

Stanowisko *American Diabetes Association*

Nefropatia cukrzycowa

Diabetic nephropathy

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 2002, 25, supl. A, S85–S89

Cukrzyca w Stanach Zjednoczonych i w Europie stała się najpowszechniejszą przyczyną schyłkowej niewydolności nerek (ESRD, *end-stage renal disease*). Spowodowały to następujące czynniki:

- 1) wzrost zachorowalności na cukrzycę, szczególnie typu 2;
- 2) wydłużenie życia chorych na cukrzycę;
- 3) włączanie chorych z cukrzycową ESRD do leczenia nerkozastępczego, do którego uprzednio nie byli kwalifikowani.

W Stanach Zjednoczonych cukrzyca stanowi około 40% nowych przypadków ESRD, a koszty leczenia chorych na cukrzycę i ESRD wyniosły w 1997 roku ponad 15,6 biliona dolarów. U około 20–30% chorych na cukrzycę typu 1 lub typu 2 występują objawy nefropatii, która w cukrzycy typu 2 znacznie rzadziej prowadzi do ESRD. Jednak z powodu większej zachorowalności na cukrzycę typu 2 pacjenci ci stanowią ponad 50% chorych aktualnie rozpoczynających dializoterapię. Istnieje znaczna zmienność etniczna pod względem progresji do ESRD — u rdzennych Amerykanów, Amerykanów pochodzenia latynoskiego (zwłaszcza Amerykanów pochodzenia meksykańskiego) i Afroamerykanów istnieje o wiele większe ryzyko rozwinięcia się ESRD niż u białych nie-Latynosów chorych na cukrzycę typu 2. Ostatnie badania wykazały, że odpowiednie postępowanie może w znacznym stopniu opóźnić początek i złagodzić

przebieg nefropatii cukrzycowej, szczególnie we wczesnej fazie rozwoju powikłania. Powyższe wytyczne oparto na ostatnich artykułach przeglądowych, w których omawiano opublikowane badania naukowe i nierozwiązane dotąd problemy. Zawierają one również zalecenia dotyczące wykrywania, prewencji i leczenia wczesnej nefropatii.

Historia naturalna nefropatii cukrzycowej

Najwcześniejszym klinicznym objawem nefropatii cukrzycowej jest pojawienie się niskich, ale już nieprawidłowych stężeń (≥ 30 mg/d. lub $20 \mu\text{g}/\text{min}$) albumin w moczu, co określa się mianem mikroalbuminurii i odpowiada początkowej nefropatii. Bez wdrożenia odpowiedniego leczenia u około 80% chorych na cukrzycę typu 1 z utrwaloną mikroalbuminurią, w ciągu 10–15 lat wydalanie albumin z moczem wzrasta w tempie około 10–20% rocznie, aż do stadium jawnej nefropatii lub albuminurii klinicznej (≥ 300 mg/24 h lub $\geq 200 \mu\text{g}/\text{min}$). Równoległe pojawia się nadciśnienie tętnicze. Jeżeli dojdzie do rozwoju jawnej nefropatii i nadal nie podejmuje się leczenia, w ciągu kilku lat stopniowo obniża się filtracja kłębuszkowa (GFR, *glomerular filtration rate*) ze zmienną szybkością, zależnie od pacjenta (2–20 ml/min/rok). U 50% chorych na cukrzycę typu 1 z jawną nefropatią ESRD rozwija się w ciągu 10 lat, a u ponad 75% w ciągu 20 lat.

U większości chorych na cukrzycę typu 2 w momencie rozpoznania stwierdza się mikroalbuminurię i jawną nefropatię, ponieważ cukrzyca zwykle rozwija się kilka lat, zanim zostanie rozpoznana. Ponadto — jak wykazały wyniki badań biopsyjnych — obecność albuminurii może być mniej specyficzna dla nefropatii cukrzycowej. Bez wdrożenia leczenia u 20–40% chorych na cukrzycę typu 2 z mikroalbuminurią rozwija się jawna nefropatia,

Zalecenia zawarte w tym artykule są oparte na następujących publikacjach: Diabetic nephropathy: etiologic and therapeutic considerations. *Diabetes Rev.* 1995; 3: 510–564 i Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995; 346: 1080–1084.

