

Adam Markiewicz

Oddział Nefrologii i Dializoterapii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera, Kraków

# Niecukrzycowe schorzenia nerek u chorych na cukrzycę

Non-diabetic renal disease in diabetes

## STRESZCZENIE

U chorych na cukrzycę obok nefropatii cukrzycowej mogą występować niecukrzycowe schorzenia nerek. Erytrocyturia, leukocyturia, szybki ubytek filtracji, pojawienie się niewydolności nerek przy znikomym białkomoczu, wystąpienie niewydolności nerek lub białkomoczu w krótkim czasie od rozpoznania cukrzycy, pojawienie się białkomoczu przy braku zmian o typie retinopatii cukrzycowej na dnie oka stanowią wskazanie do pogłębienia diagnostyki w celu wykluczenia niecukrzycowych schorzeń nerek. W wielu przypadkach włączenie leczenia „nefrologicznego” (np. immunosupresji) może w istotny sposób wpłynąć na funkcję nerek. Pojawienie się kłębuszkowego zapalenia nerek może być rewelatorem choroby nowotworowej, zwłaszcza u osób w starszym wieku — dlatego wystąpienie nietypowych dla nefropatii cukrzycowej zmian w moczu stanowi wskazanie do przeprowadzenia badań w kierunku najczęstszych nowotworów. Ścisła współpraca nefrologa i diabetologa może w wielu wypadkach przynieść istotne korzyści choremu.

**Słowa kluczowe:** cukrzyca, kłębuszkowe zapalenie nerek, krwinkomocz

Adres do korespondencji: dr med. Adam Markiewicz  
 Oddział Nefrologii i Dializoterapii  
 Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera  
 Os. Złotej Jesieni 1  
 31-826 Kraków  
 tel. (012) 647 05 45

Diabetologia Praktyczna 2001, tom 2, nr 2, 87-92  
 Copyright ©2001 Via Medica  
 Nadesłano: 2001.02.25 Przyjęto do druku: 2001.03.15

## ABSTRACT

In diabetes may appear not only diabetic nephropathy but non-diabetic kidney diseases as well. Symptoms like: leucocyturia, quick loss of GFR, renal insufficiency with minimal proteinuria, renal insufficiency or proteinuria quickly appearing after diabetes recognition, appearance of proteinuria with no signs of diabetic retinopathy indicate wide diagnostic in order to exclude non-diabetic renal diseases.

In many cases the nephrological treatment (e.x. immunosuppression) can significantly improve renal function. Appearance of glomerulonephritis may be the revelator of neoplastic disease particularly of elders so that appearance of non-typical for diabetic nephropathy disorders in urine investigation indicates to diagnostic of most frequent neoplasms. Strict co-operation between nephrologist and diabetologist may bring suitable advantages for the patients.

**Key words:** diabetes, glomerulonephritis, erythrocyturia

## Wstęp

Już w XVIII wieku zauważono, że w cukrzycy typu 2 może dojść do uszkodzenia nerek. Domenico Cotugno [1] w 1770 roku opisał występowanie białka w moczu chorych na cukrzycę. W 1839 roku Rayer zauważył powiększanie się nerek u chorych na cukrzycę [2], a w 1895 roku Greisinger stwierdził, że zniknięcie cukromoczu, przy współistniejącym białkomoczu, poprzedza pojawienie się choroby Brigta (szybkowej niewydolności nerek) [3].

Podczas gdy w 1985 roku schyłkowa niewydolność nerek u chorych na cukrzycę rozwijała się zaledwie 2-krotnie częściej niż w populacji ogólnej [4], obecnie występuje ona około 10 razy częściej. Zjawisko to zostało nazwane przez Ritza katastrofą o światowym zasięgu. Przyczyny „eksplozji” niewydolności nerek w populacji chorych na cukrzycę nie wyjaśniono. Według Ritza wiąże się to z jednej strony z wydłużaniem się czasu przeżycia pacjentów dzięki postępowi medycyny, a w szczególności ze skuteczniejszym leczeniem nadciśnienia tętniczego i choroby wieńcowej. Odsetek 5-letniego przeżycia chorych z nefropatią cukrzycową i białkomoczem w klinice w Heidelbergu wzrósł z 35% w 1975 roku do 75% w 1985 roku. Długość życia chorego jest więc wystarczająca, aby rozwinęła się przewlekła niewydolność nerek. Z drugiej strony, opieka diabetologiczna jeszcze nie jest na tyle skuteczna, aby zabezpieczyć chorego przed rozwojem nefropatii cukrzycowej. Podobna sytuacja dotyczyła wprowadzenia insuliny: chorzy przestali umierać na ostre powikłania cukrzycy, a zaczęły dominować zgony z powodu schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Dodatkowym czynnikiem wzrostu liczby chorych na cukrzycę z niewydolnością nerek jest coraz szersze rozpowszechnienie badań radiologicznych z użyciem środków kontrastowych. Pełny dostęp do dializ stanowi kolejną przyczynę wzrostu liczby osób z nefropatią cukrzycową [5, 6].

