

Timothy C. Evans, Peter Capell

Nefropatia cukrzycowa

Diabetic nephropathy

WSTĘP

W Stanach Zjednoczonych najczęstszą przyczynę niewydolności nerek stanowi obecnie cukrzyca. Badania przesiewowe wykrywające najwcześniejsze etapy uszkodzenia nerek oraz intensywna kontrola stężenia glukozy we krwi i ciśnienia tętniczego mogą pomóc w zapobieganiu postępowi nefropatii.

Cukrzyca jest obecnie najczęstszą przyczyną skrajnej niewydolności nerek (ESRD, *end-stage renal disease*) w Stanach Zjednoczonych [1]. U około 40% chorych na cukrzycę typu 1 i u 5–15% chorych na cukrzycę typu 2 dojdzie do ESRD, choć w niektórych grupach etnicznych zapadalność jest istotnie większa [2].

Uważa się, że można temu zapobiec. Dostępne są czułe testy wykrywające wczesne kliniczne etapy uszkodzenia nerek, jednak największe znaczenie może mieć postępowanie prewencyjne. Z tych względów konieczne jest, aby lekarze, którzy opiekują się chorymi na cukrzycę, znali problem nefropatii cukrzycowej i zapobiegali jej wystąpieniu bądź progresji.

Patofizjologiczne mechanizmy rozwoju nefropatii cukrzycowej nie są całkowicie zrozumiałe. Obejmują one glikację białek krążących i wewnątrznerkowych, nadciśnienie tętnicze oraz nieprawidłową hemodynamikę wewnątrznerkową. Do najwcześniej występujących zaburzeń należą: nadciśnienie wewnątrznerkowe, nadmierna filtracja (zwiększony wskaźnik przesączania kłębuszkowego — GFR, *glomerular filtration rate*) i mikroalbuminuria.

Do czynników ryzyka rozwoju nefropatii cukrzycowej należą: hiperglikemia, nadciśnienie tętnicze i palenie tytoniu. Kluczowe elementy podstawowej opieki nad

chorymi na cukrzycę to: kontrola glikemii, kontrola ciśnienia tętniczego oraz przesiewowe badania wykrywające mikroalbuminurię. Celem kontroli glikemii jest uzyskanie stężenia glukozy we krwi jak najbardziej zbliżonego do normy ($HbA_{1c} < 7\%$), jednak bez wywołania niebezpiecznej hipoglikemii. Co najmniej tak samo ważna jak kontrola glikemii jest kontrola ciśnienia tętniczego, zwłaszcza kiedy doszło już do uszkodzenia nerek. Ciśnienie tętnicze powinno stale się utrzymywać na poziomie $< 130/85$ mm Hg. W ramach przesiewowego wykrywania nefropatii cukrzycowej należy przynajmniej raz w roku monitorować mikroalbuminurię w celu wykrycia wydalania albumin z moczem > 30 mg/dzień.

Definicje

Określenie „nefropatia cukrzycowa” będzie stosowane w niniejszym opracowaniu jako termin ogólny, odnoszący się do jakiegokolwiek szkodliwego oddziaływania cukrzycy na strukturę i/lub czynność nerki. Analizując nefropatię cukrzycową bardziej szczegółowo, w jej przebiegu można wyróżnić kilka etapów. Pierwszy z nich charakteryzuje się mikroalbuminurią (wydalanie 30–300 mg albumin z moczem w ciągu 24 godzin). Następnie choroba może postępować do etapu makroalbuminurii lub jawnej nefropatii (> 300 mg albumin wydalanych z moczem w ciągu 24 godzin). Stałe pogarszanie się czynności nerek, charakteryzujące się zmniejszaniem GFR, prowadzi następnie do klinicznej niewydolności nerek i ESRD.

Glukoza w nieenzymatycznym, nieodwracalnym procesie wiąże się w krążeniu i w tkankach z wieloma białkami, tworząc końcowe produkty zaawansowanej glikacji (AGE, *advanced glycosylation end products*). Najbardziej znana jest hemoglobina glikowana, grupa obejmująca połączenia glukoza-hemoglobina. Swoistym przedstawicielem tej grupy jest hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}), będąca przydatnym wskaźnikiem średniej glikemii w ciągu ostatnich

Przedrukowano za zgodą z: *Clinical Diabetes* 2000, 18, 1
Copyright © 1999 by American Diabetes Association, Inc.
American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego

Diabetologia Praktyczna 2001, tom 2, nr 1, 15–23
Tłumaczenie: lek. med. Joanna Glück
Wydanie polskie: Via Medica

2–3 miesięcy poprzedzających pomiar. Test do oznaczenia HbA_{1c} został wystandaryzowany dla celów programu DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) i obecnie jest powszechnie stosowany jako standardowy pomiar hemoglobiny glikozylowanej. Przyjmuje się, że inne AGE, takie jak glikowane białka błony podstawnej kłębuszków nerkowych, uczestniczą w rozwoju powikłań cukrzycy.

Epidemiologia

Cukrzyca i związane z nią koszty stanowią obecnie niezmiernie istotny problem w Stanach Zjednoczonych. Wydatki wynikające z leczenia powikłań cukrzycy stanowią 90% wszystkich bezpośrednich i pośrednich kosztów związanych z tą chorobą [3]. Nefropatia cukrzycowa jest obecnie przyczyną 35% przypadków ESRD w Stanach Zjednoczonych, a związane z nią koszty wynoszą w przybliżeniu 50 000 dolarów na jednego chorego na rok [4], przekraczając 2 miliardy dolarów rocznie w odniesieniu do wszystkich chorych [1].

Chorzy na cukrzycę typu 1 są obciążeni największym indywidualnym ryzykiem wystąpienia nefropatii, jednak w przypadku cukrzycy typu 2 ryzyko jest również znaczące [5]. Udowodniono, że można zmniejszyć częstość niewydolności nerek w cukrzycy typu 1, być może dzięki lepszemu leczeniu zapobiegawczemu [6]. Częstość powikłań nerkowych w cukrzycy typu 2 może jednak się zwiększać [5, 7, 8]. W badaniu *San Antonio Heart Study* [9] częstość występowania nowo rozpoznanej cukrzycy typu 2 podczas 78-letniej obserwacji meksykańskich Amerykanów zwiększyła się znacząco z 5,7% osób włączonych do badania w 1979 roku do 15,7% badanych w 1988 roku. Wśród osób rasy białej, które nie są Hiszpanami, 7-krotnie zwiększona częstość występowania miała graniczną znamienność ($p = 0,07$). Ponieważ cukrzyca typu 2 stanowi co najmniej 90% wszystkich przypadków cukrzycy, liczba chorych na cukrzycę typu 2, u których występuje nefropatia i ESRD, jest większa niż liczba wszystkich chorych na cukrzycę typu 1. Częstość mikroalbuminurii u chorych na cukrzycę wynosi 10–30% [10].

