doprowadziły do stworzenia zaleceń, w których dopuszcza się stosowanie metforminy przy eGFR > 30 ml/min/1,73 m². W cytowanym badaniu stężenie metforminy w surowicy wyniosło średnio 10 umol/l, bardzo rzadko przekraczając 20 umol/l, które nadal wydaje się poziomem bezpiecznym. W dostępnej literaturze opisującej przypadki przedawkowania metforminy i jego związku ze śmiertelnością, stopniem nasilenia kwasicy (pH) i stężeniem mleczanu w surowicy wykazano, że u osób, które przeżyły zatrucie, średnie szczytowe stężenie metforminy wyniosło 254 umol/l, a u chorych, którzy zmarli — 312 umol/l.

Należy jeszcze raz podkreślić, że istnieje związek pomiędzy zespołem metabolicznym i progresją przewlekłej choroby nerek u osób z nefropatią cukrzycową. Otyłość brzuszna i insulinooporność to dwie niezwykle ważne cechy zespołu metabolicznego, które mogą odpowiadać za uszkodzenie nerek. Uwolnienie adipocytokin prowadzi do dysfunkcji śródbłonna naczyniowego, aktywacja układu RAA wpływa na wzrost stresu oksydacyjnego i zaburzenie procesu fibrylizacji. Mechanizmy te przyczyniają się do hiperfiltracji kłębuszkowej, wzrostu białkomoczu, ogniskowego i segmentalnego szkliwienia kłębuszków i ostatecznie prowadzą do schyłkowej niewydolności nerek. Ponadto hiperinsulinemia sprzyja

zwiększonej resorpcji cewkowej sodu i kwasu moczowego, co prowadzi do nadciśnienia.

W ostatnich latach ukazało się kilka eksperymentalnych badań ukazujących potencjalnie korzystny wpływ metforminy na funkcję nerek. Lek ten może redukować proces apoptozy indukowanej przez stres oksydacyjny w komórkach śródbłonna i zapobiegać dysfunkcji naczyń. W szczurzym modelu toksycznego uszkodzenia nerek oceniano poziom stresu oksydacyjnego w 3. i 6. dniu po podaniu gentamycyny [34]. Podaż metforminy istotnie statystycznie zmniejszała wzrost ilości ROS. Towarzystwo temu zmniejszenie peroksydacji lipidów i wzrost ilości antyoksydantów. Wiadomo, że hiperglikemia zwiększa produkcję ROS, natomiast oksydaza NADPH wpływa na produkcję anionu nadtlenkowego, który jest głównym źródłem ROS w podocytach kłębuszka nerkowego — ich produkcja przyczynia się do rozwoju nefropatii cukrzycowej. Efekt ten badano w hodowlach podocytów przeprowadzanych na podłożach normo- (NG) i wysokoglukozowych (WG). Metformina znacznie zmniejszała produkcję ROS — o 45% w przypadku podłoża NG i 60% w WG. Ponadto redukowała aktywność oksydazy NAD(P)H o odpowiednio 36% i 86% [35].

Podsumowując, należy podkreślić potencjalną rolę metforminy w hamowaniu progresji nefropatii cukrzycowej, jednak wciąż brakuje dużych, długoterminowych badań klinicznych oceniających jej skuteczność i bezpieczeństwo w przewlekłej chorobie nerek. Propozycje dotyczące dawkowania metforminy w zależności od eGFR przedstawiono w tabeli 2.

Inną grupą leków mogącą mieć zastosowanie w leczeniu cukrzycy typu 2 zwłaszcza u osób otyłych i o postulowanych efektach nefroprotektoryjnych są analogi GLP-1. Nie zaleca się jednak ich stosowania u chorych z eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Analiza wyników 6 randomizowanych badań klinicznych (łącznie 1366 pacjentów) oceniających skuteczność leczenia eksenatydem nie wykazała zwiększonego ryzyka uszkodzenia nerek. Niestety, wspólnym kryterium wykluczenia chorego przy włączaniu do badania była upośledzona funkcja nerek (stężenie kreatyniny > 1,6 mg/dl u mężczyzn i 1,4 mg/dl u kobiet). Częstość progresji choroby nerek w grupach otrzymujących badany lek nie różniła się w stosunku do grupy otrzymującej placebo i była bardzo mała (około 1%). Ponadto w żadnym badaniu nie poddano analizie przyczyny zaostrzenia przewlekłej choroby nerek, która mogła wynikać z hipowolemii, nefrotoksycznego działania innych leków czy w końcu z działania eksenatydu *per se*. U osób z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek ryzyko ostrego uszkodzenia nerek może być większe w wyniku zmniejszenia objętości krwi z powodu nudności,

