

Shin-ichi Araki¹, Masakazu Haneda², Daisuke Koya³, Hideki Hidaka⁴, Toshiro Sugimoto¹, Motohide Isono¹, Keiji Isshiki¹, Masami Chin-Kanasaki¹, Takashi Uzu¹, Atsunori Kashiwagi¹

¹Department of Medicine, Shiga University of Medical Science, Otsu, Shiga, Japonia

²Second Department of Medicine, Asahikawa Medical College, Asahikawa, Hokkaido, Japonia

³Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, Kanazawa Medical School, Kahoku-gun, Ishikawa, Japonia

⁴Medical and Health Care Center, SANYO Electric Group Health Insurance Association, Moriguchi, Osaka, Japonia

Zmniejszenie mikroalbuminurii jako wspólny wskaźnik redukcji ryzyka powikłań nerkowych i sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2

Reduction in microalbuminuria as an integrated indicator for renal and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes* 2007; 56: 1727–1730

STRESZCZENIE

WSTĘP. Mikroalbuminuria u chorych na cukrzycę typu 2 jest predyktorem nefropatii cukrzycowej oraz chorób układu sercowo-naczyniowego. Celem niniejszego badania obserwacyjnego była ocena efektu klinicznego redukcji mikroalbuminurii u chorych na cukrzycę typu 2.

MATERIAŁ I METODY. W ciągu pierwszych 2 lat badania do projektu włączono 216 chorych na cukrzycę typu 2 z mikroalbuminurią, których obserwowano przez następne 8 lat. Za remisję lub 50-procentowe zmniejszenie mikroalbuminurii przyjęto odpowiednio powrót do wartości prawidłowych lub zmniejszenie poziomu mikroalbuminurii o połowę w porównaniu z poziomem wyjściowym. Analizowano zależność między redukcją poziomu mikroalbuminurii a czasem wystąpienia pierwszych objawów zabu-

rzeń nerkowych lub sercowo-naczyniowych oraz oznaczanym co roku wskaźnikiem estymowanej filtracji kłębuszkowej (eGFR).

WYNIKI. W grupie 93 chorych z 50-procentowym zmniejszeniem poziomów mikroalbuminurii odnotowano 12 incydentów nerkowych lub sercowo-naczyniowych w porównaniu z 35 w grupie 123 chorych bez takiej redukcji. Skumulowany wskaźnik częstości wspomnianych powikłań cukrzycy był istotnie mniejszy w grupie chorych z 50-procentową redukcją poziomów mikroalbuminurii. Analiza przy użyciu sumarycznej regresji logistycznej wykazała skorygowane ryzyko powikłań 0,41 (95% CI: 0,15–0,96) u chorych z 50-procentową redukcją mikroalbuminurii. Oznaczany co roku wskaźnik spadku eGFR u tych osób pogarszał się wolniej w porównaniu z grupą bez 50-procentowej redukcji mikroalbuminurii. Podobne dane uzyskano, analizując dane dotyczące okresów remisji.

WNIOSKI. W przedstawionym badaniu dowiedziono, że redukcja mikroalbuminurii u chorych na cukrzycę typu 2 istotnie wpływa na zmniejszenie ryzyka powikłań nerkowych i sercowo-naczyniowych cukrzycy.

Adres do korespondencji: Shin-ichi Araki, MD, PhD

Department of Medicine, Shiga University

of Medical Science, Otsu

Shiga 520-2192, Japan

e-mail: araki@belle.shiga-med.ac.jp

Diabetologia Praktyczna 2007, tom 8, 10, 379–385

Copyright © 2007 by *American Diabetes Association*

Tłumaczenie: lek. Magdalena Błońska

Wydanie polskie: VM Group, Grupa Via Medica

ABSTRACT

OBJECTIVE. Microalbuminuria in diabetic patients is a predictor for diabetic nephropathy and cardiovascular disease. The aim of this study is to investigate the clinical impact of reducing microalbuminuria in type 2 diabetic patients in an observational follow-up study.

RESEARCH DESIGN AND METHODS. We enrolled 216 type 2 diabetic patients with microalbuminuria during an initial 2-year evaluation period and observed them for the next 8 years. Remission and a 50% reduction of microalbuminuria were defined as a shift to normoalbuminuria and a reduction < 50% from the initial level of microalbuminuria. The association between reducing microalbuminuria and first occurrence of a renal or cardiovascular event and annual decline rate of estimated glomerular filtration rate (eGFR) was evaluated.