Szczególnie niebezpieczną sytuację kliniczną stwarza współistnienie nadciśnienia tętniczego i cukrzycy, zarówno pod względem ryzyka powikłań w postaci makroangiopatii i mikroangiopatii, jak i śmiertelności związanej z cukrzycą oraz śmiertelności ogólnej. Niestety, u chorych na cukrzycę bardzo często występuje nadciśnienie tętnicze. Stwierdza się je u 50% takich osób, czego następstwem jest 7-krotne zwiększenie śmiertelności [11]. Współistnienie nefropatii i nadciśnienia tętniczego u chorego na cu-

krzycę z nadciśnieniem tętniczym jest przyczyną 37-krotnego zwiększenia śmiertelności.

Istotne kliniczne zaburzenia współistniejące z nefropatią to retinopatia i choroby układu sercowo-naczyniowego. U prawie wszystkich chorych z nefropatią cukrzycową rozwinię się również retinopatia. Jest to ważny wniosek potwierdzający celowość badań przesiewowych oraz postępowania profilaktycznego u chorych na cukrzycę. Odwrotna zależność nie występuje tak często, to znaczy, że oznaki choroby nerek wystąpią u znacznie mniejszej grupy osób z retinopatią.

Nefropatia cukrzycowa jest także ściśle powiązana z chorobą wieńcową. Występowanie mikroalbuminurii to silny wskaźnik ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Dlatego cukrzyca, szczególnie z towarzyszącą mikroalbuminurią, stanowi sygnał kierujący uwagę na wszystkie czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz na konieczność jak najpełniejszej modyfikacji trybu życia i rozpoczęcia odpowiedniej terapii. Cukrzyca oddziałuje bezpośrednio na małe naczynia serca, a dodatkowe mechanizmy wpływu tego schorzenia na serce związane są z hiperlipidemią, nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami krzepnięcia.

Etiologia

W procesie uszkodzania nerek u chorych na cukrzycę uczestniczy wiele czynników. Zgodnie z definicją najczęstszym czynnikiem etiologicznym u chorych na cukrzycę z nefropatią jest hiperglikemia, ale istotne są także predyspozycje genetyczne oraz palenie tytoniu. Najważniejsze jest jednak występowanie nadciśnienia tętniczego, nie tylko przed i we wczesnych etapach pojawienia się mikroalbuminurii, ale także jako inny, rodzinny, czynnik ryzyka, gdyż u chorych na cukrzycę z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku nadciśnienia tętniczego występuje większe ryzyko nefropatii.

Czynniki genetyczne i etniczne

Jedynie u mniejszej części chorych na cukrzycę wystąpi ESRD, choć i tak jest to liczba znacząca. Oprócz ryzyka związanego z niewystarczającą kontrolą glikemii i nadciśnienia, pewna podgrupa chorych ze względu na czynniki dziedziczne może być obciążona większym ryzykiem nefropatii [12]. Rodzinne występowanie nefropatii może wynikać z nieodpowiedniej kontroli glikemii i ciśnienia tętniczego lub może mieć dodatkowe, niezależne, podłoże genetyczne [12, 13].

Prawdopodobieństwo wystąpienia nefropatii jest 5-krotnie większe u chorującego na cukrzycę ro-

dzeństwa osoby z cukrzycą i chorobą nerek niż u chorego na cukrzycę rodzeństwa osoby z cukrzycą, u której nie stwierdzono choroby nerek [14]. U bliźniąt chorych na cukrzycę typu 1 występuje duża zgodność zarówno pod względem występowania nefropatii, jak i zmian histopatologicznych w nerkach [15]. W badaniu obejmującym brazylijskie rodziny, w których 2 albo 3 osoby były chore na cukrzycę, wykazano, że z występowaniem nefropatii cukrzycowej u badanych ściśle związane było 3,75-krotnie większe ryzyko nefropatii cukrzycowej u chorego na cukrzycę rodzeństwa [16].

Coraz więcej danych świadczy o powiązaniu nefropatii cukrzycowej, a także chorób sercowo-naczyniowych i nadciśnienia tętniczego, z dziedzicznymi zaburzeniami przeciwtransportu sodowo-litowego [17, 18]. W badaniu obejmującym 89 chorych na cukrzycę typu 1 wykazano, że ryzyko wystąpienia u nich nefropatii znacząco wzrasta wraz ze zwiększoną prędkością przeciwtransportu sodowo-litowego, a także z występowaniem nadciśnienia tętniczego u jednego z rodziców [17]. Ponadto u rodziców chorego na cukrzycę typu 1 powikłaną nefropatią stwierdza się zmniejszoną przeżywalność oraz istotnie, bo aż 4-krotnie, zwiększone ryzyko udaru [19].

Stwierdzenie rodzinnego występowania nefropatii cukrzycowej oraz korzystne działanie zahamowania konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*) spowodowały również rozpoczęcie badań nad cechami genetycznymi układu renina-angiotensyna. U chorych na cukrzycę typu 1 z nefropatią, szczególnie u nosicieli pewnych nieprawidłowych alleli genu ACE, obserwowano zwiększone stężenia tego enzymu [20]. W badaniu porównującym chorych na cukrzycę typu 1 i ESRD z osobami chorującymi przynajmniej przez 15 lat na cukrzycę typu 1, u których nie występowała mikroalbuminuria, wykazano, że genotyp DD w locus ACE zwiększa 2-krotnie ryzyko rozwinięcia się krańcowej nefropatii [21].