Zakładając, że sama cukrzyca nie chroni przed rozwojem niewydolności nerek z innych przyczyn, można szacunkowo ocenić, że u około 10% chorych na cukrzycę po 60 roku życia dochodzi do niewydolności nerek z innych przyczyn, a u 15–25% występują inne niecukrzycowe schorzenia, które mogą przyspieszać uszkodzenie nerek.

### **Kliniczne cechy przebiegu nefropatii cukrzycowej**

Jawna nefropatia cukrzycowa — stopień IV i V według klasyfikacji Mogensena (albuminuria powyżej 300 mg/d., GFR prawidłowa lub obniżona) — pojawia się nie wcześniej niż po kilku lub kilkunastu latach trwania cukrzycy. Wystąpienie jawnego białkomoczu poprzedzają wcześniejsze stadia nefropatii cukrzycowej (w stopniu I i II występuje izolowana hiperfiltracja — GFR może sięgać 250 ml/min, w stopniu III pojawia się mikroalbuminuria, która współistnieje z hiperfiltracją). W związku z poprawą opieki diabetologicznej (wprowadzenie do powszechnego użytku iniektorów piórowych, glukometrów, coraz szersze upowszechnianie intensywnej insulinoterapii, wprowadzenie inhibitorów konwertazy i blokerów receptora angiotensyny, zalecenia dotyczące ko-

nieczności kontroli ciśnienia, wcześniejsze rozpoznawanie cukrzycy) czas od rozpoznania cukrzycy do pojawienia się białkomoczu najprawdopodobniej będzie się wydłużał. Nasilenie białkomoczu w nefropatii cukrzycowej waha się od znikomego do białkomoczu nerczycowego, rzadko jednak przekracza 5 g/d. Białkomocz nerczycowy (powyżej 3,5 g/d.) u chorego z nefropatią cukrzycową zwykle współistnieje z niewydolnością nerek [7].

Osad moczu ma charakter łagodny — erytrocyturia, leukocyturia, obecność walczków ziarnistych i leukocytarnych nie należą do obrazu nefropatii cukrzycowej. Pojawienie się takich zmian może być związane z kłębuszkowym zapaleniem nerek, infekcją w drogach moczowych, chorobą cienkich błon podstawnych lub schorzeniami urologicznymi (najczęściej kamica). Są jednak prace, które wskazują na możliwość występowania erytrocyturii w nefropatii cukrzycowej [8].

Do niewydolności nerek dochodzi po kilku lub kilkunastu latach od momentu pojawienia się białkomoczu. Odwrotna sekwencja, to znaczy wystąpienie niewydolności nerek bez białkomoczu lub zmian w osadzie moczu wskazuje na nefropatię nadciśnieniową lub nefropatię niedokrwinną (prawdopodobnie częstą przyczynę niewydolności nerek w populacji osób w podeszłym wieku, a zwłaszcza z czynnikami ryzyka miażdżycy).

