

**Received:** 2009.07.07  
**Accepted:** 2009.11.17  
**Published:** 2009.12.07

## Substancje chemiczne – czynnikami ryzyka nefropatii cukrzycowej

### Chemical substances as risk factors of nephropathy in diabetes mellitus

**Zofia Marchewka, Agata Grzebinoga**

Pracownia Markerów Nefrotoksyczności Środowiskowej, Katedra i Zakład Toksykologii Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

#### Streszczenie

Cukrzyca, jako choroba metaboliczna, nie jest zaliczana do grona schorzeń indukowanych substancjami toksycznymi czy zanieczyszczeniami obecnymi w przyrodzie. Mimo to, istnieje wiele dowodów, że niektóre związki chemiczne mają niebagatelne znaczenie w rozwoju cukrzycy. Z kolei narażenie na substancje o nefrotoksycznym potencjale jest szczególnie niebezpieczne dla diabetyków, gdyż przyspiesza i pogłębia nefropatię cukrzycową. W pracy omówiono związek między ksenobiotykami a rozwojem cukrzycy i nefropatii cukrzycowej ze szczególnym uwzględnieniem tych, które w największym stopniu uszkadzają nerki. Są to kadm, żelazo, ołów, arsen, polichlorowane związki organiczne, związki azotu oraz środki kontrastowe. Ponadto przedstawiono mechanizmy indukcji cukrzycy lub uszkodzenia nerek przez te ksenobiotyki.

**Słowa kluczowe:**

**cukrzyca • metale • polichlorowane związki organiczne • związki azotu • środki kontrastowe**

#### Summary

Although diabetes mellitus, a metabolic disease, does not fall into the group of diseases induced by toxic substances or environmental pollution, there is much evidence that some chemicals have considerable importance in its development. Exposure to substances with potential renal toxicity is especially dangerous for diabetics because it accelerates and intensifies diabetic nephropathy. This paper discusses the relationship between the xenobiotics and the development of diabetes mellitus and diabetic nephropathy with particular emphasis on those substances that causes the greatest damage to the kidneys. These are cadmium, iron, lead, arsenic, polychlorinated organic compounds, nitrogen compounds, and contrast agents. In addition, the mechanisms of diabetes mellitus induction or kidney damage by these xenobiotics are described.

**Key words:**

**diabetes mellitus • metals • polychlorinated organic compounds • nitrogen compounds • contrast remedies**

**Full-text PDF:**

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=900052>

**Word count:**

2585

**Tables:**

–

**Figures:**

–

**References:**

30

**Adres autorki:** dr Zofia Marchewka, Katedra i Zakład Toksykologii AM, ul. Traugutta 57/59, 50-417 Wrocław;  
e-mail: zomar@tox.am.wroc.pl

**Wykaz skrótów:** **DDE** – 1,1-dichloro-2,2-bis-(p-chlorofenylo)-etylen; **DDT** – dichlorodifenylo-trichloroetan; **NF-κB** – transkrypcyjny czynnik jądrowy; **PCB** – pochodne polichlorobifenylu; **PCDD** – polichlorowane dibenzo-p-dioksyny; **TCDD** – 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksyna; **TNF-α** – czynnika martwicy nowotworu α.

## WSTĘP

Wraz z rozwojem cywilizacji następują niekorzystne zmiany stylu życia, których następstwem, oprócz zwiększającej się częstości występowania nadciśnienia tętniczego i otyłości, jest coraz częstsze rozpoznawanie cukrzycy [7].

Obecna edukacja pacjentów, stosowanie leków przeciwcukrzycowych oraz dostępność insuliny sprawiły, że podstawowym problemem zdrowotnym współczesnej diabetologii stało się leczenie i zapobieganie konsekwencjom późnych powikłań. Jednym z tych powikłań są mikroangiopatie cukrzycowe, prowadzące między innymi do uszkodzenia nerek [16].

Nefropatia cukrzycowa stanowi poważny problem ze względu na to, że jest główną przyczyną schyłkowej niewydolności nerek zarówno w Europie Zachodniej jak i w Stanach Zjednoczonych [7]. Istnieje wiele ksenobiotyków mających związek z rozwojem cukrzycy i nefropatii cukrzycowej.