Wiadomo, że ESRD występuje częściej wśród rdzennych Amerykanów, Amerykanów meksykańskich i Amerykanów pochodzenia afrykańskiego niż wśród Amerykanów kaukaskich. Z pewnością uzasadnione jest zachowanie szczególnej czujności przy wykrywaniu wczesnych oznak nefropatii w tych populacjach wysokiego ryzyka, których członkowie mają genetyczne predyspozycje do rozwoju tego schorzenia.

Hiperglikemia

Nieodpowiednia kontrola metaboliczna ma podstawowe znaczenie w etiologii nefropatii cukrzycowej, co zostało dobrze udokumentowane. Nefropatia występuje rzadko u chorych, u których HbA_{1c} stale

utrzymuje się na poziomie < 7,58% [10, 22]. Ciągłe rozważa się, do jakiego stopnia toksyczność glukozy samodzielnie może powodować uszkodzenie nerek. Glukoza jest znaczącym i klinicznie istotnym wskaźnikiem zaburzeń metabolicznych, które prowadzą do nefropatii, co wykazano w programie DCCT [23]; w innych programach oceniających leczenie obserwowano zmniejszenie częstości występowania nefropatii wraz ze zmniejszeniem się stężenia glukozy w surowicy.

Do innych zaburzeń metabolicznych zależnych od hiperglikemii, które mogą mieć znaczenie w rozwoju nefropatii, należy tworzenie AGE i alkoholi wielowodorotlenowych (polioli). AGE powstają w następstwie nieenzymatycznego kowalentnego przyłączenia glukozy do białek, przez co zmienia się nie tylko trzeciorzędowa struktura białek, ale także krzyżowe połączenia wewnątrz- i międzycząsteczkowe. Proces ten jest charakterystyczny dla wielu różnych białek. U chorych na cukrzycę wykazano wzajemny związek stężeń krążących i występujących w tkankach AGE z mikroalbuminurią. W badaniu dotyczącym AGE o małej i dużej masie cząsteczkowej, obejmującym chorych na cukrzycę i osoby niechorujące na cukrzycę, wykazano 4-krotnie większą zawartość AGE w kolagenie ścian naczyń chorych na cukrzycę [24]. U chorych na cukrzycę z ESRD zaobserwowano 2-krotnie większe stężenia AGE w tkankach niż u osób, u których nie występowała choroba nerek. U chorych na cukrzycę stężenia krążących AGE były większe w porównaniu z osobami niechorującymi, a stężenia te wykazywały bezpośredni związek ze stężeniami kreatyniny.

W hiperglikemii nasila się przemiana szlakiem polioliowym, która rozpoczyna się od konwersji glukozy do sorbitolu przez reduktazę aldozową. Uważa się, że zwiększenie stężenia sorbitolu w tkankach, które jest wynikiem tego procesu, wpływa na wystąpienie powikłań cukrzycy pod postacią mikroangiopatii. W programach klinicznych nie wykazano u ludzi korzystnego wpływu inhibitorów reduktazy aldozowej na zmniejszenie mikroalbuminurii, nadal jednak trwają badania nad tym zagadnieniem.

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze stanowi prawdopodobnie przyczynę i następstwo nefropatii cukrzycowej. Wczesne oddziaływanie układowego nadciśnienia tętniczego na kłębuszki nerkowe prowadzi do rozszerzenia tętniczek doprowadzających, co powoduje nadciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe, hiperfiltrację i uszkodzenie wywołane zaburzeniami hemodynamicznymi. W przypadku nefropatii cukrzycowej interakcje ne-

rek z układem renina-angiotensyna mogą być zaburzone [25]. Dlatego preparaty prowadzące do normalizacji ciśnienia wewnątrzkiłębuszkowego są lekami z wyboru w terapii nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę. Inhibitory ACE swoiście zmniejszają ciśnienie w tętnicy odprowadzającej, a przez to — ciśnienie wewnątrzkiłębuszkowe, i chronią kiłębuszki przed dalszym uszkodzeniem poprzez korzystny wpływ na mikroalbuminurię.

Kontrola metaboliczna jest jedynym czynnikiem zapobiegającym rozwojowi choroby nerek, szczególnie gdy występuje już mikroalbuminuria. Nadciśnienie tętnicze na tym etapie wskazuje na szybką progresję uszkodzenia nerek. Kontrola ciśnienia tętniczego ma coraz większe znaczenie wraz z wystąpieniem i rozwojem uszkodzenia nerek.

Palenie tytoniu

Wiele dowodów świadczy o tym, że palenie tytoniu zwiększa ryzyko i progresję nefropatii cukrzycowej [26, 27]. Spośród osób włączonych do programu *Appropriate Blood Pressure in Diabetes Mellitus* 61% paliło tytoń. Analiza wielu czynników ryzyka wykazała 1,6-krotne zwiększenie ryzyka nefropatii u tych osób [28].

Patofizjologia

Podstawowym elementem w patofizjologii nefropatii cukrzycowej jest uszkodzenie błony podstawnej kiłębuszków nerkowych [29]. Wraz z uszkodzeniem nerek zwiększa się grubość błony podstawnej, dochodzi do patologicznych zmian komórek mezangium i naczyń, tworzą się AGE, gromadzą się poliole powstałe na szlaku reduktazy aldozowej oraz następuje aktywacja kinazy białkowej C [22, 30, 31]. Przechodzenie makrocząstek przez błonę podstawną może również pobudzać szlaki stanu zapalnego, które powodują wtórne uszkodzenie [32].

Nerkowe zaburzenia hemodynamiczne są podobne w cukrzycy typu 1 i 2 [8]. Hiperfiltracja kiłębuszkowa [33] i nadciśnienie wewnątrzkiłębuszkowe [31] to najwcześniejsze zaburzenia fizjologiczne. Wraz z nimi rozpoczyna się mikroalbuminuria, która jest pierwszym praktycznym dowodem zajęcia nerek w przebiegu cukrzycy. Jest to krytyczny moment oceny cukrzycowej choroby nerek, ponieważ przerwanie postępującego procesu uszkodzenia ma największe znaczenie w leczeniu.