Średni ubytek filtracji u chorych z nefropatią cukrzycową wynosi od około 2 ml/min/rok do 20 ml/min/rok [9–13], średnio 12 ml/min/rok [14] (w populacji osób bez cukrzycy — ok. 1 ml/min/rok). Obok niewyrównania cukrzycy czy złej kontroli nadciśnienia tętniczego [15, 16] do czynników przyspieszających rozwój niewydolności nerek należy zaliczyć nałóg palenia tytoniu i zaburzenia gospodarki lipidowej. Z obserwacji Parvinga wynika, że średni ubytek filtracji u osób z nieleczonym nadciśnieniem wynosił około 11,3 ml/min/rok. Skuteczne leczenie nadciśnienia spowodowało spadek do 3,5 ml/min/rok w pierwszych miesiącach obserwacji i dalszy spadek ubytku filtracji do 1,2 ml/min/rok w następnych latach. W piśmiennictwie nie ma danych, przy jakim ubytku filtracji należy przeprowadzić diagnostykę nefrologiczną, ale racjonalne wydaje się przyjęcie wartości powyżej 10 ml/min/rok, zwłaszcza jeżeli nadciśnienie i cukrzyca są prawidłowo kontrolowane [17]. Oczywiście umiarkowany ubytek filtracji (zwłaszcza hiperfiltracji), który nastąpi po poprawie wyrównania cukrzycy, intensyfikacji leczenia hipotensyjnego czy włączeniu inhibitora enzymu konwertazy nie powinien budzić niepokoju. Zauważono również, że niewydolność nerek w przebiegu nefropatii cukrzycowej

pojawia się znamienne częściej u chorych, u których w początkowym okresie występowała hiperfiltracja powyżej 125 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [18]. Szybka progresja niewydolności nerek sugeruje współistnienie innej nefropatii lub innego czynnika powodującego uszkodzenie nerek.

Zmiany w nerkach o typie nefropatii cukrzycowej dość ściśle wiążą się ze zmianami na dnie oka. Zauważono, że chorzy z retinopatią cukrzycową mają zwykle w biopsji nerki guzki Kimmelstiela-Wilsona, podczas gdy u chorych bez retinopatii cukrzycowej zmiany dotyczą wyłącznie mezangium [19]. Prawdopodobieństwo wystąpienia zaawansowanej nefropatii cukrzycowej bez zmian na dnie oka ocenia się na około 4% [20]. Zależność odwrotna jest słabiej wyrażona: nierzadko obserwuje się zaawansowane zmiany na dnie oka przy normalnym wydalaniu albumin [21].

Nefropatii cukrzycowej towarzyszą zwykle nadciśnienie tętnicze, tendencja do zatrzymywania płynów i do hipoalbuminemii (nawet jeżeli utrata białka z moczem jest znikoma). Brak tych objawów przemawia przeciw obecności nefropatii cukrzycowej.

### Kłębuszkowe zapalenia nerek

W 1996 roku Olsen i wsp. [22] przeprowadzili metaanalizę 8 prac (tab. 1) obejmującą 533 biopsje u chorych na cukrzycę z białkomoczem w okresie niewymagającym dializ. Aż u 134 chorych (25%) stwierdzili przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek. U kolejnych 25 osób stwierdzili inne zmiany, w tym u 5 osób przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek.

Przeprowadzona metaanaliza nie pozwala odpowiedzieć na pytanie, w jakim stopniu każdy z czynników (kłębuszkowe zapalenie nerek, cukrzyca) zdecydował o rozwoju niewydolności nerek.

**Tabela 1. Częstość kłębuszkowego zapalenia nerek u chorych na cukrzycę (na podstawie [22])**

Rodzaj	Częstość (%)
Błoniaste	26
IgA nefropatia/Henoch Schoenlein	26
Wewnątrzrwłocznikowe rozplemowe	25
Ze zmianami minimalnymi	20
Ogniskowe rozplemowe	26
Gwałtownie postępujące	13
Rozplemowe	12
Mezangialno-rozplemowe	8
Inne	20
Razem	25

