

Zespół metaboliczny, cukrzyca typu 2, dializa otrzewnowa

Alicja E. GRZEGORZEWSKA

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego, Poznań
Kierownik:
Prof. dr hab. med. Stanisław Czekański

Słowa kluczowe:

- cukrzyca
- dializa otrzewnowa
- zespół metaboliczny

Key words:

- diabetes mellitus
- metabolic syndrome
- peritoneal dialysis

Krótki tytuł:

Cukrzyca, zespół metaboliczny, dializa otrzewnowa

Praca była prezentowana jako referat programowy podczas XVII Konferencji Naukowo-Szkoleniowej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, Poznań, 5-7.06.2008.

W pracy przedstawiono powiązania pomiędzy zespołem metabolicznym, cukrzycą typu 2 oraz zaburzeniami metabolicznymi stwierdzanymi u chorych na mocznicę leczonych dializą otrzewnową. Do leczenia dializą otrzewnową często kwalifikowani są chorzy z cukrzycą typu 2, która może być jedną ze składowych zespołu metabolicznego. Leczenie dializą otrzewnową wskutek znacznej ekspozycji ustroju chorego na glukozę sprzyja rozwojowi zespołu metabolicznego i ujawnianiu się cukrzycy typu 2. Zespół metaboliczny, cukrzyca typu 2 oraz dializa otrzewnowa mają cechy wspólne także wtedy, gdy występują niezależnie od siebie. Należy do nich insulinooporność, nadmierne wytwarzanie końcowych produktów zaawansowanej glikacji (AGE), aktywowanie receptorów tkankowych dla AGE (RAGE), bezwzględny lub względny niedobór endogennej sekrecyjnej RAGE i nieprawidłowe stężenie adipocytokin w osoczu. Wykazano, że u chorych z zaawansowaną niewydolnością nerek insulinooporność wiąże się z obniżeniem beztłuszczowej masy ciała, co wskazuje na przynajmniej jeden z mechanizmów niedożywienia białkowego przy często współistniejącej otyłości. (NEFROL. DIAL. POL. 2009, 13, 71-74)

Metabolic syndrome, type 2 diabetes, peritoneal dialysis

Associations between metabolic syndrome, type 2 diabetes and metabolic disturbances shown in uremic patients treated with peritoneal dialysis are presented on the basis of literature data. Uremic patients with type 2 diabetes, which is a disease included in the components of metabolic syndrome, are still frequently qualified for treatment with peritoneal dialysis. Renal replacement therapy conducted with peritoneal dialysis promotes development of metabolic syndrome and manifestation of type 2 diabetes due to significant glucose exposure. Metabolic syndrome, type 2 diabetes and peritoneal dialysis have several features in common also when they occur independently from each other. These features include insulin resistance, enhanced formation of advanced glycation end products (AGE), activation of tissue receptors for AGE (RAGE), absolute or relative deficiency of endogenous secretory RAGE and abnormal serum concentration of adipocytokines. It was shown that in patients with advanced renal failure insulin resistance is associated with decreased lean body mass, what indicates on at least one mechanism of protein malnutrition occurring simultaneously with obesity. (NEPHROL. DIAL. POL. 2009, 13, 71-74)

Poznawanie podstaw molekularnych chorób somatycznych ujawnia niejednokrotnie udział w ich patomechanizmie podobnych czynników, jakimi są cytokiny, czynniki zapalne, hormony. Przykładem takich stanów patologicznych mogą być zaburzenia, występujące w zespole metabolicznym, cukrzyca typu 2 i schyłkowej niewydolności nerek leczonej dializą otrzewnową. Chorzy z zespołem metabolicznym, chorzy na cukrzycę typu 2 i chorzy leczeni przewlekłą dializą otrzewnową mają w znaczącym odsetku przypadków co najmniej trzy cechy wspólne: insulinooporność, zaburzenia w systemie AGE - RAGE - esRAGE (AGE, *advanced glycation end-products*, końcowe produkty zaawansowanej glikacji; RAGE, *receptor for AGE*, receptor dla AGE; esRAGE, *endogenous secretory RAGE*, endogennej sekrecyjnej RAGE) i nieprawidłowe stężenie adipocytokin w osoczu. Cukrzyca,

każda z cech zespołu metabolicznego oraz zespół metaboliczny stanowią czynniki rozwoju i/lub postępu choroby nerek [11], a obciążenie glukozą chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych dializą otrzewnową sprzyja hiperglikemii i ujawnianiu się cukrzycy [63] oraz rozwojowi zespołu metabolicznego [27]. Z tych powodów chory dializowany otrzewnowo jest często pacjentem nie tylko nefrologa, ale także diabetologa/endokrynologa.