Klinicznie bezobjawowy okres pogarszania się czynności nerek postępuje od mikroalbuminurii (30–300 mg albumin/d.) do makroalbuminurii (> 300 mg albumin/d.). Gdy rozwinię się jawna ne-

fropatia (makroalbuminuria), czynność nerek pogarsza się znacząco, choć niejednostajnie (średnie zmniejszenie GFR do 220 ml/min/rok). Szybkość pogarszania się czynności nerek zależy od typu cukrzycy, predyspozycji genetycznych, kontroli glikemii i, co bardzo istotne, od ciśnienia tętniczego. Nadciśnienie tętnicze jest najważniejszą pojedynczą przyczyną progresji i w związku z tym kontrola ciśnienia umożliwia skuteczną interwencję terapeutyczną w przypadku nefropatii cukrzycowej. Następnie może także występować klinicznie znacząca albuminuria, obrzęki i zespół nerczycowy. W końcu rozwija się charakterystyczny kliniczny obraz niewydolności nerek.

Badania przesiewowe

Wraz z upływem czasu stało się oczywiste, że gdy tylko rozwinię się jawna nefropatia, znaczenie leczenia polega raczej na zwalnianiu tego patologicznego procesu niż na jego profilaktyce. Choć nie u wszystkich chorych, u których występuje wczesny etap uszkodzenia nerek (mikroalbuminuria), nastąpi jego progresja do ERSD, jednak jej prawdopodobieństwo jest u nich znacznie większe, a możliwości uzyskania stabilizacji lub odwrócenia tego procesu są mniejsze. Idealna byłaby sytuacja, gdyby można było przewidzieć przed rozpoczęciem choroby, którzy chorzy obarczeni są ryzykiem wystąpienia ERSD, obecnie jednak nie ma takiej jednoznacznej możliwości. Dlatego najważniejsze w opiece nad chorymi na cukrzycę jest badanie przesiewowe w celu wykrycia wczesnych oznak choroby małych naczyń, tak aby można było zapobiegać rozwojowi jawnych klinicznie powikłań. Z tych względów regularne badania mikroalbuminurii powinny stanowić część rutynowej prewencyjnej opieki nad chorymi na cukrzycę.

Do najwcześniejszych zmian w przebiegu nefropatii cukrzycowej należy hiperperfuzja kiłębuszkowa. Towarzyszy jej mikroalbuminuria, będąca czułym wczesnym wskaźnikiem niekorzystnego oddziaływania cukrzycy na nerki oraz istotnym wskaźnikiem dalszego przebiegu choroby. U 80% chorych na cukrzycę typu 1, u których występuje mikroalbuminuria, w ciągu 10–15 lat nastąpi rozwój jawnej nefropatii. Przy braku odpowiedniej interwencji ERSD rozwinię się w ciągu 10 lat u 50% spośród nich, a w ciągu 25 lat — u 75% [1]. U 20–40% chorych na cukrzycę typu 2 ze stwierdzoną mikroalbuminurią rozwinię się jawna nefropatia, jednak jedynie u 20% z nich w ciągu kolejnych 20 lat wystąpi ERSD [1]. Mikroalbuminuria jest również silnym wskaźnikiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę zarówno typu 1, jak i 2.

Według definicji mikroalbuminuria oznacza wydalanie z moczem 30–300 mg albumin/d. Standardowe paski do badania moczu nie są wystarczająco dokładne, aby za ich pomocą można było wykryć takie nasilenie albuminurii, dlatego w badaniach przesiewowych muszą być stosowane bardziej czułe testy. Jeżeli w analizie moczu wykonanej za pomocą standardowego paska stwierdza się obecność białka, prawdopodobnie występuje już makroalbuminuria (> 300 mg albumin/d.). W cukrzycy typu 1 coroczne badania przesiewowe powinno się rozpocząć po okresie dojrzewania i 5 lat po wstępnym rozpoznaniu. W cukrzycy typu 2, ze względu na możliwość występowania choroby przez wiele lat przed jej rozpoznaniem, coroczne przesiewowe badania mikroalbuminurii należy rozpocząć od chwili postawienia diagnozy.

Jednak pomimo swojego istotnego znaczenia, przesiewowe badanie mikroalbuminurii nie stało się jeszcze praktyką rutynową, prawdopodobnie ze względu na niezrozumienie różnicy pomiędzy mikroalbuminurią a makroalbuminurią. W badaniu, które obejmowało ponad 1000 lekarzy pierwszego kontaktu, 86% z nich wykonywało badania przesiewowe w kierunku jawnej makroalbuminurii (najczęściej z zastosowaniem pasków diagnostycznych) u ponad połowy chorych na cukrzycę typu 1, a 82% — u ponad połowy chorych na cukrzycę typu 2. Jednak jedynie 17% wykonywało badania przesiewowe w kierunku mikroalbuminurii u chorych na cukrzycę typu 1, a 12% — u chorych na cukrzycę typu 2 [34].

Istnieje wiele metod badania przesiewowego, które dają porównywalne wyniki. Złoty standard stanowi dobowa zbiórka moczu (prawidłowe wydzielenie albumin < 30 mg/d.), która przy równoczesnym określeniu stężenia kreatyniny w surowicy i moczu umożliwia również obliczenia klirensu kreatyniny i dokonywanie porównań w przyszłości. Nieco bardziej wygodne dla chorego jest badanie stosunku albumin do kreatyniny w pojedynczej próbce moczu (wartości prawidłowe: < 30 mg albumin/1 g kreatyniny) lub oznaczanie wskaźnika wydalania albumin w próbce pobieranej przez określony czas (4 godziny lub cała noc, wartości prawidłowe < 20 mg albumin/min). Mniej czuły i swoisty jest pomiar stężenia albumin bez odniesienia jego wyników do czasu trwania zbiórki moczu lub do stężenia kreatyniny, ze względu na zmieniające się rozcieńczenia.

Lekarze klinicyści powinni pamiętać o dobowej zmienności wydalania białek z moczem, z mniejszą utratą białek kłębuszkowych w nocy i u osób znajdujących się w pozycji leżącej. Dlatego na oznaczenia wykonane w próbce pobieranej przez mniej niż

24 godziny może wpływać pora dnia. Stwierdzono również istotne różnice pomiędzy wartościami notowanymi w ciągu 2 dni, dlatego należy wykonać 3 zbiórki w ciągu 6 miesięcy, przy czym mikroalbuminurię stwierdza się u osób, u których wykazano zwiększone wartości w 2 badaniach na 3 przeprowadzone. W badaniach przesiewowych należy także unikać innych czynników, które mogą czasowo wywoływać albuminurię, takich jak: słaba kontrola glikemii, ćwiczenia fizyczne, gorączka, zakażenia układu moczowego lub zakażenia ogólnoustrojowe oraz znaczne nadciśnienie tętnicze.