RESULTS. Twelve events occurred in 93 patients who attained a 50% reduction of microalbuminuria during the follow-up versus 35 events in 123 patients without a 50% reduction. The cumulative incidence rate of events was significantly lower in patients with a 50% reduction. A pooled logistic regression analysis revealed that the adjusted risk for events in subjects after a 50% reduction was 0.41 (95% CI: 0.15–0.96). In addition, the annual decline rate of eGFR in patients with a 50% reduction was significantly slower than in those without such a reduction. The same results were also found in the analysis regarding whether remission occurred.

CONCLUSIONS. The present study provides clinical evidence implying that a reduction of microalbuminuria in type 2 diabetic patients is an integrated indicator for renal and cardiovascular risk reduction.

Wstęp

Mikroalbuminuria u chorych na cukrzycę typu 2 jest ważnym wskaźnikiem progresji nefropatii cukrzycowej. Pogorszenie albuminurii wiąże się z szybkim spadkiem funkcji nerek [1, 2]. Co więcej, mikroalbuminuria u chorych na cukrzycę jest także jednym z czynników ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych [3–8]. Zatem parametr ten uznano za ważny cel terapeutyczny prewencji powikłań nerkowych i sercowo-naczyniowych.

W dotychczasowych publikacjach redukcja lub regresja mikroalbuminurii u chorych na cukrzycę typu 2 występowała dość często i była powiązana z kontrolą wielu czynników ryzyka [9, 10]. Jednakże w powyższych badaniach nie analizowano wpływu osiągniętych poziomów redukcji mikroalbuminurii na

obraz kliniczny i wyniki laboratoryjne. Rozszerzono więc przeprowadzone wcześniej badanie [10] i określono wpływ zmian poziomów mikroalbuminurii na zmniejszenie ryzyka powikłań nerkowych i sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę. W tym celu oceniano następujące zmienne:

- wystąpienie pierwszych objawów powikłań nerkowych lub sercowo-naczyniowych;
- funkcje nerek, poprzez wyliczenie estymowanej filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*).

Charakterystykę kliniczną podgrup pacjentów uczestniczących w badaniu w połączeniu z wyliczeniem danych w zależności od wystąpienia 50-procentowej redukcji mikroalbuminurii przedstawiono w tabeli 1. Nie zaobserwowano różnic w występo-

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna populacji pacjentów we wstępnej fazie badania, w zależności od wystąpienia 50-procentowej redukcji stężenia albumin wydalanych z moczem

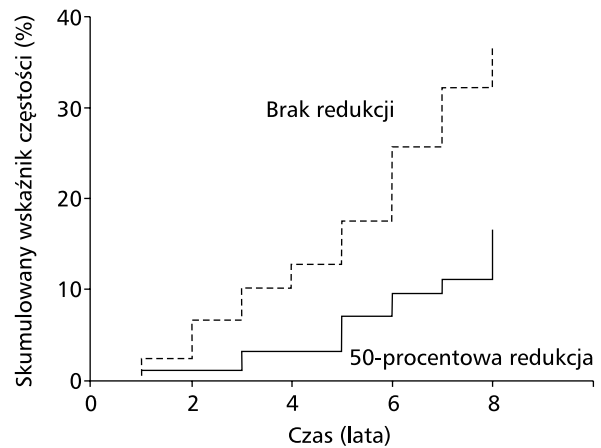
	Redukcja o 50%	Brak redukcji
n	93	123
Płeć (męska/żeńską)	56/37	85/38
Wiek (lata)	62 ± 861	± 10
Czas trwania cukrzycy (lata)	14 ± 8	13 ± 9
A _{1c} (%)	7,5 ± 0,9	7,5 ± 1,0
Ciśnienie tętnicze [mm Hg]		
skurczowe	138 ± 17	136 ± 17
rozkurczowe	77 ± 9	77 ± 10
Cholesterol [mg/dl]		
całkowity	210 ± 31	207 ± 30
triglicerydy	109 (83–144)	112 (85–149)
frakcji HDL	54 ± 12	53 ± 14
Wskaźnik masy ciała [kg/m ²]	23,7 ± 3,4	24,2 ± 3,1
Estymowana filtracja kłębuszkowa [ml/min/1,73 m ²]	103 ± 24	101 ± 25
AER [μg/min]	49 (34–97)	42 (29–74)
Retinopatia (%)	83	84
Terapia przeciwnadciśnieniowa (%)		
brak/ACE-I lub ARB/inne	57/28/15	56/24/20
leczenie hipolipemizujące (%)	22	21
Palenie tytoniu obecnie (%)	32	42
Choroby układu sercowo- naczyniowego w wywiadzie	15	20

Dane wyrażone jako średnie ± odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*) dla rozkładu normalnego zmiennych ciągłych lub jako mediany (25.–75. kwartył) dla rozkładu skośnego zmiennych ciągłych, chyba że opisano inaczej; ACE-I (*angiotensin converting enzyme inhibitor*) — inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB (*angiotensin receptor bloker*) — antagonist receptoru dla angiotensyny; AER (*albumin excretion rate*) — poziom wydalania albumin z moczem

waniu czynników ryzyka między grupami w początkowym okresie badania.