Obok pierwotnych glomerulopatii u chorych na cukrzycę mogą występować wtórne glomerulopatie. W populacji osób starszych najczęstszą postacią glomerulopatii, przebiegającej podobnie jak nefropatia cukrzycowa z izolowanym białkomoczem, jest błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek. Często wiąże się ono z przewlekłą stymulacją na obcy antygen. Tymi antygenami mogą być między innymi: nowotwór (ocenia się, że u ok. 10% osób po 60 rż. u podłoża glomerulopatii błoniastej leży choroba nowotworowa [23]), zakażenia wirusami hepatotropowymi, leki, a także insulina zwierzęca. Furuta [24] u 8 chorych na cukrzycę, ze współistniejącym zespołem nerczycowym z błoniastym kłębuszkowym zapaleniem nerek, leczonych insuliną wieprzową, oznaczył metodą immunoperoxydazową antygeny przeciw insulinie w obrębie kłębka. U 3 chorych stwierdził obecność przeciwciał przeciwinsulinowych klasy Ig G i składową C3 dopełniacza. Zmiana leczenia polegająca na zastąpieniu insuliny zwierzęcej ludzką spowodowała cofnięcie się zespołu nerczycowego. Innym przykładem wtórnej glomerulopatii może być przypadek 61-letniego chorego na cukrzycę typu 2, u którego rozwinął się zespół nerczycowy w przebiegu glomerulopatii z minimalnymi zmianami w przebiegu choroby Hashimoto. Przebieg choroby był tak ciężki, że chory wymagał leczenia dializami. Zastosowano immunosupresję, uzyskując powrót do prawidłowej funkcji nerek [25]. Wtórna nefropatia u chorego na cukrzycę może również występować w postaci kłębuszkowego zapalenia nerek w przebiegu aktywnego wirusowego zapalenia typu C. Philips opisał przypadek chorego na cukrzycę, u którego wystąpiło gwałtowne pogorszenie funkcji nerek — wymagał on leczenia dializami. W surowicy stwierdzono przeciwciała anti-HCV, a w biopsji nerki — złogi kompleksów immunologicznych. Zastosowano interferon, uzyskując poprawę funkcji nerek umożliwiającą zaprzestanie dializ [26]. Opisano również gammopatie u chorych z nefropatią cukrzycową [27]. Inny przykład może stanowić przebieg choroby u 68-letniej kobiety z retinopatią, neuropatią i nefropatią cukrzycową (potwierdzoną biopsyjnie), u której wystąpiło gwałtowne pogorszenie funkcji nerek. Ze względu na jednoczesne pojawienie się erytrocyturii wykonano biopsję nerki, stwierdzając gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek z półksiężycami. Zastosowanie immunosupresji przyniosło poprawę funkcji nerek, jednak kobieta zmarła z powodu zakażenia gronkowcem MRSA [28]. Opisano również współistnienie zmian cukrzycowych w nerkach o typie guzków Kimmelstiela-Wilsona z półksiężycami komórkowymi w przebiegu pełnobjawowego zespołu Churga-Straussa.

Zastosowanie cyklofosfamid i enkortonu umożliwiło stabilizację funkcji nerek i ustąpienie zmian neurologicznych [29].

Wraz z wiekiem prawdopodobieństwo wystąpienia pierwotnych kłębuszkowych zapaleń nerek maleje na rzecz wtórnych glomerulopatii, zwłaszcza glomerulopatii błoniastej, która — podobnie jak nefropatia cukrzycowa — przebiega z izolowanym białkomoczem. Do najczęstszych przyczyn wtórnych glomerulopatii u osób po 60 roku życia należą gammopatie, amyloidoza pierwotna [30] i wtórna, nowotwory i zakażenia (zwłaszcza wirusowe zapalenia wątroby), leki. W tej sytuacji u chorego na cukrzycę powyżej 60 roku życia, u którego pojawi się białkomocz, niezależnie od celowości diagnostyki nefrologicznej, należy rozważyć przeprowadzenie badań w kierunku gammopatii, najczęstszych nowotworów i wirusowych zapaleń wątroby.

Przyjmuje się, że prawdopodobieństwo wystąpienia nefropatii innej niż cukrzycowa jest większe u chorych bez zmian cukrzycowych na dzień oka. Per wykonał biopsję nerki u 58 chorych na cukrzycę, z białkomoczem powyżej 1 g, bez zmian cukrzycowych na dzień oka, stwierdzając u 12% chorych kłębuszkowe zapalenie nerek, u 18% prawidłowy obraz, a u 60% zmiany cukrzycowe. Najczęstszą postacią była nefropatia Ig A. Do podobnych wniosków doszedł Lee [31].

### Nefropatia niedokrwienna

Wydłużanie życia populacji oraz znaczne rozpowszechnienie miażdżycy pozwala przypuszczać, że u podłoża przewlekłej niewydolności nerek może leżeć niedokrwienie nerek w przebiegu zmian miażdżycowych w tętnicach nerkowych. W 1991 roku Sawicki [32] na podstawie badań pośmiertnych stwierdził, że zwężenie tętnic nerkowych występowało u około 8% chorych na cukrzycę i u 4% osób bez cukrzycy. Ritz [5] zaobserwował, że 12 na 79 chorych na cukrzycę włączonych do programu przewlekłych dializ ma małe nerki (mniejsze niż 9 cm), co może wskazywać na nefropatię niedokrwienną.