Strategie zapobiegania i leczenia

W ostatnich latach dokonał się znaczny postęp w rozumieniu patofizjologii, prewencji i leczenia nefropatii cukrzycowej. Średnia przeżywalności od wystąpienia nefropatii zwiększyła się z 6 do 15 lat [35]. Korzystne tendencje obserwuje się nie tylko u młodszych chorych, u których spodziewana długość życia jest duża, ale także u osób starszych [36].

Zarówno kontrola glikemii, jak i rygorystyczna kontrola ciśnienia tętniczego mają znaczący wpływ na zapobieganie i progresję nefropatii cukrzycowej [37]. Chorzy, u których stwierdzono mikroalbuminurię, stanowią grupę o zwiększonej śmiertelności. W badaniach dotyczących chorych na cukrzycę obu typów wykazano, że stosowanie inhibitorów ACE prowadzi do zmniejszonego wydalania albumin i może opóźnić, a nawet zapobiec wystąpieniu jawnej nefropatii [3].

Nie można jednak wyolbrzymić znaczenia postępowania prewencyjnego. Gdy nefropatia jest już jawna, postępu choroby nie da się zatrzymać, można go jedynie zwolnić. Bardziej skuteczne są badania przesiewowe z zastosowaniem czułych testów wykrywających mikroalbuminurię w celu rozpoznania wczesnych etapów nefropatii oraz zapobieganie lub zatrzymanie procesu niszczenia nerek we wczesnych etapach poprzez energiczną kontrolę hiperglikemii i nadciśnienia tętniczego.

Dodatkowe cele potencjalnej interwencji obejmują palenie tytoniu, hiperlipidemię, AGE, szlak polioliowy oraz systemowe i wewnątrznerkowe substancje i szlaki wazoaktywne [30]. Pierwsze próby dotyczące stosowania inhibitorów wytwarzania polioli na szlaku reduktazy aldozowej nie przyniosły spodziewanych rezultatów, ale nadal trwają badania nad tym zagadnieniem.

Kontrola glikemii

W wielu badaniach wykazano, że ścisła kontrola glikemii zmniejsza ryzyko choroby małych na-

czyń w cukrzycy obu typów [22, 23, 38, 39]. W DCCT w następstwie intensywnej kontroli glikemii stwierdzono zmniejszenie częstości mikroalbuminurii u chorych na cukrzycę typu 1 o 39% w grupie, w której stosowano prewencję pierwotną, i zmniejszenie progresji od mikroalbuminurii do makroalbuminurii o 54% w grupie, w której stosowano prewencję wtórną [23]. W badaniu UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) stwierdzono, że ryzyko mikroalbuminurii zmniejszyło się o 34% u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych bardziej intensywnie w celu uzyskania kontroli glikemii [38].

Korzystne wyniki badania DCCT dotyczące chorych na cukrzycę typu 1 uzyskano przy zmniejszeniu stężenia HbA_{1c} o średnio 20% (9,0–7,1%). W badaniu UKPDS dobre rezultaty obserwowano przy zmniejszeniu stężenia HbA_{1c} o 11% (7,9–7,0%). Wyniki badań sugerują, że obniżenie stężenia glukozy jest korzystne niezależnie od wyjściowego stężenia glukozy. Ponadto świadczą o tym, że u chorych na cukrzycę typu 1 lub 2 można osiągnąć w tym wypadku dobre efekty.

Kontrola glikemii to podstawowy sposób postępowania przy stabilizacji i hamowaniu postępu nawet utrwalonego uszkodzenia nerek. Jak wspomniano, ścisła kontrola glikemii nie tylko opóźnia pojawienie się mikroalbuminurii w prewencji pierwotnej (jak w badaniu DCCT), ale również w prewencji wtórnej zwalnia progresję od mikro- do makroalbuminurii [23]. Podobne wyniki uzyskano w badaniach Steno [40]. Bardzo przekonujące rezultaty przyniosło badanie obejmujące 8 chorych na cukrzycę typu 1, u których wykonano przeszczep trzustki oraz oceniono biopaty nerek pobrane przed oraz 5 i 10 lat po przeszczepie [41]. U wszystkich chorych w momencie przeszczepu występowały zmiany świadczące o łagodnej lub zaawansowanej nefropatii cukrzycowej, a po przeszczepie stwierdzano prawidłowe wartości hemoglobiny glikowanej. Pięć lat po przeszczepie mikroalbuminuria zmniejszyła się, choć nie zmieniła się grubość błony podstawnej, a klirens kreatyniny i objętość mezangium zmniejszyły się w porównaniu z wartościami przed przeszczepem. Jednak po 10 latach wydalanie albumin wróciło do wartości prawidłowych, klirens kreatyniny ustabilizował się, a grubość błony podstawnej i objętość mezangium poprawiły się.

Ogólnie rzecz biorąc, celem kontroli glikemii jest osiągnięcie stężenia glukozy tak zbliżonego do wartości prawidłowych, jak tylko jest to możliwe, bez wywoływania istotnej hipoglikemii i innych niebezpiecznych powikłań oraz działań niepożądanych. Do specyficznych celów optymalnej kontroli glikemii okre-

ślonych przez ADA (*American Diabetes Association*) należą: stężenie glukozy przed posiłkiem w zakresie 80–120 mg/dl, wieczorne stężenie glukozy 100–140 mg/dl oraz HbA_{1c} < 7% [42].

Kontrola ciśnienia tętniczego

Nadciśnienie tętnicze występuje częściej u chorych na cukrzycę niż w grupie osób niechorujących [43] i jest dobrze poznany czynnik przyczynowy powikłań cukrzycy w postaci mikroangiopatii [44]. Kontrola nadciśnienia tętniczego zmniejsza albuminurię, opóźnia wystąpienie nefropatii oraz poprawia przeżywalność w cukrzycy obu typów [3].