## METALE CIĘŻKIE A ROZWÓJ CUKRZYCY I NEFROPATII CUKRZYCOWEJ

**Żelazo**, mimo iż jest metalem niezbędnym dla organizmu człowieka, dzięki łatwości z jaką oddaje i przyłącza elektrony, ma znaczenie w indukcji cukrzycy. Zaobserwowano, że częstotliwość cukrzycy wzrasta u chorych z dziedziczną hemochromatozą, co po raz pierwszy pozwoliło przypuszczać, że przeładowanie organizmu żelazem prowadzi do zaburzenia metabolizmu glukozy. W czasie badania pacjentów z pierwszym typem hemochromatozy zauważono, że aż u 60% rozwinęła się cukrzyca, w wyniku niedoboru lub oporności na insulinę. Ponadto, zastosowanie w tej grupie pacjentów związków chelatujących żelazo, pozwoliło na istotne zmniejszenie dawkowania lub całkowite zrezygnowanie ze stosowania leków hipoglikemizujących. Również w innych chorobach związanych z nadmierną kumulacją żelaza zaobserwowano wzrost zapadalności na cukrzycę typu drugiego, np. w dziedzicznej aceruloplazminemii, atansferynemii, w młodzieńczej hemochromatozie (u 25% pacjentów stwierdzono nietolerancję glukozy), a także w hemosyderozie wywołanej zakażeniem wirusem HCV. Stwierdzono, że niedobór insuliny jest wynikiem gromadzenia się żelaza w śródmiąższowych komórkach trzustki, co prowadzi do nadmiernego odkładania kolagenu i wadliwej mikrocyrkulacji w komórkach, a wolne rodniki powstałe w reakcjach katalizowanych przez żelazo pośredniczą w uszkodzeniu narządów u tych pacjentów przyspieszając m.in. początek nefropatii cukrzycowej [25].

Nie tylko defekty genetyczne, ale również duże spożycie żelaza może spowodować zwiększenie się zapasów tego pierwiastka w organizmie, a to z kolei prowadzi do wzrostu ryzyka insulinooporności, zespołu metabolicznego

oraz rozwinęcia się cukrzycy typu 2 [25]. W jednym z badań stwierdzono, że średnie stężenie ferrytyny w osoczu u chorych z cukrzycą jest znacząco wyższe w porównaniu z grupą kontrolną [14].

Udział żelaza w patogenezie nefropatii cukrzycowej, potwierdzono również w badaniach epidemiologicznych oraz badaniach na zwierzętach. U zwierząt, u których wywołano cukrzycę, wykazano większy przyrost zawartości żelaza w nerkach niż u zwierząt zdrowych. Stwierdzono, że reakcje wolnorodnikowe wywołane hiperglikemią i hiperlipidemią zwiększają dostępność wewnątrzkomórkowego żelaza, które jeszcze bardziej pogłębia stres oksydacyjny i uszkodzenie nerek. Ponadto u diabetyków zaobserwowano wzrost wydalania z moczem żelaza już we wczesnych etapach cukrzycowego uszkodzenia nerek. Stwierdzono, że progresji nefropatii cukrzycowej można zapobiec przez stosowanie diety ubogiej w żelazo lub podanie związków chelatujących żelazo [25]. W randomizowanym badaniu obejmującym 191 pacjentów z cukrzycą, proteinurią i spadkiem filtracji kłębuszkowej udowodniono, że dieta z małą ilością przyswajalnego żelaza, ograniczoną ilością węglowodanów i uboga w polifenole wpływała bardziej protekcyjnie w stosunku do nerek niż standardowa dieta z ograniczoną podażą białek [10].

Przypuszcza się, że żelazo wpływa na rozwój cukrzycy, pośrednicząc w 3 podstawowych mechanizmach odpowiedzialnych za indukcję schorzenia: w generacji stresu oksydacyjnego komórek β trzustki, w powstaniu insulinooporności, a także w uszkodzeniu wątroby [25]. Żelazo jest katalizatorem w reakcjach Fentona i Haber-Weissa, które są głównym źródłem niebezpiecznych dla organizmu rodników wodorotlenkowych.

Wyspy trzustkowe są wyjątkowo podatne na uszkodzenie oksydacyjne, które prowadzi do ich apoptozy, a następnie niedoboru w wydzielaniu insuliny. Wysoka ekspresja transportera metali dwuwartościowych w komórkach β trzustki predysponuje do większej niż w innych komórkach kumulacji żelaza, która dodatkowo pogłębia uszkodzenie spowodowane stresem oksydacyjnym [18,25].

