

Nowe perspektywy w leczeniu cukrzycowej choroby nerek

Cukrzycowa choroba nerek (CChN) jest obecnie najczęstszą przyczyną schyłkowej niewydolności nerek, wymagającej leczenia nerkozastępczego. CChN jest obecnie istotnym problemem klinicznym zwiększającym śmiertelność chorych na cukrzycę. Spowolnienie przebiegu choroby prowadzącej nieuchronnie do uszkodzenia nerek w przebiegu cukrzycy stanowi prawdziwe wyzwanie dla współczesnej nefrologii. Aktualnie podstawowe znaczenie ma optymalna kontrola glikemii i ciśnienia tętniczego, oraz zmniejszenie albuminurii (i białkomoczu), głównie stosując inhibitory enzymu konwertującego lub blokery receptora AT1 angiotensyny II. Nieustannie trwają jednak badania nad wprowadzaniem nowych leków oraz poszukiwaniem nieznanych dotąd właściwości terapeutycznych pewnych związków, co być może pozwoli w przyszłości na poprawę jakości życia chorych na cukrzycę i wydłuży okres prawidłowej czynności nerek. W przyszłości optymalna terapia cukrzycowej choroby nerek powinna być wieloczynnikowa, skierowana na opanowanie wszystkich czynników uszkadzających i prowadzona przez interdyscyplinarny zespół specjalistów.

(NEFROL. DIAL. POL. 2012, 16, 138-142)

New perspectives in the treatment of diabetic kidney disease

Diabetic nephropathy is nowadays the most common cause of end stage renal disease requiring renal replacement therapy. It is an important factor increasing mortality in diabetic patients. Slowing down the decline of kidney function in diabetes is a great challenge. Current therapy is based on the optimal control of glycaemia and blood pressure as well as reduction of albuminuria (and proteinuria). Angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers are used for these goals. A number of studies are being conducted to discover new drugs and look for new properties of currently used drugs to ameliorate the progression of kidney damage. In the future it may allow for a better quality of life and longer preservation of kidney function in diabetic patients. As a new perspective: the optimal therapy for diabetic nephropathy should be multifactorial and target all the deleterious pathways involved in progression of kidney damage.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2012, 16, 138-142)

W ostatnich dziesięcioleciach obserwuje się alarmujące tempo wzrostu częstości występowania cukrzycy nie tylko w krajach uprzemysłowionych, lecz także staje się ona poważnym zagrożeniem dla ludności krajów rozwijających się.

Szacuje się, że w roku 2010 na całym świecie było dotkniętych tą chorobą 285 mln osób (6,4%), podczas gdy prognoza zachowalności na rok 2030 wynosi 439 mln ludzi (7,7%) [63].

Zwiększająca się częstość występowania cukrzycy w skali globalnej jest związana ze starzeniem się społeczeństwa, urbanizacją, rozpowszechnianiem się otyłości i niedostateczną aktywnością fizyczną.

Przewlekła hiperglikemia prowadzi do trwałych zmian chorobowych w ścianach dużych i małych naczyń krwionośnych, stojąc u podstawy powikłań makro- i mikroangiopatycznych, będących przyczyną zwiększonej chorobowości i śmiertelności chorych na cukrzycę.

Jednym z przejawów zaburzenia czyn-

ności mikrokrążenia, stanowiącym istotne powikłanie cukrzycy jest cukrzycowa choroba nerek, która dotyka 15-40% pacjentów z cukrzycą typu 1 lub typu 2 i jest obecnie najczęstszą przyczyną schyłkowej niewydolności nerek (*end-stage renal disease*; ESRD) [14,56]. Wyniki ostatnio opublikowanych badań sugerują, że częstość występowania ESRD u chorych z nefropatią cukrzycową ma jednak tendencję spadkową [11]. Rośnie natomiast liczba badań koncentrujących się na mechanizmach patofizjologicznych oraz strategiach zapobiegawczych i nowych potencjalnych sposobach leczenia cukrzycowej choroby nerek.

W tej pracy przedstawiono aktualne zalecenia dotyczące leczenia cukrzycowej choroby nerek, oraz nowe możliwości terapeutyczne, które być może pozwolą na dalsze spowolnienie postępu choroby.

W ostatnich latach poznano mechanizmy, które leżą u podstawy zmian patologicznych w nerkach, białkomoczu oraz zmniejszenia przesączania kłębuszkowego.