Wpływ na układ renina-angiotensyna stanowi jeden z najistotniejszych elementów kontroli nadciśnienia, jak również, niezależnie, łagodzenia zaburzeń patofizjologicznych wywołujących utratę białka przez nerki [45]. Najlepiej wykazano to w przypadku cukrzycy typu 1, ale jest coraz więcej dowodów na to, że te same zasady patofizjologiczne i sposoby leczenia mogą dotyczyć cukrzycy typu 2 [44]. Ponadto nadciśnienie tętnicze jest prawdopodobnie powszechnym pierwotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia powikłań cukrzycy ze strony nerek i układu sercowo-naczyniowego [7, 46].

W cukrzycy typu 1 powinno się stosować inhibitory ACE, gdy występuje mikroalbuminuria, niezależnie od istniejącego nadciśnienia tętniczego [1, 47]. Leki te stosuje się również powszechnie u chorych na cukrzycę typu 2 z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego [48, 49]. Inhibitory ACE oddziałują prawdopodobnie nie tylko poprzez zmniejszanie systemowego ciśnienia tętniczego, ale także poprzez bezpośredni wpływ na hemodynamikę wewnątrz kłębuszków nerkowych [50]. W prospektywnym badaniu obejmującym chorych na cukrzycę typu 2, u których występowała mikroalbuminuria i prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego, chorych poddano losowo leczeniu enalaprylem (Vasotec) w dawce 5 mg/d. lub nie zastosowano takiego leczenia [51]. Po 4 latach dobowe wydalanie albumin u osób nieleczonych zwiększyło się od 93,9 do 150,0 mg. Natomiast w grupie chorych leczonych enalaprylem dobowe wydalanie albumin po 4-letniej obserwacji zmniejszyło się z 115,4 do 75,3 mg. W żadnej z grup nie stwierdzono zmian wartości klirensu kreatyniny, ciśnienia tętniczego ani HbA_{1c}, co sugeruje, że korzystny wpływ inhibitora ACE był niezależny od jego działania zmniejszającego systemowe ciśnienie tętnicze.

Obecnie rozważa się stosowanie inhibitorów ACE u chorych z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego i prawidłowym wydalaniem albumin oraz w zapobieganiu nefropatii cukrzycowej,

zanim pojawią się jakiegokolwiek oznaki jej obecności [32]. W podwójnie ślepych, kontrolowanym placebo badaniu leczeniu enalaprylem (10 mg/d.) lub placebo losowo poddano 156 chorych na cukrzycę typu 2, z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego bez mikroalbuminurii [52]. Po 6 latach mikroalbuminuria wystąpiła u 19% chorych otrzymujących placebo i u 6,5% chorych leczonych enalaprylem. W tym czasie klirens kreatyniny zmniejszał się w grupie otrzymującej placebo o 2,4 ml/min/rok, a w grupie leczonej enalaprylem — o 1,5 ml/min/rok. Stężenie HbA_{1c} zmniejszyło się nieznacznie w obu grupach, a ciśnienie tętnicze pozostało prawidłowe. Jeżeli wyniki tych badań zostaną potwierdzone w odniesieniu do większej liczby osób, będzie to mieć ważne następstwa w postępowaniu zapobiegającym nefropatii cukrzycowej przed wystąpieniem uszkodzenia nerek i w jego najwcześniejszych etapach.

Najwięcej dowodów oraz zaleceń dotyczy obecnie stosowania u chorych na cukrzycę inhibitorów ACE jako leków przeciwnadciśnieniowych pierwszego wyboru [1, 53]. Wydaje się jednak, że najważniejszym czynnikiem ochrony nerek jest raczej stopień obniżenia ciśnienia tętniczego niż rodzaj stosowanego leku przeciwnadciśnieniowego. Przy ciśnieniu < 130/85 mm Hg czynność nerek jest zachowana [46, 54–57]. Wykazano korzystne oddziaływanie antagonistów wapnia [35] oraz skojarzenia hamowania ACE i blokady kanałów wapniowych [58]. Konieczne są jednak dalsze wyjaśnienia dotyczące relatywnego działania leków dihydropirydynowych w porównaniu z lekami, które nie są pochodnymi dihydropirydyny. Jest coraz więcej dowodów, że leki blokujące receptor angiotensyny II wywierają u chorych na cukrzycę podobny ochronny wpływ na nerki [59], przy czym dalsze badania trwają [7].

Obecnie ADA zaleca u dorosłych, nieciążarnych kobiet zmniejszanie ciśnienia tętniczego do 130/85 mm Hg [1]. U chorych z izolowanym nadciśnieniem skurczowym > 180 mm Hg zaleca się utrzymywanie ciśnienia skurczowego < 160 mm Hg, a u osób z izolowanym nadciśnieniem skurczowym rzędu 160–179 mm Hg — zmniejszanie o 20 mm Hg. Stosowanie inhibitorów ACE zaleca się wszystkim chorym na cukrzycę typu 1 z mikroalbuminurią, nawet jeżeli wartości ciśnienia tętniczego są u nich prawidłowe. Dowody na skuteczność stosowania inhibitorów ACE u chorych na cukrzycę typu 2 z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego i z mikroalbuminurią nie są jeszcze jednoznaczne, ale ich liczba zwiększa się [48, 49, 52].

Ograniczenie podaży białka w diecie

Duża zawartość białka w diecie wywiera hemodynamiczny wpływ na nerki, który obejmuje zwiększony GFR, hiperfiltrację oraz wzrost ciśnienia wewnątrz kłębuszka. Oddziaływanie to prawdopodobnie nasila się przy niedostatecznej kontroli glikemii. W większości uprzemysłowionych społeczeństw typowa dieta zawiera znacznie więcej białka niż jest konieczne dla utrzymania równowagi odżywczej, a wykazano, że białka przyjmowane z pożywieniem nasilają upośledzenie funkcji nerek w cukrzycy zarówno typu 1, jak i 2 [60, 61]. W 5-letnim prospektywnym badaniu dotyczącym chorych na cukrzycę typu 1 [62] u osób stosujących dietę z ograniczeniem białka i fosforanów GFR zmniejszała się jedynie o 0,26 ml/min/miesiąc w porównaniu z 1,01 ml/min/miesiąc u osób stosujących dietę bez ograniczeń.

Obecnie zalecana dzienna podaż białka w diecie według *Recommended Dietary Allowance* wynosi 0,8 g/kg/d., stanowiąc 10% dziennego poboru kalorii. U niektórych chorych z pogarszającym się GFR może być konieczne zmniejszenie podaży białka do 0,6 g/kg/d., jak zalecają wyspecjalizowani dietetycy.