**Kadm** jest nefrotoksycznym metalem z ekstremalnie długim biologicznym okresem półtrwania 15–30 lat. Po przeprowadzeniu wielu przekrojowych badań stwierdzono, że cukrzyca nasila ryzyko indukowanego kadmem uszkodzenia nerek, a zwłaszcza dysfunkcję kłębuszków i cewek nerkowych [1,13]. W badaniu prowadzonym w Pakistanie stwierdzono, że średnie stężenia kadmu we krwi, moczu oraz włosach chorych na cukrzycę typu 2 znacznie przewyższały wartości stwierdzone u zdrowych mieszkańców tego kraju [1]. Schwartz i wsp. [24] zasugerowali, że wydalanie kadmu z moczem w ilości powyżej 1,0 µg/l zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy.

W eksperymentalnych badaniach na zwierzętach, wykazano, że cukrzyca u gryzoni zwiększa ich podatność na nefrotoksyczne działanie kadmu [1,15]. W celu zgłębienia zależności między albuminurią a stopniem narażenia na kadm u osób z cukrzycą typu 2, Haswell-Elkins i wsp. [13] badali chorych z australijskiej wyspy Torres Strait, u których narażenie na ten metal było bardzo duże. Uzyskany w badaniu średni poziom kadmu wśród ludzi z cukrzycą i albuminurią (1,91 µg Cd/g kreatyniny) był wyraźnie wyższy niż u cukrzyków bez albuminurii (0,75 µg Cd/g kreatyniny). Wielkość albuminurii w cukrzycy była istotnie związana ze stopniem wydalania kadmu z moczem. Wyniki wskazują, że poziom metalu w moczu powyżej 2 µg Cd/g kreatyniny sprzyja uszkodzeniu nerek w cukrzycy typu 2. Podobne zależności stwierdził Akesson i wsp. [2], badając szwedzkie kobiety chore na cukrzycę. Albuminuria i stężenie kadmu zarówno w moczu jak i we krwi były znacząco ze sobą powiązane, co wskazuje, że kadm nasila indukowany cukrzycą negatywny wpływ na nerki.

**Ołów.** Przypuszcza się, że wzrost zapadalności na cukrzycę typu 2 w populacjach jest związany m.in. ze wzrostem narażenia środowiskowego na ołów. W celu porównania wpływu ołowiu na pacjentów z cukrzycą typu 2 i na ludzi zdrowych mierzono jego stężenie w moczu, krwi i we włosach tych osób. U diabetyków stwierdzono znacząco wyższe średnie stężenie ołowiu w każdym z zebranych materiałów biologicznych.

Wraz ze starzeniem się organizmu coraz większa ilość ołowiu skumulowanego w kościach jest uwalniana do krążenia, z czym wiąże się wzrost toksyczności metalu w stosunku do narządów, w tym nerek. Innym czynnikiem, również związanym ze starzeniem, który potęguje nefrotoksyczne działanie ołowiu, jest cukrzyca typu 2, gdyż zachorowalność na nią znacząco rośnie powyżej 55 roku życia. Prawdopodobnie obserwowany związek między narażeniem na ołów wśród diabetyków a funkcją nerek, jest wypadkową patologii kłębuszków nerkowych związaną z samą cukrzycą oraz atrofią kanalików i śródmiąższowym zapaleniem nerek spowodowanymi przez ołów [1].

**Arsen.** Badania eksperymentalne na zwierzętach i hodowlach komórkowych dostarczyły informacji o możliwych patologicznych mechanizmach indukowania przez arsen cukrzycy. Stwierdzono, że dzięki podobnym biochemicznym właściwościom arsenu i fosforu, ten pierwszy może zostać podstawiony zamiast fosforu w reakcjach powstawania adenozyntrifosforanu (ATP). W rezultacie powstaje arsenian adenozyndifosforanu, co skutkuje nieprawidłowym wytworzeniem energii i zahamowaniem szlaków metabolicznych wymagających ATP jako źródła energii. Jest również możliwe, że sekrecja ATP-zależnej insuliny zostaje osłabiona z powodu braku dostatecznej podaży energii. Arsen może również wbudowywać się zamiast fosforu w reakcji tworzenia glukozo-6-fosforanu. Związek ten jest nie tylko ważnym mediatorem w glikolizie, glukoneogenezie, glikogenezie i glikogenolizie, ale również ogniwem szlaku pentozowego, w którym powstaje NADPH, dlatego wytworzenie glukozo-6-arsenianu może doprowadzić do niesprawności metabolizmu glukozy. Niedostateczne wytworzenie NADPH zmniejsza zdolność obrony komórek przed stresem oksydacyjnym.