Zespół metaboliczny

Wśród cech, stanowiących według Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (*International Diabetes Federation*) [67] kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego, wymienia się obwód talii (u europejskich kobiet ≥ 80 cm, u europejskich mężczyzn ≥ 94 cm) lub wskaźnik masy ciała (BMI) > 30 kg/m², stężenie triglicerydów w surowicy \geq

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Alicja E. Grzegorzewska
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
60-355 Poznań, ul. Przybyszewskiego 49
Tel.: (61) 8691700; Fax: (61) 8691688
e-mail: alicja_grzegorzewska@yahoo.com

150 mg/dl (1,7 mmol/l) lub leczenie hipolipemizujące, stężenie HDL-cholesterolu w surowicy (u kobiet < 50 mg/dl, czyli 1,29 mmol/l; u mężczyzn < 40 mg/dl, czyli 1,03 mmol/l) lub leczenie hipolipemizujące, skurczowe ciśnienie tętnicze \geq 130 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze \geq 85 mmHg lub leczenie hipotensyjne, stężenie glukozy w osoczu na czczo \geq 100 mg/dl (5,6 mmol/l) lub rozpoznanie cukrzycy typu 2. Rozpoznanie zespołu metabolicznego można postawić, gdy badana osoba ma odpowiednio duży obwód talii lub BMI i dwie inne cechy zespołu metabolicznego. Obecnie opracowywane są kryteria rozpoznawania zespołu metabolicznego u chorych leczonych dializą otrzewnową: ze względu na specyfikę zabiegu obwód brzucha, mierzony po wypuszczeniu płynu dializacyjnego, ma stanowić kryterium równoważne z pozostałymi. Do rozpoznania zespołu metabolicznego u chorego leczonego dializą otrzewnową konieczne jest jednocześnie występowanie co najmniej trzech wymienionych wyżej objawów [34].

Nie ma ogólnopolskich danych, dotyczących rozpowszechnienia zespołu metabolicznego u chorych leczonych dializą otrzewnową, ale w 2007 r. nadciśnienie tętnicze rozpoznawano u 79% ogółu chorych leczonych w Polsce dializą otrzewnową, rozpowszechnienie nefropatii cukrzycowej wśród tych chorych oceniono na 33%, a 56,2% chorych przyjmowało leki hipolipemizujące [57]. W Australii wśród badanych chorych w 4 i 5 stadium przewlekłej choroby nerek było 30,5% pacjentów z zespołem metabolicznym, a leczenie dializą otrzewnową stanowiło niezależny czynnik występowania tego zespołu [27]. U taiwańskich chorych leczonych dializą otrzewnową występowanie zespołu metabolicznego oceniono na 55% [10].

W Wielkopolsce u chorych leczonych dializą otrzewnową z zespołem metabolicznym rozpoznany według kryteriów Międzynarodowej Federacji Cukrzycowej każdą z cech zespołu metabolicznego (poza wymaganym dla rozpoznania zespołu metabolicznego nadmiernym obwodem talii, stwierdzanym w 100% przypadków) wykazano u co najmniej 65% pacjentów. U chorych leczonych powtarzającą hemodializą z rozpoznany zespół metaboliczny każdą z cech zespołu metabolicznego (poza nadmiernym obwodem talii) stwierdzono u ponad 50% pacjentów. Różnice między obydwoma grupami chorych były znamienne statystycznie w odniesieniu do ciśnienia tętniczego, które spełniało kryteria włączenia do cech zespołu metabolicznego u wszystkich chorych leczonych dializą otrzewnową i u 65% chorych hemodializowanych (dane niepublikowane). Co więcej, osoby zdrowe, nie spełniające kryteriów rozpoznania zespołu metabolicznego, również u ponad 50% przypadków wykazywały zwiększony obwód talii i nadmiernie wysokie ciśnienie tętnicze. Stężenie triglicerydów, wynoszące co najmniej 150 mg/dl, było obecne u 74% chorych z zespołem metabolicznym leczonych dializą otrzewnową w Wielkopolsce.

Insulinooporność

Uważa się, że większość cech zespołu metabolicznego wynika z insulinooporności i/lub hiperinsulinemii [56]. „Złoty” standar-