Wnioski

Najczęstszą przyczyną ESRD w Stanach Zjednoczonych jest obecnie nefropatia cukrzycowa. Wydaje się, że zapadalność na cukrzycę typu 2 się zwiększa. W uszkodzeniu nerek uczestniczy przypuszczalnie wiele czynników, w tym: hiperglikemia i metaboliczne produkty uboczne zwiększonego stężenia glukozy, nadciśnienie tętnicze (zarówno systemowe, jak i wewnątrznerkowe) i — u niektórych chorych — predyspozycje genetyczne. U chorych z nefropatią cukrzycową występuje zwykle retinopatia oraz znacznie zwiększona śmiertelność z powodu choroby niedokrwiennej serca.

Szczególnie ważne jest, aby zwrócić uwagę na zapobieganie nefropatii cukrzycowej, gdyż postępowanie to jest ważniejsze niż leczenie. Gdy występuje jawna nefropatia, nie można uniknąć jej progresji, można jej jedynie zapobiegać. Najwcześniejszym klinicznym wskaźnikiem uszkodzenia nerek jest mikroalbuminuria, którą powinno się badać przesiewowo za pomocą czułych testów w regularnych odstępach czasu.

W wielu badaniach wykazano ochronny wpływ zmniejszonego stężenia glukozy we krwi na występowanie powikłań cukrzycy w postaci mikroangiopatii, co podkreśla konieczność ścisłej, a nie jedynie przypadkowej kontroli glikemii. Kontrola ciśnienia

tętniczego ma duże znaczenie w zapobieganiu uszkodzeniu nerek oraz w spowalnianiu progresji nefropatii, zwłaszcza w początkowym okresie. Lekami pierwszego wyboru w leczeniu mikroalbuminurii są inhibitory ACE, ale zmniejszone ciśnienie tętnicze za pomocą jakiegokolwiek leku jest najważniejszym pojedynczym czynnikiem ochraniającym nerki chorego na cukrzycę przed rozwojem ESRD.

PIŚMIENNICTWO

- American Diabetes Association: Position statement: Diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1999; 22 (supl. 1): S66–S69.
- DeFronzo R.: Diabetic nephropathy: etiologic and therapeutic considerations. *Diabetes Rev.* 1995; 3: 510–564.
- Parving H.: Is antihypertensive treatment the same for NIDDM and IDDM patients? *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1998; 39 (supl.): S43–S47.
- Kobrin S.: Diabetic nephropathy. *Disease-A-Month* 1998; 44: 214–234.
- Ismail N., Becker B., Strzelczyk P., Ritz E.: Renal disease and hypertension in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int.* 1999; 55: 1–28.
- Bojestig M., Arqvist H., Hermansson G., Karlberg B., Ludvigsson J.: Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 15–18.
- Ritz E., Rychlik I., Miltenberger-Miltenyi G.: Optimizing antihypertensive therapy in patients with diabetic nephropathy. *J. Hypertens.* 1998; 16 (supl.): S17–S22.
- Ritz E., Keller C., Bergis K., Strojek K.: Pathogenesis and course of renal disease in IDDM/NIDDM: differences and similarities. *Am. J. Hypertens.* 1997; 10: 202–207S.
- Burke J.P., Williams K., Gaskill S., Hazuda H., Haffner S., Stern M.: Rapid rise in the incidence of type 2 diabetes from 1987 to 1996: results from the San Antonio Heart Study. *Arch. Int. Med.* 1999; 159: 1450–1456.
- Deferrari G., Repetto M., Calvi C., Ciabattini M., Rossi C., Robaudo C.: Diabetic nephropathy: from micro- to macroalbuminuria. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13 (supl. 8): 11–15.
- MacLeod M., McLay J.: Drug treatment of hypertension complicating diabetes mellitus. *Drugs* 1998; 56: 189–202.
- Krolewski A., Fogarty D., Warram J.: Hypertension and nephropathy in diabetes mellitus: what is inherited and what is acquired? *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1998; 39 (supl.): S1–S14.
- Strojek K., Grzeszczak W., Ritz E.: Risk factors for development of diabetic nephropathy: a review. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997; 12 (supl. 2): 24–26.
- Seaquist E., Goetz F., Rich S., Barbosa J.: Familial clustering of diabetic kidney disease: evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 1161–1165.
- Fioritto P., Steffes M., Barbosa J., Rich S., Miller M., Mauer M.: Is diabetic nephropathy inherited? Studies of glomerular structure in type 1 diabetic sibling pairs. *Diabetes* 1999; 48: 865–869.
- Canani L., Gerchman F., Gross J.: Familial clustering of diabetic nephropathy in Brazilian type 2 diabetic patients. *Diabetes* 1999; 48: 909–913.
- Krolewski A., Canessa M., Warram J., Laffel L., Christlieb A., Knowler W., Rand L.: Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 140–145.
- Fujita J., Tsuda K., Seno M., Obayashi H., Fukui I., Seino Y.: Erythrocyte sodium-lithium countertransport activity as a marker of predisposition to hypertension and diabetic nephropathy in NIDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 977–982.
- Lindsay R., Little J., Jaap A., Padfield P., Walker J., Hardy K.: Diabetic nephropathy is associated with an increased familial risk of stroke. *Diabetes Care* 1999; 22: 422–425.
- Freire M., van Dijk D., Erman A., Boner G., Warram J., Krolewski A.: DNA polymorphisms in the ACE gene, serum ACE activity and the risk of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 2553–2558.
- Vleming L., van der Pijl J., Lemkes H., Westendorp R., Maassen J., Daha M., van Es L., van Kooten C.: The DD genotype of the ACE gene polymorphism is associated with progression of diabetic nephropathy to end stage renal failure in IDDM. *Clin. Nephrol.* 1999; 51: 133–140.
- Di Landro D., Catalano C., Lambertini D., Bordin V., Fabbian F., Naso A., Romagnoli G.: The effect of metabolic control on development and progression of diabetic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13 (supl. 8): 35–43.
- The DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.* 1993; 329: 977–986.
- Makita Z., Radoff S., Rayfield E., Yang Z., Skolnik E., Delaney V., Friedman E., Cerami A., Vlassara H.: Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *New Engl. J. Med.* 1991; 325: 836–842.
- Velasquez M., Bhatena S., Striffler J., Thibault N., Scalbert E.: Role of angiotensin-converting enzyme inhibition in glucose metabolism and renal injury in diabetes. *Metabolism* 1998; 47 (12 supl. 1): 7–11.
- Marcantoni C., Ortalda V., Lupo A., Maschio G.: Progression of renal failure in diabetic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13 (supl. 8): 16–19.
- Ritz E.: Nephropathy in type 2 diabetes. *J. Intern. Med.* 1999; 245: 111–126.
- Mehler P., Jeffers B., Biggerstaff S., Schrier R.: Smoking as a risk factor for nephropathy in non-insulin-dependent diabetics. *J. Gen. Intern. Med.* 1998; 13: 842–845.
- Rudberg S., Osterby R.: Diabetic glomerulopathy in young IDDM patients: preventive and diagnostic aspects. *Horm. Res.* 1998; 50 (supl. 1): 17–22.
- Cooper M.: Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet* 1998; 352: 213–219.
- Clark C., Lee D.: Drug therapy: prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 1210–1217.
- Remuzzi G., Ruggenti P.: Prognosis of diabetic nephropathy: how to improve the outcome. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1998; 39 (supl.): S49–S53.
- Wardle E.: How does hyperglycaemia predispose to diabetic nephropathy? *Quart. J. Med.* 1996; 89: 943–951.
- Kraft S., Lazaridis E., Qiu C., Clark C., Marrero D.: Screening and treatment of diabetic nephropathy by primary care physicians. *J. Gen. Intern. Med.* 1999; 14: 88–97.
- Rossing P.: Promotion, prediction and prevention of progression of nephropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Med.* 1998; 15: 900–919.
- Samos L., Roos B.: Diabetes mellitus in older persons. *Med. Clin. North. Am.* 1998; 82: 791–803.
- O'Connor P., Spann S., Woolf S.: Care of adults with type 2 diabetes mellitus: a review of the evidence. *J. Fam. Pract.* 1998; 47 (supl. 5): S63–S64.
- 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.
- Molitch M.: The relationship between glucose control and the development of diabetic nephropathy in type I diabetes. *Sem. Nephrol.* 1997; 17: 101–113.