Copyright © 2002 by *American Diabetes Association, Inc.*
 ADA nie odpowiada za poprawność tłumaczenia

Diabetologia Praktyczna 2002, tom 3, supl. A, A129–A134
 Tłumaczenie: lek. med. Agnieszka Biegańska
 Wydanie polskie: Via Medica

ale w ciągu kolejnych 20 lat tylko u około 20% rozwija się ESRD. Szybkość obniżenia się GFR jest również osobniczo zmienna, lecz ogólnie jest podobna zarówno w cukrzycy typu 1, jak i cukrzycy typu 2. Należy wziąć pod uwagę, że wśród chorych na cukrzycę typu 2 w podeszłym wieku istnieje większe ryzyko zgonu z powodu współistniejącej choroby serca, w związku z tym u wielu osób nie dochodzi do rozwoju wcześniejszych stadiów nefropatii w ESRD. Z drugiej strony, z uwagi na ciągły postęp w zakresie metod leczenia choroby wieńcowej i wydłużanie się okresu życia, u większej liczby chorych na cukrzycę typu 2 może się rozwinąć niewydolność nerek.

Niezależnie od tego, że albuminuria jest najwcześniejszym objawem nefropatii, jest też wskaźnikiem istotnie zwiększonej chorobowości i umieralności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, zarówno wśród chorych na cukrzycę typu 1, jak i typu 2. Z tego też powodu stwierdzenie mikroalbuminurii jest wskazaniem do dalszej diagnostyki w kierunku ewentualnej choroby naczyniowej oraz do energicznych działań eliminujących sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka (np. obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL, leczenie nadciśnienia tętniczego, zaprzestanie palenia tytoniu, zwiększenie aktywności fizycznej itp.). Istnieje kilka wstępnych doniesień sugerujących, że obniżenie stężenia cholesterolu może również zmniejszyć proteinurię.

Badania przesiewowe w kierunku albuminurii

W momencie rozpoznania cukrzycy typu 2 do rutynowo wykonywanych badań powinno należeć badanie moczu. Jeśli stwierdza się obecność białka, w opracowywaniu planu leczenia należy także uwzględnić ocenę ilościową. Jeżeli nie stwierdza się obecności białka w moczu, konieczne jest oznaczenie mikroalbuminurii. Mikroalbuminuria rzadko występuje w krótko trwającej cukrzycy typu 1, dlatego badania w tym kierunku należy wykonywać po

5 latach trwania choroby. Wyniki kilku badań sugerują, że przedpokwitaniowy czas trwania cukrzycy może być istotny dla rozwoju mikroangiopatii. Dlatego też zalecenia te należy weryfikować z oceną kliniczną. Ponieważ trudno dokładnie ustalić początek cukrzycy typu 2, badania przesiewowe w kierunku nefropatii powinno się wykonywać w momencie wykrycia choroby. Po wstępnych badaniach przesiewowych lub przy braku stwierdzonej wcześniej mikroalbuminurii, kolejne badania w kierunku mikroalbuminurii należy powtarzać raz w roku.

Badania przesiewowe w kierunku mikroalbuminurii można wykonywać, używając trzech metod:

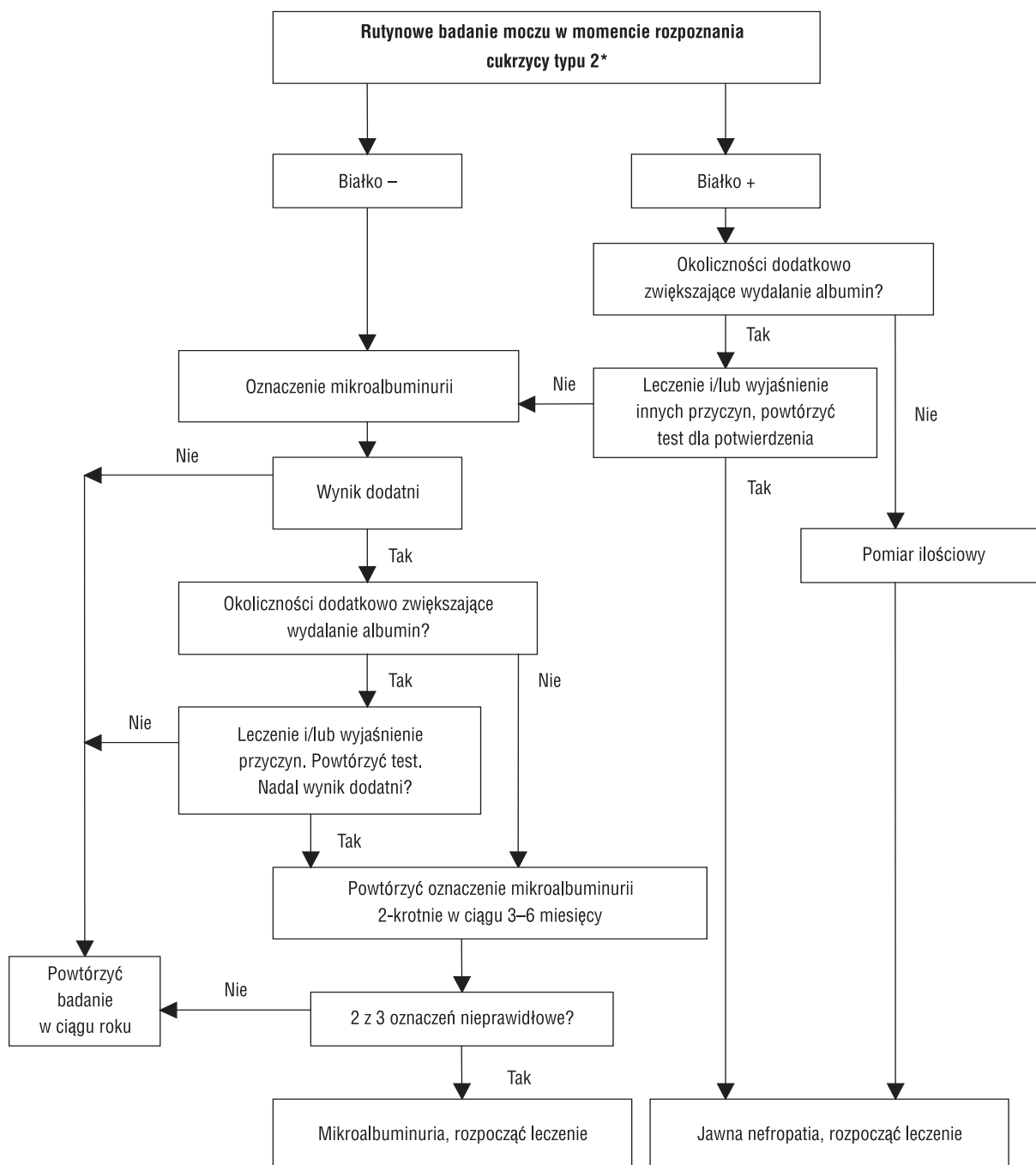
- 1) pomiaru stosunku albumin do kreatyniny w przygodnej porcji moczu;
- 2) 24-godzinnej zbiórki moczu z oceną klirensu kreatyniny;
- 3) czasowej (np. 4-godzinnej lub nocnej) zbiórki moczu.

Pierwszą metodę często uznaje się za najprostszą do wykonania w gabinetach lekarskich i zwykle dostarcza ona dokładnych informacji. Preferuje się pierwszą lub kolejną poranną porcję moczu, ponieważ znana jest dobowo zmienność wydalania albumin. Jeżeli nie można pobrać próbki porannej, kolejne oznaczenia powinno się wykonywać z porcji moczu pobranych o tej samej porze dnia. Do wykrywania mikroalbuminurii stosuje się swoiste testy, ponieważ standardowe badania laboratoryjne w kierunku obecności białka w moczu nie są wystarczająco czułe. Mikroalbuminurię określa się wydalanie albumin z moczem ≥ 30 mg/24 h (co odpowiada $20 \mu\text{g}/\text{min}$ lub $30 \text{ mg}/\text{g}$ kreatyniny dla przygodnej porcji moczu) (tab. 1). Krótkotrwała hiperglikemia, wysięk fizyczny, infekcje układu moczowego, znaczne nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca i ostra choroba przebiegająca z gorączką mogą powodować przemijający wzrost wydalania albumin z moczem. Jeśli laboratoryjne oznaczenie mikroalbuminurii nie jest dostępne, można