dem szacowania wrażliwości tkanek na insulinę jest badanie metodą euglikemicznej klamry metabolicznej (clamp-IR) [13]. Stosowano ją zarówno u chorych leczonych dializą otrzewnową [30,41,54], jak i u chorych hemodializowanych [5,14,25,30,35-40,59,62]. W bibliografii *Pubmedu* znaleziono ogółem 6 prac, dotyczących dializy otrzewnowej, i 15 prac, dotyczących hemodializy, w których wykorzystano metodę klamry metabolicznej. W 6 pracach, dotyczących dializy otrzewnowej, badaniu poddano ogółem 44 chorych leczonych tą metodą, a w 15, dotyczących chorych hemodializowanych – 159 osób. Ze względu na czasochłonność, kosztowną i skomplikowaną technikę metody *clamp-IR* często używa się w praktyce klinicznej matematycznego modelu oceny insulinooporności (HOMA-IR), opracowanego przez *Matthewsa* i wsp. [45] i rekomendowanego dla chorych na cukrzycę typu 2 leczonych jedynie dietą, u których stwierdzono wysoką korelację HOMA-IR z *clamp-IR*. Wykazano jednak, że HOMA-IR ściśle odzwierciedla wyniki uzyskane metodą *clamp-IR* także u osób, u których nie rozpoznano cukrzycy, ale wykazano różną tolerancję glukozy i wrażliwość na insulinę oraz u chorych z cukrzycą typu 2 leczonych doustnymi preparatami hipoglikemizującymi [18,19]. HOMA-IR stosowano również u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, u których nie stwierdzono cukrzycy: niedializowanych [32,65], leczonych dializą otrzewnową [9,22,23,33,43,52] oraz hemodializowanych [55]. W 2001 r. *Shoji* i wsp. [60] wykazali przydatność HOMA-IR do oznaczania insulinooporności w niewydolności nerek, włączając do badanej grupy także chorych leczonych insuliną. Ostatnie lata przyniosły doniesienia o wynikach HOMA-IR u hemodializowanych cukrzyków nieleczonych i leczonych insuliną [49]. Stosując HOMA-IR w praktyce, należy jednak pamiętać, aby badania wykonywać u cukrzyków wykazujących stabilne stężenia glukozy w ciągu doby, nie przewyższające 140 mg/dl (7,7 mmol/l) na czczo [3].

W cukrzycy typu 2 insulinooporność jest większa niż u osób zdrowych [19]. Chorzy na cukrzycę typu 2 z niewydolnością nerek wykazują większą insulinooporność niż chorzy z dobrze zachowaną czynnością nerek [60]. U chorych leczonych dializą otrzewnową [9,23,33,43], u których nie stwierdzono cukrzycy, insulinooporność była wyższa niż u osób zdrowych [19,43], porównywalna do wykazywanej w cukrzycy typu 2 [19,60]. Po roku od początku leczenia dializą otrzewnową insulinooporność nie zmieniła się w porównaniu do stwierdzonej bezpośrednio przed zastosowaniem dializy otrzewnowej, choć BMI wzrósł, a stężenie adiponektyny całkowitej i wielkocząsteczkowej w osoczu obniżyło się [52]. Wyjątkowo wysoką insulinooporność opisywano u chorych leczonych dializą otrzewnową bez zachowanej resztkowej czynności nerek, choć nie chorowali oni na cukrzycę [22]. Stosowanie płynu dializacyjnego z ikodekstryną [9,22,23] lub podawanie rozyglitazonu [33] zmniejsza insulinooporność u chorych leczonych dializą otrzewnową.

U osób z zespołem metabolicznym i u chorych na cukrzycę typu 2 oraz u leczonych dializą otrzewnową insulinooporność

koreluje dodatnio ze wskaźnikami antropometrycznymi, świadczącymi o nadmiernej masie ciała (BMI, tłuszczowa masa ciała – FBM, obwód brzucha, wskaźnik talia - biodro – WHiR, wskaźnik talia - wzrost – WHeR). U osób bez cukrzycy w stadium 3 i 4 przewlekłej choroby nerek BMI i FBM są najważniejszymi determinantami insulinooporności [65]. U chorych hemodializowanych insulinooporność może także wiązać się z wpływem żelaza [55], a u chorych leczonych dializą otrzewnową – ze stężeniem krążącego fibrynogenu [43] i niskim tygodniowym otrzewnowym klirensiem mocznika normalizowanym względem jego objętości dystrybucji – Kt/V [10].

Zwiększona insulinooporność może odgrywać rolę w utracie masy mięśniowej, obserwowanej u chorych z postępującą niewydolnością nerek. Nie ma jeszcze na to bezpośrednich dowodów u chorych leczonych dializą otrzewnową, ale u chorych na mocznicy bez stwierdzonej cukrzycy rozpoczynających dializoterapię (8 hemodializy, 13 ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa – CADO) wykazano korelację HOMA-IR ze stosunkiem zmierzonej do należnej beztłuszczowej masy ciała (LBMm/LBMe) zarówno u chorych otyłych ($r=-0,829$, $p=0,042$), jak i nieotyłych ($r=-0,807$, $p<0,001$). Ponadto, u chorych rozpoczynających leczenie CADO większym walościom HOMA-IR odpowiadała większa ilość fragmentów aktyny o m.c. 14 kDa w biopsjach mięśnia prostego brzucha pobranych podczas wszczepiania cewnika *Tenckhoffa* i świadczących o wzroście aktywności kaspazy 3 wskutek zaburzenia szlaku insulina/insulinowy czynnik wzrostu 1 lub insulinooporności [32]. Stwierdzono także, że u chorych leczonych hemodializą nie wykazujących cukrzycy wzrostowi insulinooporności towarzyszy rozpad białek mięśni szkieletowych [61].