Tabela 2. Propozycje dotyczące dawkowania metforminy w zależności od szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) [41]

eGFR [ml/min/1,73 m ²]	Postępowanie
≥ 60	Bez przeciwwskazań do metforminy Należy kontrolować czynność nerek raz w roku
45–59	Można kontynuować stosowanie metforminy Należy kontrolować czynność nerek co 3–6 miesięcy
30–44	Zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu metforminy Zmniejszyć dawkę przyjmowanego dotychczas leku o 50% Monitorować czynność nerek co 3 miesiące Nie rozpoczynać leczenia u nowych chorych
< 30	Bezwzględnie przeciwwskazane stosowanie metforminy

wymiotów, biegunki lub też zwiększonej natriurezy, którą wywołuje eksenatyd [36].

W kilku badaniach eksperymentalnych wykazano korzystny wpływ analogów GLP-1 na hamowanie ekspresji transformującego czynnika wzrostu $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$, *transforming growth factor beta 1*), który jest głównym mediatorem w patogenezie zwłóknienia śródmiąższowego i uszkodzenia kłębuszków nerkowych [37]. Podawanie eksendyny-4 redukuje włóknienie śródmiąższowe nerek, co obserwowano na zwierzęcym modelu nefropatii cukrzycowej. Jej zastosowanie w hodowli ludzkich komórek mezangialnych zmniejszało ekspresję mRNA dla białka TGF- $\beta 1$, a efekt ten zależał głównie od aktywacji cykazy adenylanowej. W mysim modelu cukrzycy podawanie eksendyny-4 w porównaniu z grupą kontrolną wiązało się ze zmniejszeniem wydalania albuminy z moczem, a efekt ten był proporcjonalny do zwiększanej dawki leku [38]. Analiza histologiczna wykazała, że terapia eksendyną-4 powodowała znaczne zmniejszenie przerostu kłębuszków nerkowych, ekspansji komórek mezangium, ekspresji TGF- $\beta 1$ i kolagenu typu IV oraz hamowała gromadzenie lipidów w kłębuszkach nerkowych. Ponadto istnieją inne możliwe mechanizmy działania agonistów GLP-1 poprawiające przebieg nefropatii cukrzycowej. W badaniach *in vitro* eksendyna-4 poprawiała funkcję śródbłonna naczyń i przywracała przepływ krwi przez nerki (obserwacja przeprowadzona na tętnicach szczurów z nadciśnieniem tętniczym), powodowała zwiększoną

produkcję tlenu azotu przez komórki śródbłonna naczyń aorty [39].

Wpływ eksenatydu na przebieg nefropatii analizowano także u 31 pacjentów z cukrzycą typu 2 i albuminurią, u których przez 16 tygodni podawano lek badany (n = 13) lub glimepiryd (n = 18). W grupie z eksenatydem obserwowano zmniejszenie BMI o blisko 6%, przy braku efektu w grupie z glimepirydem. W obu grupach badanych uzyskano podobne zmniejszenie glikemii na czczo i HbA_{1c}, jednak tylko w grupie z eksenatydem wystąpiła istotna statystycznie redukcja dobowego wydalania z moczem albuminy, TGF- $\beta 1$ (p < 0,01) oraz kolagenu typu IV (p < 0,005) [40].

Podsumowując, wydaje się, że analogii receptora GLP-1 mogą wpływać korzystnie na przebieg nefropatii cukrzycowej, co daje nadzieję na skuteczniejszą terapię otyłych chorych z cukrzycą typu 2. Należy jednak zauważyć, że większość dowodów oparta jest na badaniach na zwierzętach, w związku z tym ekstrapolacja wyników i wniosków do fizjologii człowieka powinna budzić ostrożność i wymaga dalszych badań.