W badaniach eksperymentalnych udowodniono, że arsenian ma duże powinowactwo do grup sulfhydrylowych białek i może wejść z nimi w reakcję, tworząc cykliczny kompleks

tioarsenianu. Ta chemiczna przemiana może być przyczyną zmian w strukturze białek (np. w insulynie) i inaktywacji wielu enzymów i receptorów, w tym receptorów insulinowych, transporterów glukozy GLUTs oraz dehydrogenazy pirogronianu, dehydrogenazy α-ketoglutaranu, co może spowodować zaburzenia transportu i metabolizmu glukozy.

Arsen może również wpłynąć na ekspresję genów. Prawdopodobnie potęguje ekspresję czynnika jądrowego NF-κB, czynnika martwicy nowotworu TNF-α i interleukiny 6 (IL-6), które mają bezpośredni związek z insulinopornością, a hamuje ekspresję receptorów γ aktywowanych przez proliferatory peroksysomów (PPARγ), które odgrywają ważną rolę w homeostazie glukozy przez zwiększanie uwalniania insuliny.

Wykazano, że u osób narażonych na arsen zwiększa się zjawisko stresu oksydacyjnego. Komórki β trzustki są bardziej narażone na uszkodzenie wolnymi rodnikami (ROS), ponieważ mają niewiele enzymów hamujących stres oksydacyjny, takich jak katalaza, peroksydaza glutationu, dysmutaza nadtlenkowa. ROS mogą indukować polimeryzację monomerów budujących polipeptyd zwany amyloidem, który jest wysoce odporny na proteolizę. Agregacja i gromadzenie się amyloidu w wyspach trzustkowych może prowadzić do ich uszkodzenia i zahamowania uwalniania insuliny do krążenia.

Podczas metabolizmu związków arsenu w organizmie mogą powstawać ROS, nadtlenek wodoru, rodnik wodorotlenowy, tlenek azotu, anion ponadtlenkowy, rodnik dimetyloarsenonadtlenkowy i rodnik dimetyloarsenowy. Również nadmierna ekspresja NF-κB spowodowana obecnością arsenu w organizmie, może aktywować stres oksydacyjny, a ten z kolei prowadzi do insulinoporności oraz dysfunkcji komórek β trzustki. Nadtenki mogą także pogarszać sekrecję insuliny. Dlatego indukcja reakcji wolnorodnikowych przez arsen może prowadzić do rozwoju cukrzycy [26].

Nie należy jednak sądzić, że u każdej osoby narażonej na arsen rozwinię się cukrzyca. Trzeba również uwzględnić indywidualną podatność każdego organizmu, czas trwania narażenia, genotyp, stan zdrowia i odżywiania, zdolności detoksykacyjne organizmu oraz możliwość interakcji arsenu z innymi śladowymi elementami.

Związek między narażeniem na arsen a cukrzycą po raz pierwszy został odnotowany wśród mieszkańców Tajwanu przez Laiego i wsp. [4]. Występowanie cukrzycy wśród osób narażonych na duże stężenia arsenu w wodzie pitnej było dwa razy wyższe niż w ogólnej populacji tajwańskiej. Z kolei według Wanga i wsp. [30] liczba zachorowań na cukrzycę w wioskach, w których było duże narażenie na arsen wynosiło 27,4 na 1000 osób, podczas gdy w nieendemicznych miastach mieściło się w granicach 9,0 u kobiet i 9,8 u mężczyzn. W Szwecji przeprowadzono retrospektywne badania dotyczące pracowników narażonych zawodowo na arsen. Pracowników podzielono na trzy grupy, w zależności od wielkości narażenia: mniej niż 0,5 mg/dm<sup>3</sup>, 0,5 mg/dm<sup>3</sup> i powyżej 0,5 mg/dm<sup>3</sup>. Współczynnik ryzyka śmierci z powodu cukrzycy w poszczególnych grupach wynosił odpowiednio: 2,0, 4,2 i 7,0 w porównaniu z nieeksponowaną na arsen grupą kontrolną. W innych badaniach, również przeprowadzonych w Szwecji, współczynnik ryzyka śmierci z powodu cukrzycy u pracowników

wytwórni szkła narażonych na arsen był 1,4-razy większy w porównaniu z grupą kontrolną [27].