Tablica 1. Definicje nieprawidłowych wartości wydalania albumin z moczem

Kategoria	24-godzinna zbiórka moczu (mg/24 h)	Zbiórka moczu w jednostce czasu [$\mu\text{g}/\text{min}$]	Przygodna porcja moczu [$\mu\text{g}/\text{mg}$ kreatyniny]
Wartość prawidłowa	< 30	< 20	< 30
Mikroalbuminuria	30–299	20–199	30–299
Kliniczna albuminuria	≥ 300	≥ 200	≥ 300

Ze względu na zmienność wydalania albumin z moczem przekroczenie jednego z tych progów diagnostycznych przez chorego wymaga potwierdzenia nieprawidłowego wyniku w 2 z 3 zbiórek moczu w ciągu 3–6 miesięcy. Wysięk fizyczny w okresie 24 godzin poprzedzających zbiórkę moczu, gorączka, zastoinowa niewydolność serca, wysoka hiperglikemia, znaczne nadciśnienie tętnicze, ropomocz i krwimocz mogą podwyższyć wydalanie albumin z moczem powyżej wartości granicznych



* W cukrzycy typu 1 oznaczenie mikroalbuminurii wykonuje się po 5 latach trwania choroby

Rycina 1. Badanie przesiewowe w kierunku mikroalbuminurii

użyć tabletek lub pasków odczynnikowych, ponieważ jeżeli badanie wykonuje wykwalifikowany personel, mają one odpowiednią czułość (95%) i swoistość (93%). Ponieważ odczynniki paskowe wskazują tylko stężenie albumin bez korekcji względem kreatyniny, co uwzględnia wskaźnik albuminy/kreatynina w przygodnej próbce moczu, pomiar jest narażony na błąd, który może wynikać ze zmian w zagęszczeniu moczu. Wszystkie dodatnie wyniki

testów przeprowadzonych za pomocą odczynników paskowych lub tabletek powinno się potwierdzić metodami bardziej swoistymi. Z uwagi na znaczną zmienność wydalania albumin każdego dnia, przed ostatecznym zdefiniowaniem mikroalbuminurii u chorego należy wykazać ich podwyższone stężenie przynajmniej w 2 z 3 badań wykonanych w ciągu 3–6 miesięcy. Rycina 1 przedstawia algorytm badań przesiewowych w kierunku mikroalbuminurii.

Po rozpoznaniu mikroalbuminurii, włączeniu terapii inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) lub blokerami receptora angiotensyny (ARB, *angiotensin receptor blocker*) i obniżeniu ciśnienia tętniczego, rola badania moczu, wykonywanego co roku przy użyciu pasków lub laboratoryjnej oceny mikroalbuminurii jest mniej jasna. Wielu ekspertów zaleca ciągły nadzór, aby jednocześnie ocenić zarówno reakcję na leczenie, jak i postęp choroby. U osób z cukrzycową chorobą nerek, oprócz oceny wydalania albumin z moczem, ważna jest również ocena funkcji kłębuszków.

Wpływ obniżenia glikemii

Wyniki badań *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) i *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) udowodniły, że intensywne leczenie cukrzycy może znacząco zredukować ryzyko rozwoju mikroalbuminurii i jawnej nefropatii. Należy się zatem stosować do zaleceń *American Diabetes Association — Standards of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus* — dotyczących wyrównania glikemii u wszystkich chorych na cukrzycę.

Kontrola nadciśnienia tętniczego

U chorych na cukrzycę typu 1 nadciśnienie tętnicze zazwyczaj wynika z nefropatii i najczęściej objawia się mniej więcej w tym samym czasie, gdy rozwija się mikroalbuminuria. U 1/3 chorych na cukrzycę typu 2 nadciśnienie tętnicze jest obecne w momencie wykrycia cukrzycy. Powszechne współistnienie upośledzonej tolerancji glukozy, nadciśnienia tętniczego, podwyższonego stężenia cholesterolu frakcji LDL i triglicerydów oraz obniżonego stężenia cholesterolu frakcji HDL, otyłości i podatności na choroby układu sercowo-naczyniowego sugeruje, że zaburzenia te mogą być wynikiem wspólnego mechanizmu, którym jest insulinooporność. Współistnienie tych zaburzeń określa się często mianem zespołu X i/lub zespołu metabolicznego. Nadciśnienie tętnicze u chorych na cukrzycę typu 2 może wynikać z nefropatii cukrzycowej lub być „samoistnym” nadciśnieniem tętniczym, lub efektem wielu innych schorzeń, na przykład choroby naczyń nerkowych. Izolowane nadciśnienie skurczowe przypisywano utracie podatności elastycznej dużych naczyń zajętych miażdżycą. Nadciśnienie tętnicze u chorych na cukrzycę, niezależnie od typu, wiąże się zwykle ze zwiększeniem objętości osocza, zwiększonym oporem naczyń obwodowych i niską aktywnością reninową osocza.

Zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe nadciśnienie tętnicze znacznie przyspieszają rozwój nefropatii cukrzycowej, a intensywne postępowanie

obniżające ciśnienie tętnicze może istotnie zmniejszyć spadek GFR. Wdrożenie odpowiedniego leczenia hipotensyjnego pozwala znacząco zwiększyć średnią przewidywaną długość życia u chorych na cukrzycę typu 1 i zredukować śmiertelność z 94% do 45%, potrzebę dializy i przeszczepu z 73% do 31% 16 lat po rozwinięciu się jawnej nefropatii.

Zgodnie z aktualnymi wytycznym zawartymi w *Standards of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus, Treatment of Hypertension in Adults with Diabetes* i innymi zaleceniami, podstawowym celem terapii chorych na cukrzycę (z wyłączeniem kobiet ciężarnych) ≥ 18 roku życia jest obniżenie i utrzymanie ciśnienia tętniczego skurczowego < 130 mm Hg i rozkurczowego < 80 mm Hg. U chorych z izolowanym nadciśnieniem skurczowym ≥ 180 mm Hg, początkowym celem leczenia jest stopniowe obniżanie ciśnienia skurczowego. Jeżeli udało się osiągnąć wstępne cele przy dobrej tolerancji, można wprowadzić dalsze obniżanie ciśnienia.

Głównym aspektem postępowania wstępnego (wg wytycznych *Standards of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus* i *Treatment of Hypertension in Adults with Diabetes*) powinna być zmiana stylu życia, czyli zmniejszenie masy ciała, spożycia soli i alkoholu oraz zwiększenie aktywności fizycznej. U chorych z nefropatią wskazane jest włączenie leczenia inhibitorami ACE lub ARB, będące częścią terapii wstępnej (patrz niżej). Jeśli po 4–6 tygodniach ciśnienie tętnicze krwi nie obniży się wystarczająco, należy zastosować dodatkowe leczenie farmakologiczne (więcej informacji — patrz: aktualne wytyczne ADA w *Treatment of Hypertension in Adults with Diabetes*). Na ogół leki włącza się stopniowo, a indywidualny wybór leku zależy od innych czynników (np. nadmiernej podaży płynów czy choroby naczyń).

Zastosowanie leków przeciwnadciśnieniowych

Korzystna reakcja na leczenie hipotensyjne oraz tendencja do stopniowego pogorszenia funkcji nerek niezależnie od przyczyny, leżą u podłoża hipotezy, że czynniki hemodynamiczne mają krytyczne znaczenie w postępującym spadku GFR. Według tej hipotezy uszkodzenie kłębuszków powoduje zaburzenia mikrokrążenia, prowadzące do hiperfiltracji pozostałych kłębuszków oraz do wzrostu ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego i wrażliwości na angiotensynę II. Hiperfiltracja pojedynczego nefronu z nadciśnieniem wewnątrz-kłębuszkowym powoduje samouszkodzenie kłębuszków. Wiele badań wykazało, że u chorych na cukrzycę typu 1 z nadciśnieniem tętniczym inhibitory ACE mogą zredukować zarówno wielkość albuminu-

rii, jak i szybkość progresji choroby nerek w większym stopniu niż inne leki hipotensyjne, obniżające ciśnienie tętnicze o te same wartości. Inne badania wykazały korzystny wpływ zahamowania postępu mikroalbuminurii u chorych na cukrzycę typu 1 z prawidłowym ciśnieniem tętniczym oraz u chorych na cukrzycę typu 2 zarówno z prawidłowym ciśnieniem, jak i z nadciśnieniem tętniczym.