Katarzyna ŁABNO-KIRSZNIOK

Grzegorz PIECHA

Andrzej WIĘCEK

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

Słowa kluczowe:

- cukrzyca
- przewlekła choroba nerek
- albuminuria
- hiperglikemia

Key words:

- diabetes
- chronic kidney disease
- albuminuria
- hyperglycaemia

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. Andrzej Więcek
ul. Francuska 20-24, 40-027 Katowice
tel. +48 32-2552695; fax +48 32-2553726
e-mail: awiecek@sum.edu.pl

Hiperglikemia indukuje stres oksydacyjny i prowadzi do nadmiernego wytwarzania reaktywnych form tlenu, zaburzając w ten sposób równowagę oksydacyjno-antyoksydacyjną. Ponadto hiperglikemia aktywuje jądrowy czynnik transkrypcyjny NF- κ B, wpływając na zwiększenie ekspresji genów prozapalnych, aktywację kinazy białkowej C (PKC), transformującego czynnika wzrostu β (TGF- β) oraz układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS). Wysokie stężenie glukozy w surowicy prowadzi także do aktywacji szlaków polioliowego i heksozaminowego oraz wzmożonego wytwarzania zaawansowanych produktów glikacji (advanced glycation end-products; AGE). Wszystkie wymienione czynniki prowadzą do uszkodzenia komórek i apoptozy podocytów oraz nagromadzenia białek macierzy pozakomórkowej w obrębie kłębuszków, a także tkanki śródmiąższowej [13,18,21,59].

Leczenie cukrzycowej choroby nerek, będącej z reguły elementem uogólnionej angiopatii, opiera się przede wszystkim na usuwaniu czynników ryzyka, takich jak hiperglikemia, nadciśnienie tętnicze czy hiperlipidemia.

Postępowanie nefarmakologiczne jest ukierunkowane również na zwalczanie czynników ryzyka postępu przewlekłej choroby nerek i incydentów sercowo-naczyniowych. U osób z nadwagą i otyłością istotne znaczenie ma obniżenie masy ciała, do którego dąży się poprzez ograniczenie spożycia kalorii oraz zwiększenie wysiłku fizycznego. Zaleca się zaprzestanie palenia tytoniu. U chorych ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym zaleca się ograniczenie spożycia soli, które nie powinno przekraczać 5 g na dobę. Według Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (*American Diabetes Association*; ADA) zalecane spożycie białka u chorych na cukrzycową chorobę nerek wynosi 0,8-1,0 g/kg masy ciała/dobę [5].

HIPERGLIKEMIA

Intensywne leczenie hiperglikemii zapobiega rozwojowi powikłań cukrzycy, w tym wzrostowi albuminurii (białkomoczu), oraz spowalnia utratę czynności wydalniczej nerek [1-2]. Intensywne leczenie mające na celu jak największe obniżenie odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) równocześnie niesie ze sobą zwiększone ryzyko wystąpienia epizodów hipoglikemii. W ostatnich latach wykazano, że zbyt agresywne leczenie hipoglikemizujące i powtarzające się epizody hipoglikemii (w tym bezobjawowe) nie poprawia, a wręcz pogarsza odległe wyniki przeżywalności tych chorych. Wiele badań wykazało, że hipoglikemia zwiększa nie tylko ryzyko niedokrwienia mięśnia sercowego, zaburzeń rytmu serca i nagłej śmierci [9,28,57], lecz także jest czynnikiem ryzyka rozwoju depresji i obniża jakość życia tych chorych [29].

Według najnowszych wytycznych docelowy odsetek HbA_{1c} wynosi <7,0% u większości dorosłych [5] w celu zapobiegania lub spowolnienia postępu powikłań naczyniowych, w tym cukrzycowej choroby nerek. Dopuszcza się natomiast dążenie do osiągnięcia poziomu HbA_{1c} <8,0% u pacjentów z przebytymi epizodami ciężkiej hipoglikemii, ze współistniejącymi zaawansowanymi powikłaniami mikro- i makroangiopatycznymi,

oraz gdy oczekiwana długość życia jest krótka [5].

DYSLIPIDEMIA

W patogenezie rozwoju powikłań cukrzycy duże znaczenie mają zaburzenia przemiany lipidowej [16]. Intensywne leczenie hiperlipidemii zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą [23]. Sugeruje się również, że dyslipidemia uczestniczy w patogenezie i progresji cukrzycowej choroby nerek [34-35,65].