W Bangladeszu 30–70 milionów osób było ekspozowanych na arsen znajdujący się w wodzie przeznaczonej do picia. Analizowano częstość występowania cukrzycy wśród mieszkańców tego kraju z widocznym uszkodzeniem i rogowaceniem skóry (co jest wskaźnikiem narażenia na arsen). Stwierdzono, że wraz ze wzrostem narażenia na metal zwiększał się wskaźnik występowania cukrzycy. Znalezione też znaczący zależności od dawki związek między wielkością ekspozycji na arsen a glikozurią [4,27].

Podczas badania mieszkańców Pakistanu, gdzie w ostatnich dekadach wzrosła śmiertelność z powodu cukrzycy, stwierdzono znacznie wyższe stężenia arsenu w moczu zarówno niepalących, jak i palących diabetyków w porównaniu z grupą kontrolną. Podobnie znacząco wyższe były stężenia arsenu we włosach i w krwi chorych na cukrzycę [1].

### ZWIĄZKI AZOTU

Istnieje wiele dowodów na to, że nadmierne zanieczyszczenie związkami azotu wodnego ekosystemu wpływa negatywnie na ludzkie zdrowie. Przyjęcie azotanów i azotynów wraz z wodą lub spożycie ich z pokarmem może ułatwić powstanie insulinozależnej cukrzycy [8,28]. Parslow i wsp. [19] badali związek między wystąpieniem cukrzycy typu 1 wśród dzieci mieszkających na północy Anglii a stężeniem azotanów w wodzie do picia. Po przeprowadzeniu analiz statystycznych badacze udowodnili, że istnieje zależność między powstaniem choroby a podwyższonym poziomem nieorganicznych związków azotu w dostępnej wodzie. Azotany prawdopodobnie są prekursorami substancji chemicznych toksycznych dla trzustki.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że spożycie pokarmów bogatych w nitrozoaminy np. mięs peklowanych i wędzonych czy serów, może się przyczyniać do rozwoju cukrzycy typu 1. W eksperymencie prowadzonym przez Essiena i wsp. [9], gdzie podawano ciężarnym szczurom do spożycia wędzone pstrągi bogate w nitrozoaminy, stwierdzono, że poziom glukozy i insuliny w surowicy urodzonych zwierząt był znacząco wyższy w porównaniu ze zwierzętami kontroli. W badaniach prowadzonych wśród ludzi również stwierdzono związek między częstym spożywaniem pokarmów bogatych w nitrozaminy a ryzykiem cukrzycy. Nitrozaminy są toksyczne dla komórek  $\beta$  trzustki, prawdopodobnie przez zmniejszanie w nich zawartości dinukleotydu nikotynamido-adeninowego (NAD) [8].

### POLICHLOROWANE ZWIĄZKI ORGANICZNE

Mimo iż cukrzyca nie jest uważana za chorobę wywołaną zanieczyszczeniami środowiska, w wielu badaniach stwierdzono, że istnieje zależność między tym schorzeniem a narażeniem na polichlorowe pestycydy czy dioksyny.

Według najnowszych badań spośród chlorowcopochodnych organicznych związków zanieczyszczających środowisko największy wpływ na rozwój cukrzycy typu 2 ma narażenie na pochodne polichlorobifenylu (PCB), polichlorowane dibenzo-p-dioksyny (PCDD), dichlorodifenylotrichloroetan (DDT) i jego metabolit