Leczenie operacyjne otyłości u chorych z cukrzycą typu 2 i jego wpływ na przebieg nefropatii

Chirurgiczne zmniejszenie masy ciała może prowadzić do poprawy filtracji kłębuszkowej oraz redukcji białkomoczu. Niestety, wciąż brak jest dużych badań klinicznych oceniających wpływ leczenia chirurgicznego na hamowanie progresji nefropatii cukrzycowej, które uwzględniałyby także ryzyko związane z przeprowadzonym leczeniem. Iaconelli i wsp. analizowali wpływ zabiegu operacyjnego na zmianę albuminurii w trakcie 10-letniej obserwacji [42]. Wykazano ustąpienie albuminurii u wszystkich 7 chorych, u których stwierdzano białkomocz przed operacją. Navarro-Diaz i wsp. analizowali funkcję nerek przed oraz 12 i 24 miesiące po zabiegu operacyjnym przeprowadzonym u chorych z otyłością patologiczną [43]. Autorzy stwierdzili, że zmniejszenie białkomoczu utrzymywało się także w 24. miesiącu obserwacji, pomimo faktu, że pacjenci mieli nadal nadwagę lub otyłość. Ponadto redukcja wielkości albuminurii nie wynikała ze zmian w filtracji kłębuszkowej. Także w badaniu Heneghan i wsp. wykazano, że pooperacyjne wydalanie albumin z moczem było odwrotnie proporcjonalne do stopnia utraty masy ciała [44]. Co ciekawe, nie wykazano związku między stopniem albuminurii a parametrami wyrównania glikemii po zabiegu operacyjnym. Obserwacje te sugerują potencjalny inny mechanizm poprawy przebiegu nefropatii cukrzycowej. Sugeruje się, że znaczna utrata masy ciała powoduje zmniejszenie ciśnienia w jamie brzusznej, co prowadzi do obniżenia średniego ciś-

nienia tętniczego, ośrodkowego ciśnienia żylnego, ciśnienia żylnego i kompresji nerek. Korzystne zmiany ciśnienia w naczyniach żylnych nerek, które pojawiają się po zabiegu odchudzania, prowadzą do poprawy perfuzji nerek i w konsekwencji redukcji aktywności układu RAA [45].

Chirurgię bariatryczną powinno się rozważać jedynie u osób z cukrzycą i skrajną otyłością, z uwzględnieniem innych czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Interwencje chirurgiczne często mogą spowodować rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych i hiperoksalurię, ze zwiększonym ryzykiem powstawania kamieni nerkowych, a nawet ostrej nefropatii szczawianowej [46, 47]. Rabdomioliza i kamica nerkowa są głównymi czynnikami ryzyka rozwoju ostrego uszkodzenia nerek, a nefropatia szczawianowa może prowadzić do przewlekłej choroby nerek.

Podsumowanie

Postępowanie nefroprotekcyjne u osób z cukrzycą typu 2 to wszelkie działania mające chronić nerki przed negatywnymi skutkami choroby. Należy je prowadzić na każdym etapie nefropatii cukrzycowej, tak aby ostatecznie zmniejszyć ryzyko progresji choroby i konieczności rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego. Otyłość współistniejąca u chorych z cukrzycą typu 2 nie tylko utrudnia skuteczną terapię farmakologiczną, ale jest istotnym czynnikiem progresji choroby. Zaniechanie czasochłonnego i niestety trudnego przekonywania chorych do zmiany stylu życia może prowadzić do niekorzystnych skutków zdrowotnych, niwecząc efekty działania leków. Odpowiednie postępowanie farmakologiczne oparte na indywidualizacji leczenia polegającej na analizie potencjalnych korzyści i zagrożeń związanych z włączeniem poszczególnych leków wydaje się konieczne w zahamowaniu progresji nefropatii cukrzycowej.