### Inne schorzenia niecukrzycowe

U chorych na cukrzycę mogą oczywiście występować inne schorzenia powodujące pojawienie się zmian w moczu lub ubytek filtracji. Do najczęstszych należy zaliczyć nefropatię nadciśnieniową, przewlekłą cewkową śródmiąższową bakteryjną nefropatię, kamicę układu moczowego, zwyrodnienie wielotorbielowate nerek, zaburzenia w odpływie moczu (np. wywołane przerostem gruczołu krokowego) i inne. Ze względu na stosunkowo łatwą dia-

gnostykę i dobrą znajomość metod leczenia nie zostaną one omówione w niniejszej pracy.

Opisano również ostrą szczawianicę w przebiegu uporczywych biegunek u chorej z zespołem upośledzonego wchłaniania [33].

### Ostra niewydolność nerek u chorych z nefropatią cukrzycową

U chorych z nefropatią cukrzycową ostra niewydolność nerek występuje częściej niż w populacji ogólnej. Zjawisko to jest polietiologiczne. Po pierwsze cukrzyca, zwłaszcza typu 2, wiąże się z ryzykiem zmian miażdżycowych w obrębie tętnic nerkowych. W tej sytuacji mechanizmy kompensacyjne odpowiedzialne za utrzymanie perfuzji są upośledzone, stąd większe ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek w przebiegu nadmiernego odwodnienia, spadku rzutu serca, stosowania ACE czy niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Drugą przyczyną częstego występowania ostrej niewydolności nerek u chorych na cukrzycę jest ich większa ekspozycja na środki kontrastowe i leki nefrotoksyczne, wynikająca z większej chorobowości w tej grupie. Ze względu na wzrost liczby badań inwazyjnych, na szczególną uwagę zasługuje zatorowość cholesterolowa [34, 35] — ostra lub podostra niewydolność nerek w wyniku zacopowania drobnych naczyń kłębka kryształami cholesterolu, uwolnionymi ze ściany naczyń pod wpływem leczenia przeciwzakrzepowego, trombolitycznego lub na skutek mechanicznego uszkodzenia blaszek miażdżycowych w trakcie badań naczyniowych.

### Współistnienie innych schorzeń nerek i nefropatii cukrzycowej u chorych dializowanych

Osobnym źródłem wiedzy o chorobach współistniejących z cukrzycą jest analiza rozkładu częstości innych schorzeń nerek u chorych na cukrzycę objętych programem przewlekłych dializ. W tabeli 2 przedstawiono wyniki analizy Kocha [36] i Lipperta [37]. Podobnie jak w populacji chorych niedializowanych, u 25% dializowanych chorych na cukrzycę występują schorzenia nerek inne niż nefropatia cukrzycowa.

### Wskazania do konsultacji nefrologicznej u chorego na cukrzycę

Na podstawie przedstawionych powyżej rozważań wydaje się, że wśród chorych na cukrzycę można wyodrębnić grupę osób, u których prawdopodobieństwo wystąpienie niecukrzycowych

Tabela 2. Niecukrzycowe schorzenia nerek u chorych dializowanych

Choroba	n = 133 (na podstawie [36])	n = 79 (na podstawie [37])
Nefropatia refluksowa	13	3
Kłębuszkowe zapalenie nerek	11	7
Zwyrodnienie wielotorbielowate	4	–
Nefropatia analgetyczna	3	1
Choroba naczyń nerek	1	3
Inne	–	5
Razem	32 (24%)	19 (24 %)

Tabela 3. Wskazania do konsultacji nefrologicznej u chorego na cukrzycę

1. Erytrocyturia (po wykluczeniu przyczyn urologicznych)
2. Leukocyturia (niezwiązana z infekcją dróg moczowych)
3. Białkomocz > 0,5 g/d. u chorego bez retinopatii cukrzycowej
4. Białkomocz > 0,5 g/d., u chorego na cukrzycę trwającą krócej niż 10 lat
5. Białkomocz > 3,5 g/d. (niezależnie od okoliczności)
6. Niewydolność nerek (stężenie kreatyniny > 130 umol/l), u chorego na cukrzycę trwającą krócej niż 15 lat
7. Niewydolność nerek (stężenie kreatyniny > 130 umol/l) u chorego bez retinopatii cukrzycowej
8. Ubytek filtracji > 10 ml/min/rok
9. Niewydolność nerek (stężenie kreatyniny > 130 mmol/l) współistniejąca z białkomoczem poniżej 0,5 g/d., niezależnie od czasu trwania cukrzycy
10. Asymetria w obrazie USG nerek > 1 cm
11. Rozpoznane inne schorzenia nefrologiczne, np. zwyrodnienie wielotorbielowate nerek czy choroby wieloukładowe (np. kolagenozy)
12. Konieczność podania leków nefrotoksycznych lub kontrastu u chorych z niewydolnością nerek
13. Niewydolność nerek — kreatynina > 200 umol/l (niezależnie od okoliczności)