1,1-dichloro-2,2-bis-(p-chlorofenyl)-etylen (DDE) [20]. Podczas epidemiologicznych badań grupy australijskich pracowników, zauważono, że śmiertelność z powodu cukrzycy była wyższa u osób, które podczas wykonywanej pracy były silnie narażone na dioksyny w porównaniu do pozostałej populacji. Narażenie na dioksyny zwiększa ryzyko cukrzycy typu 2 [23]. Codru i wsp. [5] stwierdzili, że te toksyczne związki powodują hiperinsulinemię i insulinooporność. W jednym z prospektywnych kohortowych badań, obejmującym osoby ekspozowane na 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksynę (TCDD) stwierdzono wzrost ryzyka zapadalności na cukrzycę [17]. Mechanizmem odpowiedzialnym za to było prawdopodobnie pobudzenie przez dioksyny ekspresji czynnika martwicy nowotworu TNF- $\alpha$ , głównie w komórkach tłuszczowych. W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że TCDD obniża ekspresję insulinozależnych transporterów glukozy GLUT4 i zmniejsza trzustkowe wytwarzanie insuliny [20]. W latach 1999–2002 przeprowadzono badania u 2 tysięcy osób, którym mierzono w surowicy stężenia sześciu wybranych chlorowcopochodnych związków. Stwierdzono zależny od dawki związek między wszystkimi badanymi substancjami a cukrzycą. Ponadto zauważono, że zależność ta jest większa u osób młodych i otyłych. Prawdopodobnie otyłość predysponuje do wzrostu retencji i toksyczności dioksyn, co wpływa na wzrost ryzyka cukrzycy [17]. W innych badaniach zasugerowano, że dioksyny mają podobny wpływ na cukrzycę u otyłych, gdyż zmieniają metabolizm glukozy w procesie przypominającym mechanizm zapalny wywołany dużym przyrostem masy: wpływają na ekspresję TNF- $\alpha$ , jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- $\kappa$ B i receptorów GLUT4 [11].

W badaniach przeprowadzonych u weteranów wojny w Wietnamie, którzy byli narażeni na dioksyny, stwierdzono, że związki te powodują zwiększenie zapadalności na cukrzycę oraz że im większe jest narażenie, tym choroba szybciej się rozpoczyna [5,11].

Kolejnymi związkami toksycznymi, mogącymi mieć wpływ na rozwój cukrzycy, są polichlorowane bifenyle (PCB). W kohortowych badaniach prowadzonych przez Vasiliiu i wsp. [29] w Michigan znaleziono liniową zależność między cukrzycą a poziomem PCB w osoczu.

Cox wraz ze wsp. [6] wśród meksykańskiej populacji badał zależność między cukrzycą a stężeniem w surowicy 6 wybranych polichlorowanych związków organicznych. Stwierdzono korelację między chorobą a stężeniem w surowicy  $\beta$ -heksachlorocykloheksanu i zwiększonym narażeniem na DDT i DDE.

Również osoby spożywające tłuste ryby z Morza Bałtyckiego są narażone na organiczne związki polichlorowane. W badaniach żon rybaków stwierdzono, że poziom polichlorowanych pochodnych bifenylu był znacząco związany z wystąpieniem cukrzycy a wraz ze wzrostem narażenia rośnie procent zachorowań kobiet na cukrzycę [20].

Uważa się, że istnieje ścisła zależność między chorobą a narażeniem na związki dioksynopodobne, niż na inne chlorowcopochodne. Przedstawione wyżej wyniki badań potwierdziły, że zanieczyszczenie środowiska chlorowanymi organicznymi związkami podwyższa ryzyko cukrzycy. Nie ustalono

jednak jednoznacznie przyczyny tej zależności. W badaniach na zwierzętach eksponowanych na PCB, zauważono morfologiczne zmiany w komórkach  $\beta$  trzustki oraz zmienioną aktywność enzymów biorących udział w glukoneogenezie [5].

## ŚRODKI KONTRASTOWE

W cukrzycy wzrasta nefrotoksyczność środków kontrastowych, stosowanych w diagnostyce i podczas zabiegów naczyń wieńcowych. Choroba wieńcowa jest częstym powikłaniem cukrzycy. Ważne jest, aby u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą, jodowe środki kontrastowe stosować z ostrożnością [12].