Już w 2004 r. *Nishizawa* i wsp. [50] uważali, że insulinooporność, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze i niedożywienie sugerują występowanie w niewydolności nerek odrębnego typu zespołu metabolicznego, sprzyjającego chorobie sercowo-naczyniowej. W świetle obecnych danych, wiążących insulinooporność z utratą beztłuszczowej masy ciała, nie można wykluczyć, że wspólnym komponentem zaburzeń metabolicznych w zespole metabolicznym, cukrzycy typu 2 i w mocznicy może być także utrata masy mięśniowej, wynikająca z insulinooporności. Otyłość bez innych cech zespołu metabolicznego i bez utraty masy mięśniowej nie jest czynnikiem ryzyka śmierci sercowo-naczyniowej, a jej występowanie wiąże się niekiedy nawet z dłuższym przeżyciem chorych, niezależnie od rodzaju dializoterapii [50,53]. Niekorzystne rokowanie kojarzy się z otyłością z niską masą mięśniową, opisywaną także u chorych z zespołem kardiometabolicznym [17].

System AGE - RAGE - esRAGE

Hiperglikemia, będąca koronnym objawem cukrzycy typu 2, częstym objawem w zespole metabolicznym oraz okresowo stwierdzanym odchyleniem u każdego chorego leczonego dializą otrzewnową, sprzyja tworzeniu się w ustroju zaawansowanych produktów glikacji. AGE, powstające w stanie zdrowia w ilościach, nie wpływających

znacząco na fizjologiczne czynności ustroju, w stanach utrzymującej się lub powtarzającej się hiperglikemii są produkowane i gromadzone w ilościach zaburzających funkcje komórek i tkanek. Na powierzchni komórek (przydankowych, śródbłonka, mezanialnych) znajdują się RAGE. AGE, wiążąc się z tymi receptorami, powodują uszkodzenie komórek z dalszymi konsekwencjami. Utrata komórek przydankowych indukuje angiogenezę i tromboogenezę oraz nasila uszkodzenie śródbłonki, którego funkcja jest już zaburzona przez AGE. Dochodzi do wzmożonej produkcji czynnika wzrostu śródbłonki naczyń (VEGF), który zamyka błędne koło, wzmagając angiogenezę i tromboogenezę. Klinicznym skutkiem tych zaburzeń jest retinopatia. Komórki mezanialne wytwarzają pod wpływem AGE macieź pozakomórkową, co prowadzi do poszerzenia obszarów mezanialnych i klinicznie manifestuje się objawami nefropatii. U chorych leczonych dializą otrzewnową polimorfizm RAGE jest jednym ze zdefiniowanych czynników, określających przepuszczalność otrzewnej od początku dializoterapii [44]. W przebiegu leczenia dializą otrzewnową aktywacja RAGE, obecnych na komórkach mezotelialnych, przez AGE nasila uwalnianie VEGF i neoangiogenezę [7]. Przemiana komórek mezotelialnych w miofibroblasty odbywa się także przy udziale RAGE, co oznacza ich udział w procesie włóknienia otrzewnej [16]. Wiązanie się AGE z RAGE zwiększa ekspresję transformującego czynnika wzrostu β (TGF- β), sprzyjającego włóknieniu tkanki submezotelialnej i gromadzeniu się fibronektyny w otrzewnej u zwierząt z cukrzycą, a zastosowanie przeciwciał przeciw RAGE hamuje te procesy, potwierdzając ich związek z aktywacją RAGE [15]. Wykazano także, iż uszkodzenie błony otrzewnowej przez produkty degradacji glukozy dokonuje się poprzez RAGE [58].

Oprócz RAGE związanych z komórkami istnieją rozpuszczalne RAGE, krążące we krwi. Są to RAGE usunięte z powierzchni komórek przez proteazy albo też specjalnie wydzielane do krwi jako esRAGE. Oba warianty receptora są naturalnymi ligandami dla AGE. Wariant esRAGE wychwytuje AGE poza komórkami, dzięki czemu chroni je przed uszkodzeniem, wynikającym z działania AGE (działanie cytoprotekcyjne) [66].

Stężenie rozpuszczalnych RAGE wzrasta w niewydolności nerek i jest podwyższone zarówno u chorych leczonych dializą otrzewnową, jak i hemodializowanych. U leczonych dializą otrzewnową rozpuszczalne RAGE wykrywa się także w dializacie w ilościach proporcjonalnych do ich stężenia w osoczu i przetrawionej utraty białka [28]. W cukrzycy typu 1 stwierdzono obniżenie stężenia cytoprotekcyjnego esRAGE [29], co może być wyrazem zarówno niedostatecznego tworzenia, jak i zużycia. U chorych hemodializowanych większej insulinooporności towarzyszy niższe stężenie esRAGE w osoczu: najniższe stężenia esRAGE obserwowano u chorych hemodializowanych z cukrzycą typu 2, wykazujących jednocześnie największą insulinooporność; najwyższe stężenia esRAGE występowały u hemodializowanych bez cukrzycy i bez zespołu metabolicznego, u których insulinooporność była tylko nieznacznie większa niż

u osób zdrowych [47]. Stężenie esRAGE w osoczu osób chorujących i nie chorujących na cukrzycę ujemnie koreluje ze składowymi zespołu metabolicznego (BMI, ciśnienie tętnicze, stężenie triglicerydów, insulinooporność), a jego wyższe stężenia uważa się za czynnik chroniący przed zespołem metabolicznym [31].