schorzeń nerek jest wysokie. W tabeli 3 zestawiono wskazania do pogłębionej diagnostyki nefrologicznej — (na podstawie [35, 38]) w modyfikacji własnej. Rozpoznanie kłębuszkowego zapalenia nerek jest wskazaniem do wykluczenia wtórnego charakteru (w przebiegu nowotworów, gammapatii, infekcji wirusami hepatotropowymi), jak również może stanowić wskazanie do leczenia immunosupresyjnego.

#### PIŚMIENNICTWO

1. De Cotugno D.: De ischiade nervosa. 1770. Comentarius p. 24 Vienna. Przedruk Cacucci, Bari, Włochy 1983.
2. Rayer P.: Traite des maladies, des reins et les alterations de la secretion urinaire etudiees en elles-memes et dans leurs rapports avec les maladies des ureteres, de la vessie, de la prostate et de l'uretre. *Libraire del' Academie Royale de Medicine*, NB, Paris. 1839.
3. Griesinger W.: Studien über Diabetes. *Arch. Physiol. Heilkunde*. 1895; 3: 1–75.
4. Geiss L. S.; Herman W.H., Teutsch S.M.: Diabetes and renal mortality in the United States. *Am. J. Public Health* 1985; 75: 1325–1326.
5. Ritz E., Rychlik I.: Nephropathy in Type 2 Diabetes. *Oxford University Press* 1999; v–viii.
6. Rychlik J., Ritz E., Hakimi S., Locatelli F.: Epidemiology of end stage renal disease in type 2 diabetes. W: Ritz E., Rychlik I. (red.) Nephropathy in Type 2 Diabetes. *Oxford University Press*. Oxford. 1999; 247–266.
7. Kasinath I.: Non diabetic renal disease in patients with diabetes mellitus. *Am. J. Med.* 1983; 75: 613–617.
8. Mak S.K., Gwi E., Chan K.W., Wrong K.W.; Lo K.Y., Wong A.K.: Clinical predictors of non diabetic renal disease in patient with non insulin dependent diabetes mellitus. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997; 12: 2588–2591.
9. Gall M.A., Nielsen F.S., Smidt U.M., Parving H.H.: The course of kidney function in type 2 diabetic patient with diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1993; 36: 1071–1078.
10. Hasslacher C., Bostedt-Kiesel A., Kempe H.P., Wahl P.: Effect of metabolic factors and blood pressure on kidney function in proteinuric type 2 patient. *Diabetologia* 1993; 36: 1051–1056.
11. Parving H.-H., Smidt U.M., Friisberg B.: A prospective study of glomerular filtration rate and arterial blood pressure in insulin dependent diabetics with diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1981; 20: 457–461.