Po podaniu jodoksolu 56 diabetykom, wzrost stężenia kreatyniny w surowicy, świadczący o uszkodzeniu nerek, zaobserwowano aż u 89% pacjentów [3]. Udowodniono, że nie tylko pacjenci z jawną nefropatią cukrzycową, ale również diabetycy z pozornie prawidłową funkcją nerek, stanowią grupę podwyższonego ryzyka rozwoju nefropatii indukowanej środkami kontrastowymi [12]. Podczas badania wpływu jodiksolanu i jowersolu na nerki stwierdzono, że u diabetyków środki te częściej uszkadzają nerki, nawet w porównaniu z chorymi niecierpiącymi na cukrzycę, ale z przewlekłą chorobą nerek [22].

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Afridi H.I., Kazi T.G., Kazi N., Jamali M.K., Arain M.B.: Evaluation of status of toxic metals in biological samples of diabetes mellitus patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2008; 80: 280–288
- [2] Akesson A., Lundh T., Vahter M., Bjellerup P., Lidfeldt J., Nerbrand C., Samsioe G., Strömberg U., Skerfving S.: Tubular and glomerular kidney effects in Swedish women with low environmental cadmium exposure. *Environ. Health Perspect.*, 2005; 113: 1627–1631
- [3] Apelqvist J., Torffvit O., Agardh C.D.: The effect of the non-ionic contrast medium iohexol on glomerular and tubular function in diabetic patients. *Diabet. Med.*, 1996; 13: 487–492
- [4] Chen C.J., Wang S.L., Chiou J.M., Tseng C.H., Chiou H.Y., Hsueh Y.M., Chen S.Y., Wu M.M., Lai M.S.: Arsenic and diabetes and hypertension in human populations: a review. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2007; 222: 298–304
- [5] Codru N., Schymura M.J., Negoita S., Rej R., Carpenter D.O.: Diabetes in relation to serum levels of polychlorinated biphenyls and chlorinated pesticides in adult Native Americans. *Environ. Health Perspect.*, 2007; 115: 1442–1447
- [6] Cox S., Niskar A.S., Narayan K.M., Marcus M.: Prevalence of self-reported diabetes and exposure to organochlorine pesticides among Mexican Americans: Hispanic health and nutrition examination survey, 1982–1984. *Environ. Health Perspect.*, 2007; 115: 1747–1752
- [7] Czekalski S.: Nefropatie w chorobach cywilizacyjnych. *Przew. Lek.*, 2008; 1: 81–84
- [8] Dahlquist G.: The aetiology of type 1 diabetes: an epidemiological perspective. *Acta Paediatr. Suppl.*, 1998; 425: 5–10
- [9] Essien A.D., Akpan J.O.: Diabetogenic property of charred meat on litters of pregnant albino rats. *Niger. J. Physiol. Sci.*, 2006; 21: 37–41
- [10] Facchini F.S., Saylor K.L.: A low-iron-available, polyphenol-enriched, carbohydrate-restricted diet to slow progression of diabetic nephropathy. *Diabetes*, 2003; 52: 1204–1209
- [11] Fujiyoshi P.T., Michalek J.E., Matsumura F.: Molecular epidemiologic evidence for diabetogenic effects of dioxin exposure in U.S. Air Force Veterans of the Vietnam War. *Environ. Health Perspect.*, 2006; 114: 1677–1683
- [12] Hardiek K.J., Katholi R.E., Robbs R.S., Katholi C.E.: Renal effects of contrast media in diabetic patients undergoing diagnostic or interventional coronary angiography. *J. Diabetes Complications*, 2008; 22: 171–177
- [13] Haswell-Elkins M., Satarug S., O'Rourke P., Moore M., Ng J., McGrath V., Walmy M.: Striking association between urinary cadmium level and albuminuria among Torres Strait Islander people with diabetes. *Environ. Res.*, 2008; 106: 379–383
- [14] Jiang R., Manson J.E., Meigs J.B., Ma J., Rifai N., Hu F.B.: Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women. *JAMA*, 2004; 291: 711–717
- [15] Jin T., Nordberg G., Sehlin J., Wallin H., Sandberg S.: The susceptibility to nephrotoxicity of streptozotocin-induced diabetic rats subchronically exposed to cadmium chloride in drinking water. *Toxicology*, 1999; 142: 69–75
- [16] Karnafel W.: Przewlekłe powikłania cukrzycy – patogeneza, implikacje kliniczne. *Przew. Lek.*, 2000; 9: 61–68
- [17] Lee D.H., Lee I.K., Song K., Steffes M., Toscano W.: A strong dose-response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: results from the National Health and Examination Survey 1999–2002. *Diabetes Care*, 2006; 29: 1638–1644
- [18] Mendler M.H., Turlin B., Moirand R., Jouanolle A.M., Sapey T., Guyader D., Le Gall J.Y., Brissot P., David V., Deugnier Y.: Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology*, 1999; 117: 1155–1163
- [19] Parslow R.C., McKinney P.A., Law G.R., Staines A., Williams R., Bodansky H.J.: Incidence of childhood diabetes mellitus in Yorkshire, northern England, is associated with nitrate in drinking water: an ecological analysis. *Diabetologia*, 1997; 40: 550–556
- [20] Rignell-Hydbom A., Rylander L., Hagmar L.: Exposure to persistent organochlorine pollutants and type 2 diabetes mellitus. *Hum. Exp. Toxicol.*, 2007; 26: 447–452
- [21] Rosenberger C., Khamaisi M., Abassi Z., Shilo V., Weksler-Zangen S., Goldfarb M., Shina A., Zibertrest F., Eckardt K.U., Rosen S., Heyman S.N.: Adaptation to hypoxia in the diabetic rat kidney. *Kidney Int.*, 2008; 73: 34–42
- [22] Rudnick M.R., Davidson C., Laskey W., Stafford J.L., Sherwin P.F., Bottnar R., Cambier P., Clark V., Davidson C., DeGent G., Douglas J., Eways E., Farrell P., Fenves A., Fung A., Gellman J., Hanks W.E., Hillegas W., Khosla S., Kingsley E., LaMarche N., Mann T., Markarian M., McFalls E., McGeehin F., Moreyra A., Nader R., O'Bryan J., O'Meallie L., Papadacos S., Piana R., Puidlo J., Rohrbeck S., Rudnick M., Rusterholtz L., Schaefer G., Shunk K., Stafford J.L., Tobis J., Vernace M., Weiland F., Weinstein I., Williams D.: Nephrotoxicity of iodixanol versus ioversol in patients with chronic kidney disease: the Visipaque Angiography/Interventions with Laboratory Outcomes in Renal Insufficiency (VALOR) Trial. *Am. Heart J.*, 2008; 156: 776–782