40. Feldt-Rasmussen B., Mathiesen E., Jensen T., Lauritzen T., Deckert T.: Effect of improved metabolic control on loss of kidney function in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients: an update of the Steno studies. *Diabetologia* 1991; 34: 164–170.
41. Fioretto P., Steffes M., Sutherland D., Goetz F., Mauer M.: Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 69–75.
42. American Diabetes Association: Position statement: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1999; 22 (supl. 1): S32–S41.
43. Bretzel R.: Effects of antihypertensive drugs on renal function in patients with diabetic nephropathy. *Am. J. Hypertens.* 1997; 10: 208–217S.
44. Luno J., Garcia de Vinuesa S., Gomez-Campdera F., Lorenzo I., Valderrabano F.: Effects of antihypertensive therapy on progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 1998; 68 (supl.): S112–S119.
45. Ritz E., Miltenberger-Miltenyi G., Wagner J., Rychlik I.: Diabetes — renal function — what are the special problems? *Basic Res Cardiol.* 1998; 93 (supl. 2): 125–130.
46. Nosadini R., Abaterusso C., Dalla Vestra M., Bortoloso E., Saller A., Bruseghin M., Sfriso A., Trevisan M.: Efficacy of antihypertensive therapy in decreasing renal and cardiovascular complications in diabetes mellitus. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13 (supl. 8): 44–48.
47. Marks J., Raskin P.: Nephropathy and hypertension in diabetes. *Med. Clin. North Am.* 1998; 82: 877–907.
48. Ravid M., Lang R., Rachmani R., Lishner M.: Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a 7-year follow-up study. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 286–289.
49. Ravid M., Savin H., Jutrin I., Bental T., Katz B., Lishner M.: Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann. Intern. Med.* 1993; 118: 577–581.
50. Lewis E., Hunsicker L., Bain R., Rohde R.: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1456–1462.
51. Sano T., Hotta N., Kawamura T., Matsumae H., Chaya S., Sasaki H., Nakayama M., Hara T., Matsuo S., Sakamoto N.: Effects of long-term enalapril treatment on persistent microalbuminuria in normotensive type 2 diabetic patients: results of a 4-year, prospective, randomized study. *Diabetic Med.* 1996; 13: 120–124.
52. Ravid M., Brosh D., Levi Z., Bar-Dayana Y., Ravid D., Rachmani R.: Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1998; 128: 982–988.
53. Mogensen C.: Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas. *Diabetologia* 1999; 42: 263–285.
54. Makrilakis K., Bakris G.: Diabetic hypertensive patients: improving their prognosis. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 31 (supl. 2): S34–S40.
55. Bakris G.: Progression of diabetic nephropathy: a focus on arterial pressure level and methods of reduction. *Diabetes Res Clin. Pract.* 1998; 39 (supl.): S35–S42.
56. Nosadini R., Brocco E., Saller A., Cernigoi A., Abaterusso C., Bortoloso E., Dalla-Vestra M., Maioli M., Piarulli F., Fioretto P.: Renal function in noninsulin-dependent diabetes mellitus patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers. *J. Hypertens.* 1998; 16 (supl.): S27–S32.
57. UK Prospective Diabetes Study Group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 39). *Brit. Med. J.* 1998; 317: 703–713.
58. Bakris G., Weir M., DeQuattro V., McMahon F.: Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 1998; 54: 1283–1289.
59. Hollenberg N.: Non-insulin-dependent diabetes mellitus, nephropathy, and the renin system. *J. Hypertens. Suppl.* 1997; 15: S7–S13.
60. Barsotti G., Cupisti A., Barsotti M., Sposini S., Palmieri D., Meola M., Lenti C., Morelli E.: Dietary treatment of diabetic nephropathy with chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13 (supl. 8): 49–52.
61. Toeller M., Buyken A.: Protein intake - new evidence for its role in diabetic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 1926–1927.
62. Zeller K., Whittaker E., Sullivan L., Raskin P., Jacobson H.: Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 78–84.