W ciągu 8 lat obserwacji odnotowano 47 przypadków wystąpienia powikłań nerkowych lub sercowo-naczyniowych w całej badanej populacji. W grupie z redukcją mikroalbuminurii wystąpiło 12 incydentów (1 dializa, 3 zawały serca, 5 epizodów dławicy piersiowej, 1 przypadek pogorszenia zastoinowej niewydolności serca, 2 udary mózgu), w porównaniu z 35 zdarzeniami w grupie bez redukcji mikroalbuminurii (3 dializy, 5 zawałów serca, 7 epizodów dławicy piersiowej, 2 przypadki zaostrzenia zastoinowej niewydolności serca i 18 udarów mózgu). W grupie z 50-procentową redukcją wyliczony 8-letni skumulowany wskaźnik częstości powikłań był istotnie statystycznie niższy w porównaniu z grupą bez redukcji ($p = 0,0019$) (ryc. 1). Także w grupie chorych z redukcją mikroalbuminurii skumulowany wskaźnik występowania powikłań był niższy w porównaniu z grupą bez zmniejszenia ($p = 0,010$).

Następnie przeanalizowano korelacje między konwencjonalnymi czynnikami ryzyka, leczeniem i albuminurią. W grupie chorych z 50-procentową redukcją mikroalbuminurii średnie wartości skurczowego ciśnienia tętniczego i wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) sprzed okresu jej osiągnięcia były wyższe w porównaniu z danymi z okresu po osiągnięciu redukcji (tab. 2). Dodatkowo 5 epizodów wystąpienia powikłań (1 dializa, 2 zawały



Rycina 1. Skumulowany wskaźnik częstości zgonów albo hospitalizacji spowodowanych zdarzeniami nerkowymi lub sercowo-naczyniowymi odpowiednio dla grupy z 50-procentową redukcją mikroalbuminurii lub bez redukcji; 50-procentowa redukcja: $n = 93$; brak redukcji: $n = 123$; $p = 0,0019$ w teście logarytmicznym rang; $\chi^2 = 9,61$ z 1 d.f.

serca, 2 epizody dławicy piersiowej) w tej grupie miało miejsce, gdy poziomy albuminurii pogorszył się po osiągniętej wcześniej 50-procentowej redukcji. W celu oceny powyższych danych przeprowadzono analizę przy użyciu modelu sumarycznej regresji logistycznej. Analiza tego typu umożliwiła przededefiniowanie zmiennych z poszczególnych okresów obserwacji w model umożliwiający analizę dynamiki

Tabela 2. Charakterystyka kliniczna podgrup w zależności od wystąpienia 50-procentowej redukcji wydalania albumin z moczem w poszczególnych okresach obserwacji

	Grupa redukcji o 50%		Grupa bez redukcji
	Obserwacja w okresie osiągniętej redukcji	Obserwacja w okresie nieosiągnięcia redukcji	
A_{1c} (%)	$7,3 \pm 1,1^*$	$7,4 \pm 0,8$	$7,5 \pm 1,0$
Ciepłota [mm Hg]			
skurczowe	$133 \pm 16^{*†}$	139 ± 16	139 ± 18
rozkurczowe	74 ± 9	76 ± 9	76 ± 10
Cholesterol [mg/dl]			
całkowity	201 ± 29	204 ± 23	205 ± 30
triglicerydy	$97 (75-146)$	$104 (75-138)$	$110 (80-149)$
frakcji HDL	53 ± 14	56 ± 13	53 ± 15
Wskaźnik masy ciała [kg/m^2]	$23,7 \pm 3,7^{*†}$	$24,7 \pm 3,3$	$24,3 \pm 3,3$
Terapia hamująca układ renina-angiotensyna (%)	48 46	43	
Terapia hipolipemizująca (%)	34 32	27	
Palenie tytoniu obecnie (%)	23 28	30	