Podwyższone stężenie w surowicy triglicerydów (TG) i bogatych w triglicerydy cząstek VLDL wydaje się być ściśle związane z rozwojem albuminurii. Zmniejszenie stężenia lipidów w surowicy poprzez leczenie hipolipemizujące może zwolnić szybkość utraty filtracji kłębuszkowej (GFR) i zmniejszyć białkomocz [27].

Aktualne wytyczne leczenia dyslipidemii związanej z cukrzycą zalecają stosowanie statyn niezależnie od wyjściowego stężenia lipidów w surowicy u chorych z cukrzycą i chorobą niedokrwinną serca albo powyżej 40 roku życia lub współistniejącym innym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca. U pozostałych chorych, o mniejszym ryzyku powikłań sercowo-naczyniowych, leczenie statyną jest zalecane w przypadku stężenia cholesterolu LDL w surowicy >100 mg/dl [5]. Dotyczy to również biorców nerki [38]. Podstawowym celem leczenia hipolipemizującego jest obniżenie stężenia cholesterolu LDL w surowicy <100 mg/dl u osób bez choroby niedokrwiennej serca i <70 mg/dl u osób ze współistniejącymi objawami choroby niedokrwiennej serca.

Badania opublikowane w poprzednich latach nie wykazały jednakże korzystnego wpływu statyn na zmniejszenie ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych ani też na ograniczenie śmiertelności w populacji chorych hemodializowanych, pomimo znacznej redukcji stężenia cholesterolu LDL [25,68].

Równocześnie należy wspomnieć o obiecujących wynikach badania SHARP, w którym wykazano korzyści dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (w tym hemodializowanych) z zastosowania leczenia skojarzonego simwastatyną i ezetymibem [6]. Zaobserwowane w tym badaniu istotnie zmniejszone ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń naczyniowych związanych z miazdżycą wskazuje na konieczność prowadzenia dalszych badań nad zastosowaniem leczenia hipolipemizującego w zapobieganiu chorobom sercowo-naczyniowym u hemodializowanych chorych na cukrzycę.

ALBUMINURIA

Występowanie albuminurii ma istotne znaczenie rokownicze dla oszacowania ryzyka śmiertelności z powodu powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycową chorobą nerek [60]. Wielkość albuminurii jest także czynnikiem predykcyjnym stopniowej utraty funkcji wydalniczej nerek [19].

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi KDOQI u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym zaleca się stosowanie inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEI) lub blokera receptora AT₁ angiotensyny II (ARB) w przypadku albuminurii powyżej 30 mg/g

kreatyniny. Natomiast nie zaleca się leczenia ACE-I lub ARB pacjentów z normoalbuminurią bez towarzyszącego nadciśnienia tętniczego [4].

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Docelowym ciśnieniem tętniczym u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (w tym z mikroalbuminurią) jest ciśnienie poniżej 130/80 mmHg [3,15]. Jednakże dążenie do dalszego obniżenia ciśnienia tętniczego nie niesie korzyści w leczeniu chorych z cukrzycą i uszkodzeniem nerek. Badanie ACCORD nie wykazało korzyści z intensywnego obniżania skurczowego ciśnienia tętniczego poniżej 120 mmHg w tej grupie chorych [17].

PERSPEKTYWY LECZENIA CUKRZYCOWEJ CHOROBY NEREK

Zważywszy że kluczową rolę w patogenezie cukrzycowego uszkodzenia nerek pełni aktywacja układu RAA, obecnie najważniejszą strategią leczenia nefropatii cukrzycowej jest farmakologiczna blokada układu RAA przez ACEI lub ARB [7,10,39,52].

Poszukiwanie nowych możliwości blokady układu RAA jest przedmiotem licznych prac klinicznych i doświadczalnych, wśród których zastosowanie inhibitora reniny-angiotensynienu przyniosło dodatkowe korzyści u pacjentów z cukrzycą. Zastosowanie aliskirenu spowodowało nie tylko lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego, ale także zmniejszyło albuminurię i spowolniło tempo utraty czynności wydalniczej nerek [53]. Niestety przerwanie badania ALTITUDE z powodu występowania licznych zdarzeń niepożądanych postawiło znak zapytania nad miejscem aliskirenu w praktyce klinicznej [44].