12. Mogensen C.E.: Progression of nephropathy in long term diabetics with proteinuria and effect of initial antihypertensive treatment. *Scand. J. Clin. Invest.* 1976; 36: 383–388.
13. Viberti G.C., Bilous R.W., Mackintosh D.: Monitoring glomerular function in diabetic nephropathy. *Am. J. Med.* 1983; 74: 256–264.
14. Parving H-H., Osterby R., Ritz E.: Diabetic Nephropathy. W: Brenner M.B. (red.) Brenner and Rector's the Kidney. Philadelphia. W.B. Saunders Company. 2000; 1731–1774.
15. Research Group The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977–986.
16. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
17. Viberti G.C., Bilous R.W., Mackintosh D., Keen H.: Monitoring glomerular function in diabetic nephropathy: a prospective study. *Am. J. of Med.* 1983; 74: 256–264.
18. Rudberg S., Persson B., Dahlquist G.: Increased glomerular filtration rate as a predictor of diabetic nephropathy — an 8 year prospective study. *Kidney Int.* 1992; 41: 822–828.
19. Schwartz M.M.; Lewis E.J., Leonard-Martin T., Lewis J., Battle D.: Renal pathology patterns in type II diabetes mellitus: relationship with retinopathy. The Collaborative Study Group. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 2547–2552.
20. Manauchi M., Kawano T., Uyama H., Shiiki H., Dohi K.: Discordance between retinopathy and nephropathy in typ 2 diabetes. *Nephron* 1998; 80: 171–174.
21. Chavers B.: Relationship between retinal end glomerular lesions in IDDM Patients. *Diabetes* 1994; 43: 441–448.
22. Olsen S., Mogensen C.E.: How often is NIDDM complicated with non diabetic renal disease? An analysis of renal biopsies and the literature. *Diabetologia* 1996; 39: 1338–1345.
23. Burstein D.M., Kobert S.M., Schwartz M.M.: Membranous glomerulonephritis and malignancy. *Am. J. Kidney Dis.* 1993; 22: 5–10.
24. Furuta T., Seino J., Saito T., Sato H., Agatsuma J., Ootaka T., Sato H T., Yoshinaga K.: Insulin deposits in memebrous nephropathy associated withc diabetes mellitus. *Clin. Nephrol.* 1992; 37: 65–69.
25. Kagiya S., Tsuruta H., Tominaga M., Morishita K., Doi Y., Onoyama K.: Minimal change nephrotic syndrome and acute renal failure in a patien with aged onset insulin dependent diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis. *Am. J. Nephrol.* 1999; 19: 369–372.
26. Philips J.C., Scheen A.J; Firre E., Robin M., Cambier P., Lefebvre P.J.: Rev. Clinical case of the month. Galloping nephropathy in a patient with type 2 diabetes. *Rev. Med. Liege* 1998; 53; 171–174.
27. Dillon J.J., Sedmak D., Cosia F.G.: Rapid onset diabetic nephropathy in type II diabetes mellitus. *Ren. Fail.* 1997; 19: 818–822.
28. Kitazawa M., Tomosugi M., Ishi T., Hotta F., Nishizawa M., Itou T., Nakano S., Kigoshi T., Ishikawa I., Uchida K.: Rapidly progressive glomerulonephritis concomitant with diabetic nephropathy. *Intern. Med.* 1997; 12: 906–911.
29. Maeda Y., Tomura S., Kato K., Owada A., Imai K., Koyano T., Shimokama T., Watanabe T., Shiigai T.: Chung Strauss syndrome with necrotizing crescentic glomerulonephritis in a diabetic patient. *Intern. Med.* 1997; 36: 68–72.
30. Lustig S., Rosenfeld J.B., Ben Bassat M., Boner G.: Nephrotic syndrome in the Elderly. *Isr. J. Med.* 1982; 18: 1010–1013.
31. Lee E.Y., Chung C.H., Choi S.O.: Non-diabetic renal disease in patients with non insulin dependent diabetes mellitus *Yonsei Med. J.* 1999; 40: 321–326
32. Sawicki P.T., Kaiser S., Heinemann L., Frenzel H., Berger M.: Prevalence of renal artery stenosis in diabetes mellitus: An autopsy study. *J. Int. Medicine.* 1991; 229: 489–492.
33. Crook E.D., Cook W.J., Bergmann S.M.: Rapid renal deterioration secondary to oxalate in patient with diabetic gastroenteropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 1995; 26: 68–71.
34. Grennberg A.: Cholesterol atheroembolic renal disease. W. Primer on Kidney Diseases II wydanie. National Kidney Foundation. San Diego 1998; 269–273.
35. Rychlik I., Danilo F., Ritz E. Non-diabetic renal disease in type 2 diabetes. W: Ritz E., Rychlik I. (red.) Nephropathy in type 2 Diabetes Oxford University Press. 1999; 81–87.
36. Koch M., Thomas B., Tschope W., Ritz E. Letter. *Nephrol. Dial. Transpl.* 1989; 4: 339.
37. Lippert J., Ritz E., Schawrzbeck A., Schneder P.: The rising tide of end stage renal failure from diabetic nephropathy type II. An epidemiological analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.,* 1995; 10: 462–467.
38. Barnes J.D., Pinto R.J., Viberti G.C.: The patient with diabetes mellitus. W: Davison M.A., Cameron J.S., Grunfeld J.P., Kerr D.E.N.S., Ritz E., Winearls C.G. (red.) Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford, Nowy Jork, Tokio 1998; 723–776.