Dane wyrażone jako średnie \pm odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*) dla rozkładu normalnego zmiennych ciągłych lub jako mediany (25.–75. kwartyli) dla rozkładu skośnego zmiennych ciągłych, chyba że opisano inaczej. W grupie z 50-procentową redukcją mikroalbuminurii średnie wartości skurczowego ciśnienia tętniczego oraz wskaźnika masy ciała były niższe w okresie, kiedy redukcja była osiągnięta, w porównaniu z okresem bez osiągniętej 50-procentowej redukcji wydalania albumin z moczem. Terapia hamująca układ renina-angiotensyna zawierała stosowanie inhibitorów ACE lub antagonistów receptora dla angiotensyny II; * $p < 0,05$ vs. grupa bez redukcji; † $p < 0,05$ vs. okres bez osiągnięcia redukcji

Tabela 3. Ryzyko zgonu lub hospitalizacji z powodu incydentów nerkowych lub sercowo-naczyniowych, obliczone przy użyciu modelu sumarycznej regresji logistycznej

	Ryzyko nieskorygowane (95% CI)	Ryzyko skorygowane (95% CI)	
		Model 1	Model 2
Redukcja albuminurii			
redukcja o 50%	0,38 (0,16–0,91)	0,47 (0,17–0,98)	0,41 (0,15–0,96)
brak redukcji	1,00 (ref.)	1,00 (ref.)	1,00 (ref.)
Stadium nefropatii cukrzycowej			
remisja	0,30 (0,09–0,98)	0,27 (0,08–0,91)	0,25 (0,07–0,87)
bez zmian	1,00 (ref.)	1,00 (ref.)	1,00 (ref.)
progresja	2,31 (1,06–5,07)	2,45 (1,06–5,65)	2,55 (1,04–6,30)

Model 1 skorygowany dla płci, wieku, początkowych poziomów wydalania albumin w moczu (AER, *albumin excretion rate*) dotychczasowej historii chorób sercowo-naczyniowych. Model 2 skorygowany dla płci, wieku, początkowych poziomów AER, dotychczasowej historii chorób sercowo-naczyniowych, nikotynizmu, A_{1c}, cholesterolu całkowitego i frakcji HDL, triglicerydów, skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego, BMI, terapii ACE-I, antagonistami receptora dla angiotensyny II lub terapii hipolipemizującej ref., wartość referencyjna

zmiennych w trakcie monitorowania [11]. W rezultacie skorygowane ryzyko w grupie z osiągniętą 50-procentową redukcją mikroalbuminurii wynosiło 0,41 [95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,15–0,96], w porównaniu z grupą bez redukcji (tab. 3). Podobnie w grupie chorych z remisją skorygowane ryzyko wynosiło 0,25 (0,07–0,87), w porównaniu z grupą, w której poziom mikroalbuminurii się nie zmienił, i 2,55 (1,04–6,30), w porównaniu z grupą z odnotowaną progresją (tab. 3).

W ostatnim punkcie analizy oceniano zależność między zmianami poziomu mikroalbuminurii a funkcją nerek. Roczne pogarszanie się wskaźnika eGFR w grupie chorych z 50-procentową redukcją przebiegało wolniej w porównaniu z grupą bez redukcji [–1,8 ml/min/1,73 m²/rok (przedział międzykwartylowy: –0,001 do –4,4) vs. –3,1 (–1,0 do –5,3); *p* = 0,038]. Podobną zależność obserwowano także po analizie danych, po stratyfikacji pacjentów w zależności od wystąpienia remisji.

W powyższym badaniu wykazano, że zarówno remisja, jak i 50-procentowa redukcja mikroalbuminurii u chorych na cukrzycę typu 2 wiążą się z redukcją ryzyka wystąpienia w przyszłości zaburzeń ze strony nerek lub układu sercowo-naczyniowego. Ponadto redukcja stopnia albuminurii prowadziła do zachowania funkcji nerek. Przedstawione wyniki dostarczające dowodów klinicznych ukazują, że redukcja mikroalbuminurii w cukrzycy typu 2 jest ważnym wskaźnikiem w aspekcie zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań nerkowych lub sercowo-naczyniowych.