Odąd pojawiły się pierwsze doniesienia o korzyściach płynących z zastosowania ARB - losartanu [10], irbesartanu [39], telmisartanu [7] w hamowaniu postępu cukrzycowej choroby nerek, oraz zmniejszeniu częstości rozwoju schyłkowej niewydolności nerek, nieustannie trwają badania nad nowymi lekami z tej grupy. Wykazano, że olmesartan opóźnia pojawienie się albuminurii [30], a działając stymulująco na receptor AT₂ zmniejsza nasilenie stresu oksydacyjnego, przeciwdziałając pogłębieniu stopnia uszkodzenia nerek [37]. Dotychczasowe badania sugerują przewagę olmesartanu nad innymi ARB w leczeniu początkowego stadium nefropatii cukrzycowej [30,32]. Niestety pomimo znamiennej zmniejszenia albuminurii, u chorych leczonych olmesartanem stwierdzono znamienne większą śmiertelność [30]. To ostatnie, nieoczekiwane stwierdzenie sprawiło, że miejsce olmesartanu w leczeniu wczesnej fazy cukrzycowej choroby nerek nie jest jeszcze jednoznacznie ustalone i wymaga dalszych badań nie tyle określających skuteczność co bardziej bezpieczeństwo takiego leczenia.

Blokada receptora mineralokortykoidowego zmniejsza albuminurię u chorych na cukrzycę [49], a w badaniach doświadczalnych hamuje postęp uszkodzenia nerek [50,66]. Należy jednak pamiętać, że stosowanie leków blokujących receptor mineralokortykoidowy może wiązać się z wystąpieniem hiperkalemii, szczególnie u chorych na cukrzycę, w podeszłym wieku, z upośledzo-

ną czynnością wydalniczą nerek lub przyjmującej ACEI lub ARB. W badaniu, w którym wykazano obniżenie albuminurii w wyniku zastosowania spironolaktonu u chorych na cukrzycę u 10% (2/21) chorych obserwowano ciężką hiperkalemię ($K \geq 5,7$ mmol/l) [49].

W ostatnich latach pojawiły się nowe cele i strategie terapeutyczne w zapobieganiu postępowi powikłań narządowych w cukrzycy (tabela I).

Wiele badań opublikowanych w ostatnim czasie dotyczy potencjalnego działania nerkoochronnego witaminy D i jej analogów w cukrzycowej chorobie nerek. Odkrycie jądrowego receptora witaminy D (VDR) w wielu komórkach i rola w kontroli ekspresji ponad 200 genów [24,31,64] ujawniły zupełnie nowe aspekty nieklasycznego, tj. poza wpływem na gospodarkę wapniowo-fosforanową i wydzielanie parathormonu, plejotropowego działania witaminy D, w tym nefroprotekcijną rolę jej analogów [40].

Wykazano, że agoniści VDR hamują aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) hamując syntezę reniny [41], a także obniżają stężenie transformującego czynnika wzrostu (TGF- β), zapobiegają szkliwieniu kłębuszków i włóknieniu tkanki śródmiąższowej [71]. Działanie analogów witaminy D wywołuje synergistyczny efekt z blokerami receptora typu 1 angiotensyny (ARB) w utrzymaniu prawidłowej bariery filtracyjnej kłębuszka, co zmniejsza albuminurię i spowalnia progresję choroby nerek w badaniach doświadczalnych [20].

W patogenezie cukrzycowej choroby nerek uczestniczy przewlekły stan zapalny, oraz stres oksydacyjny [12].

W ostatnim czasie pojawiły się nowe możliwości terapeutyczne oparte na zastosowaniu przeciwutleniaczy i modulatorów stanu zapalnego. Jednym z nich jest bardoksolon, syntetyczny triterpenoid, który zwiększa aktywność czynnika transkrypcyjnego Nrf2, przez co hamuje nasilenie stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego [22]. W badaniach doświadczalnych, zniesienie aktywności Nrf2 prowadzi do uszkodzenia nerek związanego z rozwojem stanu zapalnego [42,70]. W ostatnio opublikowanym badaniu u chorych z przewlekłą chorobą nerek w przebiegu nefropatii cukrzycowej stosowanie bardoksolonu wiązało się ze wzrostem obliczonego GFR utrzymującym się przez 52 tygodnie [55]. We wcześniejszym, krótkotrwałym badaniu nie stwierdzono wpływu bardoksolonu na wydalanie i wytwarzanie kreatyniny [54], co sugeruje, że obserwowany wzrost szacowanego GFR nie jest jedynie skutkiem wpływu tego leku na metabolizm kreatyniny.