Adipocytokiny

Za brakujące ogniwa między insulinoopornością a otyłością uważa się adipocytokiny – biologicznie czynne substancje, wytwarzane przez adipocyty trzewnej tkanki tłuszczowej [2]. Wśród nich wymienia się leptynę, adiponektynę, rezystynę, czynnik martwicy guza α (TNF- α) oraz interleukiny 6 (IL-6). Stężenie wymienionych adipocytokin w osoczu jest wyższe u chorych dializowanych niż u osób zdrowych, przy czym stężenie leptyny koreluje dodatnio całkowitą FBM oraz stężeniem cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu i triglicerydów. U chorych leczonych dializą otrzewnową stężenie rezystyny w osoczu również dodatnio korelowało z całkowitą FBM i stężeniem triglicerydów w osoczu [64]. Nie stwierdzono natomiast korelacji między stężeniem adipocytokina a HOMA-IR zarówno u dializowanych dorosłych [64], jak i u dzieci [8]. U niedializowanych chorych na cukrzycę typu 2 stężenie rezystyny wykazywało jednak związek z insulinoopornością [1], a w populacji ogólnej stwierdzono ostatnio związek między stężeniem adiponektyny, rezystyny i TNF- α a insulinoopornością, zarówno u osób z zespołem metabolicznym, jak bez niego [24].

Ostatnie lata przyniosły wzrastającą liczbę doniesień o białku wydzielanym przez tłuszczową tkankę trzewną – wisfatynie. Ilość mRNA wisfatyny znacząco wzrasta podczas różnicowania preadipocytów do dojrzałych adipocytów, a rozwojowi otyłości towarzyszy wzrost stężenia wisfatyny w osoczu [21]. Wykazano, że gen wisfatyny ma odmiany, ale nie łączą się one znacząco z rozwojem cukrzycy typu 2. *In vitro* wisfatyna, podobnie jak insulina, stymuluje wychwyt glukozy przez 3T3-L1 adipocyty i L6 monocyty oraz hamuje uwalnianie glukozy z hepatocytów [6]. Dożylnie podanie wisfatyny obniża stężenie glukozy, ale nie wpływa na stężenie insuliny, co wskazuje, że wisfatyna wywiera bezpośrednie działanie hipoglikemizujące, a nie poprzez stymulowanie sekrecji insuliny [21]. *In vivo* wisfatyna obniża stężenie glukozy we krwi przez zmniejszenie uwalniania glukozy z hepatocytów i stymulowanie reutilizacji glukozy w tkankach obwodowych [6]. W przeciwieństwie do insuliny stężenie wisfatyny nie zmienia się znacząco po posiłku [21]. Sądzi się, że wisfatyna chroni ustrój przed patologią związaną z otyłością, wywierając korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy i insulinooporność [6].

Wisfatyna jest wydalana przez nerki, stąd upośledzenie ich funkcji przyczynia się do wzrostu stężenia wisfatyny w osoczu [4]. Tym niemniej, u chorych hemodializowanych niektórzy badacze wykazywali niższe stężenie wisfatyny niż u osób zdrowych [51], inni – nieznamiennie różne w porównaniu z grupą zdrowych ochotników [20], a inni – wyższe niż u osób zdrowych [42, 48]. U chorych leczonych CADO wykazano wyższe

stężenie wisfatyny niż u osób zdrowych i chorych hemodializowanych [20]. W cukrzycy typu 2 stężenie wisfatyny było znacząco wyższe niż u osób zdrowych mimo prawidłowego stężenia kreatyniny w osoczu [12].

W populacji ogólnej stężenie wisfatyny wykazywało graniczną ($p=0,07$) ujemną korelację ($r=-0,09$) ze stężeniem triglicerydów w surowicy; częstość występowania nadciśnienia była zmiennie ($p=0,042$) niższa u osób najniższymi i najwyższymi stężeniami wisfatyny (krzywa U korelacji), a w całej badanej populacji korelacja była ujemna dla ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, ale nie znamienne. Otyłość (uogólniona – objętość podskórnej tkanki tłuszczowej, BMI lub brzuszna – objętość tkanki tłuszczowej trzewnej, obwód talii), stężenie cholesterolu całkowitego i HDL-cholesterolu, stężenie glukozy na czczo, cukrzyca i zespół metaboliczny nie łączyły się istotnie z wartościami stężenia wisfatyny w osoczu [26]. W odniesieniu do cech zespołu metabolicznego badania własne wykazały u chorych hemodializowanych z cukrzycą typu 2 dodatnią korelację między stężeniem insuliny i wisfatyny ($r=0,428$, $p=0,023$), a ujemną między skurczowym ciśnieniem krwi a stężeniem wisfatyny ($r=-0,389$, $p=0,040$) [48].