- [23] Saldana T.M., Basso O., Hoppin J.A., Baird D.D., Knott C., Blair A., Alavanja M.C., Sandler D.P.: Pesticide exposure and self-reported gestational diabetes mellitus in the Agricultural Health Study. *Diabetes Care*, 2007; 30: 529–534
- [24] Schwartz G.G., Il'yasova D., Ivanova A.: Urinary cadmium, impaired fasting glucose, and diabetes in the NHANES III. *Diabetes Care*, 2003; 26: 468–470
- [25] Swaminathan S., Fonseca V.A., Alam M.G., Shah S.V.: The role of iron in diabetes and its complications. *Diabetes Care*, 2007; 30: 1926–1933
- [26] Tseng C.H.: The potential biological mechanisms of arsenic-induced diabetes mellitus. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2004; 197: 67–83
- [27] Tseng C.H., Tseng C.P., Chiou H.Y., Hsueh Y.M., Chong C.K., Chen C.J.: Epidemiologic evidence of diabetogenic effect of arsenic. *Toxicol. Lett.*, 2002; 133: 69–76
- [28] van Maanen J.M., Albering H.J., de Kok T.M., van Breda S.G., Curfs D.M., Vermeer I.T., Ambergen A.W., Wolffenbuttel B.H., Kleinjans J.C., Reeser H.M.: Does the risk of childhood diabetes mellitus require revision of the guideline values for nitrate in drinking water? *Environ. Health Perspect.*, 2000; 108: 457–461
- [29] Vasiliu O., Cameron L., Gardiner J., Deguire P., Karmaus W.: Polybrominated biphenyls, polychlorinated biphenyls, body weight, and incidence of adult-onset diabetes mellitus. *Epidemiology*, 2006; 17: 352–359
- [30] Wang S.L., Pan W.H., Hwu C.M., Ho L.T., Lo C.H., Lin S.L., Jong Y.S.: Incidence of NIDDM and the effects of gender, obesity and hyperinsulinaemia in Taiwan. *Diabetologia*, 1997; 40: 1431–1438

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.