Ważnymi związkami, wykazującymi właściwości antyfibrotyczne i przeciwzapalne poprzez modulowanie aktywności cytokin, czynników wzrostu i TGF- β , są pirfenidon [61] i fluorofenidon [67]. Działanie pirfenidonu i fluorofenidonu polega na zmniejszeniu zwłóknienia nerek poprzez blokowanie syntezy TGF- β , którego zwiększoną ekspresję zanotowano w nerkach w odpowiedzi na hiperglikemię [62]. Ostatnie doniesienia sugerują, że pirfenidon i fluorofenidon zwalniają szybkość utraty filtracji kłębuszkowej w modelach doświadczalnych PChN związanej z cukrzycą [62,67] i mają szansę stać się obiecującą opcją terapeutyczną dla chorych z

Tabela I

Potencjalne nowe metody leczenia cukrzycowej choroby nerek.
Potential new treatment methods for diabetic kidney disease.

Grupa leków	Mechanizm działania nefroprotekcijnego
Agoniści receptora witaminy D (VDR) [20,40-41,71]	Zmniejszenie syntezy reniny Zmniejszenie syntezy TGF- β Zmniejszenie białkomoczu
Bardoksolon [22,55]	Aktywacja czynnika Nrf2 Hamowanie nasilenia stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego
Pirfenidon, fluorofenidon [61-62,67]	Zmniejszenie syntezy TGF- β Zahamowanie włóknienia nerek
Inhibitory AGE/RAGE [33,46,51]	Zmniejszenie wytwarzania końcowych produktów zaawansowanej glikacji (AGE) i hamowanie ich receptorów (RAGE) Hamowanie nasilenia stanu zapalnego
Pentoksyfilina [48,58]	Dodatkowe zmniejszenie białkomoczu w połączeniu z ACEI/ARB
Antagoniści receptora endoteliny [43,69]	Hamowanie receptora ETa Zmniejszenie białkomoczu
Cholecystokina [45]	Działanie przeciwzapalne Ochrona podocytów
Antagoniści receptora kanabinowego [47]	Działanie przeciwzapalne Zmniejszenie białkomoczu

cukrzycową chorobą nerek.

W rozwoju powikłań cukrzycy, w tym cukrzycowej choroby nerek ważną rolę pełnią końcowe produkty zaawansowanej glikacji białek (*advanced glycation end-products*; AGE) i ich receptory (RAGE). Liczne badania nad możliwościami terapii powikłań cukrzycy z udziałem AGE sugerują, że zastosowanie inhibitorów AGE takich jak aminoguanidyna, ALT 946, pirydoksamina czy alagebrium opóźnia rozwój i progresję cukrzycowych zmian naczyniowych i uszkodzenia nerek [33,46]. Niektóre z nich jak np. alagebrium poprzez eliminację wiązań krzyżowych produktów zaawansowanej glikacji przeciwdziałają ich niekorzystnym skutkom w rozwoju doświadczalnej cukrzycowej choroby nerek [33,51]. Inne badania wykazały, że zastosowanie poprzez eliminację wiązań krzyżowych produktów zaawansowanej glikacji przeciwdziałają ich niekorzystnym skutkom w rozwoju doświadczalnej cukrzycowej choroby nerek [33,51]. Inne badania wykazały, że zastosowanie poprzez eliminację wiązań krzyżowych produktów zaawansowanej glikacji przeciwdziałają ich niekorzystnym skutkom w rozwoju doświadczalnej cukrzycowej choroby nerek [33,51]. Inne badania wykazały, że zastosowanie poprzez eliminację wiązań krzyżowych produktów zaawansowanej glikacji przeciwdziałają ich niekorzystnym skutkom w rozwoju doświadczalnej cukrzycowej choroby nerek [33,51].

Nadal podstawą terapii cukrzycowej choroby nerek opóźniającej jej progresję jest zmniejszanie białkomoczu. Obecne leczenie zapewnia tylko częściową nefroprotekcję, stąd wiele wysiłków badawczych skupia się na poszukiwaniu nowych opcji terapeutycznych umożliwiających zmniejszenie utraty białka z moczem.

W ostatnich latach zainteresowaniem cieszy się pentoksyfilina. Wykazano jej korzystny wpływ w połączeniu z ACEI lub ARB na zmniejszenie białkomoczu, oraz albuminurii, sugerując, że może być pomocną bronią w walce z cukrzycową chorobą nerek [48,58].