Omawianie zasad leczenia prezentowanych zaburzeń wychodzi poza zakres niniejszego opracowania. Godną polecenia jest propozycja standardu terapeutycznego zespołu metabolicznego, opracowana przez specjalistów polskich [46]. U chorych leczonych dializą otrzewnową należałoby ponadto rekomendować stosowanie płynu dializacyjnego, zawierającego ikodekstrynę, które łączy się ze zmniejszeniem obciążenia glukozą, obniżeniem hiperlipidemii, wzrostem stężenia w osoczu adiponektyny, a obniżeniem stężenia leptyny [22], a także łatwiejszym utrzymaniem właściwego nawodnienia chorych, co sprzyja normalizacji ciśnienia tętniczego.

Podsumowując, cukrzyca typu 2, zespół metaboliczny i zaburzenia metaboliczne, towarzyszące mocznicy leczonej dializą otrzewnową, wykazują cechy wspólne, które upośledzają funkcjonowanie ustroju i pogarszają rokowanie. Zwiększona insulinooporność [32,39,49,56,61], aktywacja RAGE przez AGE [7,16,58], niskie stężenie esRAGE w osoczu [31,66] oraz zaburzenia w stężeniu adipocytokin w osoczu [1, 4] stanowią czynniki złego rokowania. Kompleksowe leczenie tych nieprawidłowości stanowi wyzwanie dla medycyny bieżącego stulecia.

Piśmiennictwo

1. Al-Harithy R.N., Al-Ghamdi S.: Resistin concentrations are elevated in patients with type 2 diabetes and are associated with obesity and insulin resistance. *Ann. Saudi. Med.* 2005, 25, 283.
2. Antuna-Puente B., Feve B., Fellahi S., Bastard J.P.: Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab.* 2008, 34, 2.
3. Araki E., Iwamoto Y., Kashiwagi A., editors. Japan Diabetes Society. Guideline for diabetes treatment. Tokyo: Bunkodo; 2004, 8-13.
4. Axelsson J., Witasz A., Carrero J.J. et al.: Circulating levels of visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor 1 in relation to genotype, GFR, body composition, and survival in patients with CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2007, 49, 237.
5. Barazzoni R., Zanetti M., Stulle M. et al.: Higher