Zastosowanie inhibitorów ACE i ARB u chorych z zaawansowaną niewydolnością nerek i/lub hipoadosteronizmem hiporeninowym może zaostriżyć hiperkaliemię. U starszych osób z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych oraz w przypadku zaawansowanej choroby nerek nawet bez zwężenia tętnic nerkowych inhibitory ACE mogą spowodować nagłe pogorszenie funkcji nerek. Nie wiadomo, czy tak samo wpływają ARB. Przy stosowaniu inhibitorów ACE może się także pojawić kaszel. Istnieją przeciwwskazania do stosowania tej grupy leków w czasie ciąży i w związku z tym należy je stosować z ostrożnością u kobiet w wieku rozrodczym. Nie ma danych dotyczących stosowania ARB w czasie ciąży, ale zaklasyfikowano je do grupy C/D.

Ponieważ u dużej części chorych z mikroalbuminurią rozwija się jawna nefropatia, a następnie ESRD, inhibitory ACE lub ARB zaleca się u wszystkich pacjentów z mikroalbuminurią lub zaawansowanymi stadiami nefropatii. Skutek działania inhibitorów ACE wydaje się efektem charakteryzującym całą grupę, więc wybór leku może zależeć od ceny i decyzji pacjenta.

Niedawno zakończone badanie UKPDS porównywało leczenie obniżające ciśnienie tętnicze z użyciem inhibitorów ACE i β -blokerów. Leki były równie skuteczne w obniżaniu ciśnienia tętniczego i nie było żadnych istotnych różnic w częstości mikroalbuminurii lub proteinurii. Jednak z powodu niewielkiej częstości nefropatii w badanej populacji nie wiadomo, czy liczba przypadków była wystarczająca, aby zaobserwować protekcyjny wpływ obu grup leków na rozwój nefropatii. Wyniki kilku badań wykazały, że niedihydropyrydynowe blokery kanału wapniowego (NDCCB, *non-dihydropyridine calcium channel blocker*), sklasyfikowane jako blokery kanału wapniowego, mogą zmniejszać mikroalbuminurię, ale dotychczas żadne badania nie wykazały, że stosowanie tych leków zmniejsza szybkość obniżenia się GFR.

Ograniczenie podaży białka

Badania przeprowadzone u zwierząt wykazały, że ograniczenie podaży białka w diecie również zmniejsza hiperfiltrację i nadciśnienie wewnątrzkiłębuszkowe oraz opóźnia progresję zmian w różnych modelach nefropatii, z glomerulopatią cukrzycową włącznie.

Wyniki kilku niewielkich badań dotyczących chorych z nefropatią cukrzycową wykazały, że zalecane ograniczenie ilości białka w diecie, wynoszące 0,6 g/kg/d. (w rzeczywistości badani zdolali ograniczyć białko w diecie do jedynie 0,8 g/kg/d.) umiarkowanie opóźnia tempo obniżania się GFR. Z kolei badanie *Modified Diet In Renal Disease Study*, w którym tylko 3% chorych miało cukrzycę typu 2 i nie było żadnego badanego z cukrzycą typu 1, nie wykazało istotnych korzyści wynikających z ograniczenia podaży białka.

Aktualnie chorym z jawną nefropatią zaleca się średnią podaż białka zgodnie z *Recommended Dietary Allowance* (RDA) dla dorosłych wynoszącą 0,8 g/kg/d. (ok. 10% dziennej dawki kalorii). Sugeruje się również, że gdy GFR zaczyna się obniżać, dalsze ograniczenie do 0,6 g/kg/d. może być korzystne w celu zahamowania obniżenia się GFR u wybranych chorych. Jednak u niektórych pacjentów mogą się pojawiać niedobory żywieniowe, powodujące osłabienie mięśni. Posiłki zawierające ograniczoną ilość białka powinni opracowywać doświadczeni dietetycy, znający problem leczenia dietetycznego chorych na cukrzycę.

Inne aspekty leczenia

W leczeniu zaawansowanej niewydolności nerek i jej powikłań (np. osteodystrofii) należy uwzględnić, stosownie do wskazań, inne standardy postępowania, takie jak ograniczenie podaży sodu i fosforu czy stosowanie związków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym. Gdy GFR zaczyna istotnie się obniżać, należy skierować chorego do nefrologa. Radiologiczne środki kontrastowe są szczególnie nefrotoksyczne w przypadku nefropatii cukrzycowej, a chorych z azotemią należy ostrożnie nawadniać przed koniecznymi zabiegami wymagającymi użycia kontrastu.