Intensywnie badaną grupą związków, zmniejszających białkomocz są antagoniści receptorów endoteliny. Przedstawicielem tej grupy stosowanym w badaniach klinicznych jest antagonistą endoteliny A (ETa) - avosentan. Wykazano, u chorych na cukrzycę, że leczenie avosentanem zmniejsza albuminurię o ponad 30% w porównaniu z grupą kontrolną [69]. Jednakże, w związku z licznymi objawami niepożądanymi tego leku (w tym zwłaszcza znaczne przewodnienie i obrzęki) dalsze badania z zastosowaniem

avosentanu zostały obecnie całkowicie zaprzestane [43].

Ostatnio postuluje się przeciwzapalną rolę cholecystokiny (CCK) w rozwoju nefropatii cukrzycowej. Okazuje się bowiem, że CCK hamuje aktywację makrofagów oraz ekspresję prozapalnych produktów stymulujących migrację leukocytów. Ponadto, w badaniach doświadczalnych, podanie siarczanowego oktapeptydu cholecystokiny (CCK-8S) zmniejsza albuminurię oraz hamuje utratę podocytów, co może mieć ogromne znaczenie dla opracowania nowej strategii leczenia wczesnych stadiów cukrzycowej choroby nerek [45].

Leki wpływające na układ endokannabinowy stopniowo zyskują coraz większą uwagę badaczy w kontekście nie tylko terapii zaburzeń metabolicznych występujących w cukrzycy, ale także leczenia wspomagającego w hamowaniu rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy, w tym nefropatii cukrzycowej. W badaniach doświadczalnych na myszach stwierdzono w przebiegu cukrzycy zwiększoną ekspresję receptorów kanabinoidów CB1 na podocytach [8]. W modelu doświadczalnym u myszy zastosowanie antagonisty receptora kanabinoidowego (Rimonabant) znacząco zmniejszyło albuminurię oraz ekspansję macierzy mezangium kłębuszków nerkowych, a także przyczyniło się do redukcji uwalniania cytokin o silnym działaniu profibrotycznym i prozapalnym [47]. Wyniki te sugerują nefroprotekcijną rolę blokerów receptora CB1 poprzez ich właściwości metaboliczne oraz antyfibrotyczne.

PODSUMOWANIE

Dokonujemy się nieprzerwanie postęp w leczeniu cukrzycy, oraz jej powikłań dając nadzieję na skuteczniejszą walkę z progresją utraty funkcji wydalniczej nerek i tym samym poprawę jakości życia, poprzez zmniejszenie ryzyka pojawienia się schyłkowej niewydolności nerek. Wieloczynnikowa terapia skierowana przeciwko wszystkim mechanizmom prowadzącym do uszkodzenia nerek zwiększy niewątpliwie szansę powodzenia utrzymania prawidłowej czynności wydalniczej nerek, ale także umożliwi

zmniejszenie częstości wystąpienia innych powikłań narządowych. Nadal jednak potrzebne są dalsze badania nad potwierdzeniem skuteczności i bezpieczeństwa tych nowych strategii terapeutycznych cukrzycowej choroby nerek u ludzi (tabela 1). Optymalizacja leczenia cukrzycy i jej powikłań powinna wynikać z interdyscyplinarnego spojrzenia na tę najczęściej obecnie występującą chorobę cywilizacyjną.