- total ghrelin levels are associated with higher insulin-mediated glucose disposal in non-diabetic maintenance hemodialysis patients. *Clin. Nutr.* 2008, 27, 142.
6. **Bełtowski J.**: Apelin and visfatin: unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity? *Med. Sci. Monit.* 2006, 12, RA112.
 7. **Boulangier E., Grossin N., Wautier MP. et al.**: Mesothelial RAGE activation by AGEs enhances VEGF release and potentiates capillary tube formation. *Kidney Int.* 2007, 71, 126.
 8. **Buyan N., Bideci A., Ozkaya O. et al.**: Leptin and resistin levels and their relationships with glucose metabolism in children with chronic renal insufficiency and undergoing dialysis. *Nephrology (Carlton)*. 2006, 11, 192.
 9. **Canbakan M., Sahin G.M.**: Icodextrin and insulin resistance in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Ren. Fail.* 2007, 29, 289.
 10. **Chen H.Y., Kao T.W., Huang J.W. et al.**: Correlation of metabolic syndrome with residual renal function, solute transport rate and peritoneal solute clearance in chronic peritoneal dialysis patients. *Blood Purif.* 2008, 26, 138.
 11. **Chen J., Gu D., Chen C.S. et al.**: Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007, 22, 100.
 12. **Chen M.P., Chung F.M., Chang D.M. et al.**: Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 91, 295.
 13. **DeFronzo R.A., Tobin J.D., Andres R.**: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.* 1979, 237, E214.
 14. **DeFronzo R.A., Tobin J.D., Rowe J.W., Andres R.**: Glucose intolerance in uremia. Quantification of pancreatic beta cell sensitivity to glucose and tissue sensitivity to insulin. *J. Clin. Invest.* 1978, 62, 425.
 15. **De Vriese A.S., Flyvbjerg A., Mortier S. et al.**: Inhibition of the interaction of AGE-RAGE prevents hyperglycemia-induced fibrosis of the peritoneal membrane. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003, 14, 2109.
 16. **De Vriese A.S., Tilton R.G., Mortier S., Lameire N.H.**: Myofibroblast transdifferentiation of mesothelial cells is mediated by RAGE and contributes to peritoneal fibrosis in uraemia. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006, 21, 2549.
 17. **Dominguez L.J., Barbagallo M.**: The cardio-metabolic syndrome and sarcopenic obesity in older persons. *J. Cardiometab. Syndr.* 2007, 2, 183.
 18. **Emoto M., Nishizawa Y., Maekawa K. et al.**: Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Diabetes Care* 1999, 22, 818.
 19. **Emoto M., Nishizawa Y., Maekawa K. et al.**: Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000, 23, 57.
 20. **Erten Y., Ayerden Ebinc F., Ebinc H. et al.**: Relationship of visfatin levels with inflammatory cytokines and left ventricular hypertrophy in HD and CAPD patients. *Abstr. Perit. Dial. Int.* 2008, 8 (Suppl. 4), S59.
 21. **Fukuhara A., Matsuda M., Nishizawa M. et al.**: Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005, 307, 426.
 22. **Furuya R., Odamaki M., Kumagai H., Hishida A.**: Beneficial effects of icodextrin on plasma level of adipocytokines in peritoneal dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006, 21, 494.
 23. **Gürsu E.M., Ozdemir A., Yalinbas B. et al.**: The effect of icodextrin and glucose-containing solutions on insulin resistance in CAPD patients. *Clin. Nephrol.* 2006, 66, 263.
 24. **Hivert M.F., Sullivan L.M., Fox C.S. et al.**: Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor- α with insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008, 93, 3165.
 25. **Hjelmsaeth J., Hagen L.T., Asberg A. et al.**: The impact of short-term ciclosporin A treatment on insulin secretion and insulin sensitivity in man. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007, 22, 1743.
 26. **Ingelsson E., Larson M.G., Fox C.S. et al.**: Clinical correlates of circulating visfatin levels in a community-based sample. *Diabetes Care* 2007, 30, 1278.
 27. **Johnson D.W., Armstrong K., Campbell S.B. et al.**: Metabolic syndrome in severe chronic kidney disease: Prevalence, predictors, prognostic significance and effects of risk factor modification. *Nephrology (Carlton)* 2007, 12, 391.
 28. **Kalousová M., Hodková M., Kazdová M. et al.**: Soluble receptor for advanced glycation end products in patients with decreased renal function. *Am. J. Kidney Dis.* 2006, 47, 406.
 29. **Katakami N., Matsuhisa M., Kaneto H. et al.**: Decreased endogenous secretory advanced glycation end product receptor in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2005, 28, 2716.
 30. **Kobayashi S., Maejima S., Ikeda T., Nagase M.**: Impact of dialysis therapy on insulin resistance in end-stage renal disease: comparison of haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000, 15, 65.
 31. **Koyama H., Shoji T., Yokoyama H. et al.**: Plasma level of endogenous secretory RAGE is associated with components of the metabolic syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005, 25, 2587.
 32. **Lee S.W., Park G.H., Lee S.W. et al.**: Insulin resistance and muscle wasting in non-diabetic end-stage renal disease patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007, 22, 2554.
 33. **Lin S.H., Lin Y.F., Kuo S.W. et al.**: Rosiglitazone improves glucose metabolism in nondiabetic uremic patients on CAPD. *Am. J. Kidney Dis.* 2003, 42, 774.
 34. **Li P.K.T., Kwan B.C.H., Szeto C.C. et al.**: Metabolic syndrome in peritoneal dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant. Plus* 2008, 1, 206.
 35. **Luzi L., Battezzati A., Perseghin G. et al.**: Lack of feedback inhibition of insulin secretion in denervated human pancreas. *Diabetes* 1992, 41, 1632.
 36. **Mak R.H.**: Amelioration of hypertension and insulin resistance by 1,25-dihydroxycholecalciferol in hemodialysis patients. *Pediatr. Nephrol.* 1992, 6, 345.
 37. **Mak R.H.**: Correction of anemia by erythropoietin reverses insulin resistance and hyperinsulinemia in uremia. *Am. J. Physiol.* 1996, 270, F839.