Zalecenia ogólne

Zalecenia klasy A

- Aby zmniejszyć ryzyko i/lub zwolnić progresję nefropatii, należy zoptymalizować kontrolę glikemii;
- Aby zmniejszyć ryzyko i/lub zwolnić progresję nefropatii, należy zoptymalizować kontrolę ciśnienia tętniczego.

Badania przesiewowe

Stanowisko ekspertów

- Należy oznaczać mikroalbuminurię raz do roku:
- 1) u chorych na cukrzycę typu 1 trwającą > 5 lat;
 - 2) u wszystkich chorych na cukrzycę typu 2 od momentu rozpoznania.

Leczenie

Zalecenia klasy A

- W leczeniu albuminurii/nefropatii można stosować zarówno inhibitory ACE, jak i ARB
 - U chorych na cukrzycę typu 1 i z mikroalbuminurią lub kliniczną albuminurią, zarówno z nadciśnieniem tętniczym, jak i z prawidłowymi wartościami ciśnienia, inhibitory ACE są lekami pierwszego rzutu;
 - U chorych na cukrzycę typu 2 i z nadciśnieniem tętniczym oraz mikroalbuminurią lub kliniczną albuminurią ARB są lekami pierwszego rzutu;
- Jeśli wystąpiła nietolerancja jednej grupy leków, należy zastosować inną.

Zalecenia klasy B

- Po stwierdzeniu jawnej nefropatii należy wprowadzić ograniczenie podaży białka $\leq 0,8$ g/kg/m.c./d. (ok. 10% dziennej porcji kalorii), co odpowiada zalecanej dziennej dozwolonej ilości białka dla dorosłych. Dalsze ograniczenia mogą być wskazane w celu zwolnienia obniżenia się GFR u wybranych chorych;
- Łączenie inhibitorów ACE i ARB zmniejsza albuminurię w większym stopniu niż zastosowanie każdego innego leku w monoterapii.

Stanowisko ekspertów

- Jeśli stosuje się inhibitory ACE lub ARB, należy kontrolować stężenia potasu surowicy ze względu na ryzyko rozwoju hiperkaliemii;
- Należy rozważyć skierowanie chorego do specjalisty nefrologa, jeśli GFR obniżyło się < 70 ml/min/1.73m², stężenie kreatyniny wzrosło $> 2,0$ mg/dl (> 180 μ mol/l) lub gdy pojawiają się trudności w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub hiperkaliemii;
- Rozważyć użycie niedihydropirydynowych blokerów kanału wapniowego u chorych nietolerujących inhibitorów ACE lub ARB.

Podsumowanie

Badanie przesiewowe w kierunku mikroalbuminurii, wykonywane co roku, umożliwi identyfikację chorych z nefropatią w bardzo wczesnym etapie jej rozwoju. Poprawa kontroli glikemii, intensywne leczenie hipotensyjne, stosowanie inhibitorów ACE lub ARB opóźni rozwój nefropatii. Dodatkowe efekty

mogą przynieść ograniczenie podaży białka w diecie i leczenie wspomagające, takie jak obniżenie stężenia fosforu u wybranych chorych.

PIŚMIENNICTWO

1. American Diabetes Association. Diabetes 2001. Vital Statistics. Alexandria, VA, ADA, 2001.
2. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 2002; 25: (supl. 1): S33–S49.
3. American Diabetes Association: Treatment of hypertension in adults with diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2002; 25 (supl. 1): S71–S73.
4. Bakris G.L., Williams M., Dworkin L. i wsp.: Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am. J. Kid. Dis.* 2000; 36: 646–661.
5. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. i wsp.: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 861–869.
6. DeFronzo R.A.: Diabetic nephropathy: etiologic and therapeutic considerations. *Diabetes Rev.* 1995; 3: 510–564.
7. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977–986.
8. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. i wsp.: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 851–860.
9. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D.: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1456–1462.
10. Mogensen C.E., Keane W.F., Bennett P.H. i wsp.: Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995; 346: 1080–1084.
11. Mogensen C.E., Neldam S., Tikkanen I. i wsp.: Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 1440–1444.
12. Parving H.H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J., Gomis R., Andersen S., Arner P.: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 870–878.
13. UK Prospective Diabetes Study Group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing the risk of macrovascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 39). *BMJ* 1998; 317: 713–720.
14. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
15. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998; 317: 703–713.