PIŚMIENNICTWO

1. de Zeeuw D., Ramjit D., Zhang Z. i wsp. Renal risk and renoprotection among ethnic groups with type 2 diabetic nephropathy: a post hoc analysis of RENAAL. *Kidney Int.* 2006; 69: 1675–1682.
2. Remuzzi G., Macia M., Ruggenenti P. Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes: the BENEDICT study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: S90–S97.
3. Ogden C.L., Carroll M.D., Curtin L.R., McDowell M.A., Tabak C.J., Flegal K.M. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *JAMA* 2006; 295: 1549–1555.
4. Thomson S.C., Vallon V., Blantz R.C. Kidney function in early diabetes: the tubular hypothesis of glomerular filtration. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2004; 286: F8–F15.
5. Hostetter T.H. Hyperfiltration and glomerulosclerosis. *Semin. Nephrol.* 2003; 23: 194–199.
6. Mogensen C.E. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N. Engl. J. Med.* 1984; 310: 356–360.
7. Navaneethan S.D., Yehnert H., Moustarah F., Schreiber M.J., Schauer P.R., Beddhu S. Weight loss interventions in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 1565–1574.
8. Saiki A., Nagayama D., Ohhira M. i wsp. Effect of weight loss using formula diet on renal function in obese patients with diabetic nephropathy. *Int. J. Obes. (Lond)* 2005; 29: 1115–1120.
9. Chagnac A., Weinstein T., Herman M., Hirsh J., Gafter U., Ori Y. The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 1480–1486.
10. Henegar J.R., Bigler S.A., Henegar L.K., Tyagi S.C., Hall J.E. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 1211–1217.
11. Hall J.E. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 2003; 41: 625–633.
12. Carmines P.K. The renal vascular response to diabetes. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2010; 19: 85–90.
13. do Carmo J.M., Tallam L.S., Roberts J.V. i wsp. Impact of obesity on renal structure and function in the presence and absence of hypertension: evidence from melanocortin-4 receptor-deficient mice. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2009; 297: R803–R812.
14. Fried L.F., Orchard T.J., Kasiske B.L. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int.* 2001; 59: 260–269.
15. Jauregui A., Mintz D.H., Mundel P., Fornoni A. Role of altered insulin signaling pathways in the pathogenesis of podocyte malfunction and microalbuminuria. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2009; 18: 539–545.
16. Comper W.D., Russo L.M. The glomerular filter: an imperfect barrier is required for perfect renal function. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2009; 18: 336–342.
17. Maric Ch., Hall J.E. Obesity, metabolic syndrome and diabetic nephropathy. *Contrib. Nephrol.* 2011; 170: 28–35.
18. Amann K., Benz K. Structural renal changes in obesity and diabetes. *Semin. Nephrol.* 2013; 33: 23–33.
19. Chen H.M., Liu Z.H., Zeng C.H., Li S.J., Wang Q.W., Li L.S. Podocyte lesions in patients with obesity-related glomerulopathy. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 48: 772–779.
20. Wolf G., Chen S., Ziyadeh F.N. From the periphery of the glomerular capillary wall toward the center of disease: podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2005; 54: 1626–1634.
21. Nakamura T., Ushiyama C., Suzuki S. i wsp. The urinary podocyte as a marker for the differential diagnosis of idiopathic focal glomerulosclerosis and minimal-change nephrotic syndrome. *Am. J. Nephrol.* 2000; 20: 175–179.
22. Roberts C.K., Vaziri N.D., Barnard R.J. Effect of diet and exercise intervention on blood pressure, oxidative stress and nitric oxide availability. *Circulation* 2002; 106: 2530–2532.
23. Griffin K.A., Kramer H., Bidani A.K. Adverse renal consequences of obesity. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2008; 294: F685–F696.
24. Shevalye H., Lupachyk S., Watcho P. i wsp. Prediabetic nephropathy as an early consequence of the high-calorie/high-fat diet: relation to oxidative stress. *Endocrinology* 2012; 53: 1152–1161.
25. Morales E., Valeto M.A., Loen M. i wsp. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41: 319–327.
26. Friedman A.N., Chambers M., Kamendulis L.M., Temmerman J. Short-term changes after weight reduction intervention in advanced diabetic nephropathy. *Clin. J. Am. Nephrol.* 2013; 8: 1892–1898.
27. Solerte S.B., Fioravanti M., Schifino N., Ferrari E. Effects of diet-therapy on urinary protein excretion albuminuria and renal haemodynamic function in obese diabetic patients with overt nephropathy. *Int. J. Obes.* 1989; 13: 203–211.
28. Lazarevic G., Antic S., Vlahovic P., Djordjevic V., Zvezdanovic L., Stefanovic V. Effects of aerobic exercise on microalbuminuria and enzymuria in type 2 diabetic patients. *Ren. Fail.* 2007; 29: 199–205.