Piśmiennictwo

- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998, 352, 854.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998, 352, 837.
- K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2004, 43, S1.
- KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2007, 49, S12.
- Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care* 2012, 35 (Suppl. 1), S11.
- Baigent C., Landray M.J., Reith C. et al.: 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.
- Barnett A.H., Bain S.C., Bouter P. et al.: Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2004, 351, 1952.
- Barutta F., Corbelli A., Mastrocola R. et al.: Cannabinoid receptor 1 blockade ameliorates albuminuria in experimental diabetic nephropathy. *Diabetes* 2010, 59, 1046.
- Bonds D.E., Kurashige E.M., Bergenstal R. et al.: Severe hypoglycemia monitoring and risk management procedures in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am. J. Cardiol.* 2007, 99, 80i.
- Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al.: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2001, 345, 861.
- 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. *Diab. Care* 2010, 33, 73.
- Cachofeiro V., Goicochea M., de Vinuesa S.G. et al.: Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Int.* 2008, S4.
- Calcutt N.A., Cooper M.E., Kern T.S. et al.: Therapies for hyperglycaemia-induced diabetic complications: from animal models to clinical trials. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2009, 8, 417.
- Caramori M.L., Mauer M.: Diabetes and nephropathy. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2003, 12, 273.
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al.: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003, 289, 2560.
- Coonrod B.A., Ellis D., Becker D.J. et al.: Predictors of microalbuminuria in individuals with IDDM. *Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Diab. Care* 1993, 16, 1376.
- Cushman W.C., Evans G.W., Byington R.P. et al.: Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2010, 362, 1575.
- D'Agati V., Schmidt A.M.: RAGE and the pathogenesis of chronic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2010, 6, 352.
- de Zeeuw D.: Albuminuria: a target for treatment of type 2 diabetic nephropathy. *Semin. Nephrol.* 2007, 27, 172.
- Deb D.K., Sun T., Wong K.E. et al.: Combined vitamin D analog and AT1 receptor antagonist synergistically block the development of kidney disease in a model of type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2010, 77, 1000.
- Decleves A.E., Sharma K.: New pharmacological treatments for improving renal outcomes in diabetes. *Nat. Rev. Nephrol.* 2010, 6, 371.
- Dinkova-Kostova A.T., Liby K.T., Stephenson K.K. et al.: Extremely potent triterpenoid inducers of the phase 2 response: correlations of protection against oxidant and inflammatory stress. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2005, 102, 4584.
- Dominguez J.H., Tang N., Xu W. et al.: Studies of renal injury III: lipid-induced nephropathy in type II diabetes. *Kidney Int.* 2000, 57, 92.
- Dusso A.S., Brown A.J., Slatopolsky E.: Vitamin D. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2005, 289, F8.
- Fellstrom B.C., Jardine A.G., Schmedier R.E. et al.: Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2009, 360, 1395.
- Flyvbjerg A., Denner L., Schrijvers B.F. et al.: Long-term renal effects of a neutralizing RAGE antibody in obese type 2 diabetic mice. *Diabetes* 2004, 53, 166.
- 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.
- Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P. et al.: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008, 358, 2545.
- 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.
- Haller H., Ito S., Izzo J.L., Jr. et al.: Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2011, 364, 907.
- Holick M.F.: Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007, 357, 266.
- Ikeda H., Hamamoto Y., Honjo S. et al.: Olmesartan reduced microalbuminuria in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2009, 83, 117.
- Jandeleit-Dahm K.A., Lassila M., Allen T.J.: Advanced glycation end products in diabetes-associated atherosclerosis and renal disease: interventional studies. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005, 1043, 759.
- Jenkins A.J., Lyons T.J., Zheng D. et al.: Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: associations with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2003, 64, 817.
- Jenkins A.J., Rowley K.G., Lyons T.J. et al.: Lipoproteins and diabetic microvascular complications. *Curr. Pharm. Des.* 2004, 10, 3395.
- Jensen L.J., Denner L., Schrijvers B.F. et al.: Renal effects of a neutralising RAGE-antibody in long-term streptozotocin-diabetic mice. *J. Endocrinol.* 2006, 188, 493.
- Jo F., Morimoto S., Nakahigashi M. et al.: Olmesartan induces renoprotective effects by stimulating angiotensin type 2 receptors and reducing oxidative stress in diabetic nephropathy. *Kid. Blood. Press. Res.* 2011, 34, 418.
- Kasiske B.L., Zeier M.G., Chapman J.R. et al.: KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int.* 2010, 77, 299.
- Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al.: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001, 345, 851.