 38. **Mak R.H.**: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 corrects insulin and lipid abnormalities in uremia. *Kidney Int.* 1998, 53, 1353.
 39. **Mak R.H.**: Insulin secretion and growth failure in uremia. *Pediatr. Res.* 1995, 38, 379.
 40. **Mak R.H.**: Intravenous 1,25 dihydroxycholecalciferol corrects glucose intolerance in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1992, 41, 1049.
 41. **Mak R.H.**: Metabolic effects of erythropoietin in patients on peritoneal dialysis. *Pediatr. Nephrol.* 1998, 12, 660.
 42. **Malyszko J., Malyszko J.S., Kozminski P. et al.**: Visfatin, a new adipocytokine, and its relationship with inflammation and endothelial function in dialyzed patients. *Abstr. Perit. Dial. Int.* 2008, 28, (Suppl. 4), S83.
 43. **Martins C., Mazza do Nascimento M., Pecoits-Filho R. et al.**: Insulin resistance is associated with circulating fibrinogen levels in nondiabetic patients receiving peritoneal dialysis. *J. Ren. Nutr.* 2007, 17, 132.
 44. **Maruyama Y., Numata M., Nakayama M. et al.**: Relationship between the -374T/A receptor of advanced glycation end products gene polymorphism and peritoneal solute transport status at the initiation of peritoneal dialysis. *Ther. Apher. Dial.* 2007, 11, 301.
 45. **Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al.**: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985, 28, 412.
 46. **Milewicz A., Sieradzki J., Jedrzejuk D.**: W sprawie "Być albo nie być zespołu metabolicznego". *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2006, 115, 191.
 47. **Niepolski L., Grzegorzewska A.E., Mlot-Michalska M.**: Endogenous secretory receptor for advanced glycation end-products (esRAGE) and insulin resistance in intermittent haemodialysis (IHD) patients: association with metabolic syndrome (MeS) and diabetes mellitus (DM). *Abstr. 11th Asian Pacific Congr. Nephrol. Kuala Lumpur (Malezja)*, 5-8.05.2008. Nephrology 2008, 13, (Suppl. 1), A55.
 48. **Niepolski L., Grzegorzewska A.E., Mlot-Michalska M.**: Visfatin, endogenous secretory RAGE (esRAGE) and insulin resistance in hemodialysis (HD) patients. *Abstr. 28th Annual Dial. Conf., Orlando, 2-4.03.2008. Hemodialysis Int.* 2008, 12, 151.
 49. **Nishimura M., Murase M., Hashimoto T. et al.**: Insulin resistance and impaired myocardial fatty acid metabolism in dialysis patients with normal coronary arteries. *Kidney Int.* 2006, 69, 553.
 50. **Nishizawa Y., Shoji T., Emoto M. et al.**: Roles of metabolic and endocrinological alterations in atherosclerosis and cardiovascular disease in renal failure: another form of metabolic syndrome. *Semin. Nephrol.* 2004, 24, 423.
 51. **Nüsken K.D., Petrasch M., Raut M. et al.**: Reduced plasma visfatin in end-stage renal disease is associated with reduced body fat mass and elevated serum insulin. *Abstr. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2007, 115.
 52. **Park J.H., Gil H.W., Yang J.O. et al.**: Total and high molecular weight adiponectin concentrations in plasma of patients with end-stage renal disease before and after peritoneal dialysis. *Nephrology* 2008, 13, 181.
 53. **Pliakogiannis T., Trpeski L., Taskapan H. et al.**: Reverse epidemiology in peritoneal dialysis patients: The Canadian experience and review of the literature. *Int. Urol. Nephrol.* 2007, 39, 281.
 54. **Prinsen B.H., Rabelink T.J., Romijn J.A. et al.**: A broad-based metabolic approach to study VLDL apoB100 metabolism in patients with ESRD and patients treated with peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2004, 65, 1064.
 55. **Rasic-Milutinovic Z., Perunicic G., Pljesa S. et al.**: Metabolic syndrome in HD patients: association with body composition, nutritional status, inflammation and serum iron. *Intern. Med.* 2007, 46, 945.
 56. **Reaven G.M.**: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988, 37, 1595.
 57. **Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M., Jagodziński P.**: *Polski Rejestr Dializy Otrzewnowej*, 2008.
 58. **Schwenger V., Morath C., Salava A. et al.**: Damage to the peritoneal membrane by glucose degradation products is mediated by the receptor for advanced glycation end-products. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, 17, 199.
 59. **Shimizu M., Iino Y., Terashi A.**: Improvement of insulin sensitivity after renal transplantation measured by a glucose clamp technique [Article in Japanese]. *Nippon Ika Daigaku Zasshi.* 1998, 65, 50.
 60. **Shoji T., Emoto M., Nishizawa Y.**: HOMA index to assess insulin resistance in renal failure patients. *Nephron* 2001, 89, 348.
 61. **Siew E.D., Pupim L.B., Majchrzak K.M. et al.**: Insulin resistance is associated with skeletal muscle protein breakdown in non-diabetic chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007, 71, 146.
 62. **Spaia S., Pangalos M., Askepidis N. et al.**: Effect of short-term rHuEPO treatment on insulin resistance in haemodialysis patients. *Nephron.* 2000, 84, 320.
 63. **Szeto C.C., Chow K.M., Kwan B.C. et al.**: New-onset hyperglycemia in nondiabetic chinese patients started on peritoneal dialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2007, 49, 524.
 64. **Taskapan M.C., Taskapan H., Sahin I. et al.**: Serum leptin, resistin, and lipid levels in patients with end stage renal failure with regard to dialysis modality. *Ren. Fail.* 2007, 29, 147.
 65. **Tirirogoff M.L., Shintani A., Himmelfarb J., Izkizler T.A.**: Body mass index and fat mass are the primary correlates of insulin resistance in nondiabetic stage 3-4 chronic kidney disease patients. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007, 86, 1642.
 66. **Yonekura H., Yamamoto Y., Sakurai S. et al.**: Novel splice variants of the receptor for advanced glycation end-products expressed in human vascular endothelial cells and pericytes, and their putative roles in diabetes-induced vascular injury. *Biochem. J.* 2003, 370, 1097.
 67. **Zimmet P., Alberti G., Shaw J.**: A new IDF worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results. *Diabetes Voice* 2005, 50, 31.