29. Tong P.C., Lee Z.S., Sea M.M. The effect of orlistat-induced weight loss, without concomitant hypocaloric diet, on cardiovascular risk factors and insulin sensitivity in young obese Chinese subjects with or without type 2 diabetes. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 2428–2435.
30. Coutinho A.K., Glancey G.R. Orlistat, an under-recognised cause of progressive renal impairment. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28: iv172–iv174.
31. 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: 854–856.
32. Bolen S., Feldman L., Vassy J. i wsp. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 2007; 147: 386–399.
33. Frid A., Sterner G.N., Löndahl M. i wsp. Novel assay of metformin levels in patients with type 2 diabetes and varying levels of renal function: Clinical Recommendations. *Diabetes Care* 2010; 33: 1291–1293.
34. Morales A.I., Detaille D., Prieto M. i wsp. Metformin prevents experimental gentamicin-induced nephropathy by a mitochondria-dependent pathway. *Kidney Int.* 2010; 77: 861–869.
35. Piwkowska A., Rogacka D., Jankowski M., Dominiczak M.H., Stępiński J.K., Angielski S. Metformin induces suppression of NAD(P)H oxidase activity in podocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010; 393: 268–273.
36. Filippatos T.D., Elisaf M.S. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on renal function. *World J. Diabetes* 2013; 4: 190–201.
37. Li W., Cui M., Wei Y., Kong X., Tang L., Xu D. Inhibition of the expression of TGF- β 1 and CTGF in human mesangial cells by exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Cell. Physiol. Biochem.* 2012; 30: 749–757.
38. Park C.W., Kim H.W., Ko S.H. i wsp. Longterm treatment of glucagon-like peptide-1 analog exendin-4 ameliorates diabetic nephropathy through improving metabolic anomalies in db/db mice. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 1227–1238.
39. Liu L., Liu J., Wong W.T. i wsp. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin protects endothelial function in hypertension through a glucagonlike peptide 1-dependent mechanism. *Hypertension* 2012; 60: 833–841.
40. Zhang H., Zhang X., Hu C., Lu W. Exenatide reduces urinary transforming growth factor- β 1 and type IV collagen excretion in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Blood Press. Res.* 2012; 35: 483–488.
41. Lipska K.J., Bailey C.J., Inzucchi S.E. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011; 34: 1431–1437.
42. Iaconelli A., Panunzi S., De Gaetano A. i wsp. Effects of biliopancreatic diversion on diabetic complications: a 10-year follow-up. *Diabetes Care* 2011; 34: 561–567.
43. Navarro-Diaz M., Serra A., Romero R. i wsp. Effect of drastic weight loss after bariatric surgery on renal parameters in extremely obese patients: long-term follow-up. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: S213–S217.
44. Henhgam H.M., Cetin D., Navaneethan S.D., Orzech N., Brethauer S.A., Schauer P.R. Effects of bariatric surgery on diabetic nephropathy after 5 years of follow-up. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2013; 9: 7–14.
45. Sugerma H.J. Increased intra-abdominal pressure in obesity. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1998; 22: 1138.
46. de Oliveira L.D., Diniz M.T., de Fatima H.S. i wsp. Rhabdomyolysis after bariatric surgery by Roux-en-Y gastric bypass: a prospective study. *Obes. Surg.* 2009; 19: 1102–1107.
47. Nelson W.K., Houghton S.G., Milliner D.S., Lieske J.C., Sarr M.G. Enteric hyperoxaluria, nephrolithiasis and oxalate nephropathy: potentially serious and unappreciated complications of Roux-en-Y gastric bypass. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2005; 1: 481–485.