- Li Y.C.: Renoprotective effects of vitamin D analogs. *Kidney Int.* 2010, 78, 134.
- Li Y.C., Kong J., Wei M. et al.: 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J. Clin. Invest.* 2002, 110, 229.
- Ma Q., Battelli L., Hubbs A.F.: Multiorgan auto-immune inflammation, enhanced lymphoproliferation, and impaired homeostasis of reactive oxygen species in mice lacking the antioxidant-activated transcription factor Nrf2. *Am. J. Pathol.* 2006, 168, 1960.
- Mann J.F., Green D., Jamerson K. et al.: Avosentan for overt diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010, 21, 527.
- McMurray J.J., Abraham W.T., Dickstein K. et al.: Aliskiren, ALTITUDE, and the implications for ATMOSPHERE. *Eur. J. Heart. Fail.* 2012, 14, 341.
- Miyamoto S., Shikata K., Miyasaka K. et al.: Cholestyramin Plays a Novel Protective Role in Diabetic Kidney Through Anti-inflammatory Actions on Macrophage: Anti-inflammatory Effect of Cholestyramin. *Diabetes* 2012, 61, 897.
- Nakamura S., Li H., Adijiang A. et al.: Pyridoxal phosphate prevents progression of diabetic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007, 22, 2165.
- Nam D.H., Lee M.H., Kim J.E. et al.: Blockade of cannabinoid receptor 1 improves insulin resistance, lipid metabolism, and diabetic nephropathy in db/db mice. *Endocrinology* 2012, 153, 1387.
- Navarro J.F., Mora C., Muros M. et al.: Additive antiproteinuric effect of pentoxifylline in patients with type 2 diabetes under angiotensin II receptor blockade: a short-term, randomized, controlled trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005, 16, 2119.
- Nielsen S.E., Persson F., Frandsen E. et al.: Spironolactone diminishes urinary albumin excretion in patients with type 1 diabetes and microalbuminuria: a randomized placebo-controlled crossover study. *Diabet. Med.* 2012, doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03585.x.
- Nishiyama A., Kobori H., Konishi Y. et al.: Mineralocorticoid receptor blockade enhances the antiproteinuric effect of an angiotensin II blocker through inhibiting podocyte injury in type 2 diabetic rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2010, 332, 1072.
- Park J., Kwon M.K., Huh J.Y. et al.: Renoprotective antioxidant effect of alagebrum in experimental diabetes. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011, 26, 3474.
- Parving H.H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J. et al.: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001, 345, 870.
- Parving H.H., Persson F., Lewis J.B. et al.: Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2008, 358, 2433.
- Pergola P.E., Krauth M., Huff J.W. et al.: Effect of bardoxolone methyl on kidney function in patients with T2D and Stage 3b-4 CKD. *Am. J. Nephrol.* 2011, 33, 469.
- Pergola P.E., Raskin P., Toto R.D. et al.: Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2011, 365, 327.
- Reutens A.T., Atkins R.C.: Epidemiology of diabetic nephropathy. *Contrib. Nephrol.* 2011, 170, 1.
- Robinson R.T., Harris N.D., Ireland R.H. et al.: Mechanisms of abnormal cardiac repolarization during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes* 2003, 52, 1469.
- Rodriguez-Moran M., Guerrero-Romero F.: Efficacy of pentoxifylline in the management of microalbuminuria in patients with diabetes. *Curr. Diabetes Rev.* 2008, 4, 55.
- Ruggenti P., Cravedi P., Remuzzi G.: The RAAS in the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy. *Nat. Rev. Nephrol.* 2010, 6, 319.
- Sasso F.C., Chiodini P., Carbonara O. et al.: High cardiovascular risk in patients with Type 2 diabetic nephropathy: the predictive role of albuminuria and glomerular filtration rate. The NID-2 Prospective Cohort Study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011.
- Schaefer C.J., Ruhmnd D.W., Pan L. et al.: Antifibrotic activities of pifenidone in animal models. *Eur. Respir. Rev.* 2011, 20, 85.
- Sharma K., Ix J.H., Mathew A.V. et al.: Pifenidone for diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011, 22, 1144.
- 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.
- Stumpf W.E., Sar M., Reid F.A. et al.: Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science* 1979, 206, 1188.

65. Tolonen N., Forsblom C., Thorn L. et al.: Lipid abnormalities predict progression of renal disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2009, 52, 2522.
66. Toyonaga J., Tsuruya K., Ikeda H. et al.: Spironolactone inhibits hyperglycemia-induced podocyte injury by attenuating ROS production. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011, 26, 2475.
67. Wang L.H., Liu J.S., Ning W.B. et al.: Fluorfenidone attenuates diabetic nephropathy and kidney fibrosis in db/db mice. *Pharmacology* 2011, 88, 88.
68. Wanner C., Krane V., Marz W. et al.: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2005, 353, 238.
69. Wenzel R.R., Littke T., Kuranoff S. et al.: Avasentan reduces albumin excretion in diabetics with macroalbuminuria. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009, 20, 655.
70. Yoh K., Itoh K., Enomoto A. et al.: Nrf2-deficient female mice develop lupus-like autoimmune nephritis. *Kidney Int.* 2001, 60, 1343.
71. Zhang Z., Sun L., Wang Y. et al.: Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2008, 73, 163.