Kilkadziesiąt lat wcześniej najważniejszym celem terapeutycznym u chorych na cukrzycę z mikroalbuminurią była prewencja progresji w jawną pro-

teinurię. Albuminurię uznano za niezależny czynnik ryzyka wpływający na zapadalność i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych [12–14]. W prezentowanym badaniu wykazano, że redukcja mikroalbuminurii wiąże się z obniżeniem ryzyka incydentów nerkowych i sercowo-naczyniowych. Ponadto pacjenci, u których status mikroalbuminurii się nie zmienił, są bardziej narażeni na powyższe powikłania niż chorzy z remisją. Przedstawione dane wskazują, że zapobieganie jedynie progresji mikroalbuminurii jest niewystarczające. Należy przesunąć cel terapeutyczny z prewencji progresji na redukcję albuminurii, a jeżeli redukcja nie jest możliwa — na wdrożenie bardziej intensywnej terapii.

Podobne obserwacje zależności między mikroalbuminurią a redukcją incydentów sercowo-naczyniowych odnotowano w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym [15]. W badaniu LIFE (*Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension Study*) wykazano, że poziomy albuminurii w trakcie terapii przeciwnadciśnieniowej były ściśle powiązane z występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych [15]. Zatem mikroalbuminurię można uznać za ogólny wskaźnik predykcyjny powikłań naczyniowych, niezależnie od choroby podstawowej.

Obniżający się poziom GFR jest uznanym czynnikiem ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych, niezależnym od albuminurii [16–18]. W przedstawianym badaniu odnotowano wolniejsze obniżanie się tego wskaźnika w grupie osób z 50-procentową redukcją. Podobnie w badaniu Steno-2 u chorych na cukrzycę z mikroalbuminurią remisja do normoalbuminurii wiązała się ze spowolnieniem pogarszania się parametru GFR [2]. Dane te dowodzą, że redukcja albuminurii i zachowanie funkcji nerek są ze sobą

powiązane i odgrywają istotną rolę w obniżaniu ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych.

Należy określić ograniczenia niniejszego badania. Zmniejszenie mikroalbuminurii jest powiązane z redukcją ryzyka incydentów nerkowych lub sercowo-naczyniowych, nawet po skorygowaniu zmienionych czynników z poszczególnych okresów obserwacji. Jednakże ponieważ redukcja mikroalbuminurii może wynikać z połączenia interwencji korzystnie wpływających na konwencjonalne czynniki ryzyka, nie można jednoznacznie określić, czy zmniejszenie ryzyka incydentów jest spowodowane bezpośrednio obniżeniem mikroalbuminurii. W badaniu nie analizowano wpływu dawki stosowanych w okresie obserwacji leków blokujących układ renina–angiotensyna i ich połączenia z diuretykami. To zagadnienie wymaga przeprowadzenia prospektywnego badania kontrolowanego. Z kolei do wyliczenia eGFR użyto równania zastosowanego pierwotnie w badaniu MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*), którego wykorzystanie w populacji japońskiej może być dyskusyjne. Jednakże w analizie serii wyliczeń eGFR różnice pomiędzy estymowaną wartością GFR a aktualną GFR nie powodują zmian dotyczących głównych wniosków [19].

Podsumowując, niniejsze badanie dowodzi, że redukcja mikroalbuminurii u chorych na cukrzycę typu 2 jest silnym indykatorem zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań nerkowych lub sercowo-naczyniowych. W rezultacie redukcję mikroalbuminurii, jako wynik wielokierunkowych interwencji, uznaje się za integralny marker oceny skuteczności działań terapeutycznych.

Protokół badania i metody

Jak opisano wcześniej, populacja badanych pacjentów pochodziła z próby *Shiga Prospective Observational Follow-up for Diabetic Complications* [10]. W latach 1996–1998 do badania włączono 216 chorych na cukrzycę typu 2 z mikroalbuminurią. W niniejszym badaniu okres obserwacji poszerzono o kolejne 2 lata, w porównaniu z badaniem pierwotnym [10]. Uczestnicy byli w sumie obserwowani przez 8 lat poprzedzonych 2 latami okresu wstępnego. W celu przeprowadzenia analizy czas obserwacji podzielono na 5 części obejmujących po 2 lata — okres wstępny (pierwsze 2 lata, w których występowała mikroalbuminuria) i kolejne 4 okresy obserwacji. W trakcie każdego z okresów wykonywano standardowe badanie przedmiotowe, pomiary biochemiczne na czczo oraz pomiar AER oznaczony w 24-godzinnej zbiórce moczu co najmniej raz na rok. Protokół badania oraz formularz świadomej zgody zatwier-

dziła komisja etyczna przy *Shiga University of Medical Science*.

Ocena AER w moczu

Mikroalbuminurię rozpoznawano przy AER mniejszym lub równym 20, przy wydalaniu albumin poniżej 200 ug/min [1]. W początkowym okresie do badania włączano chorych z mikroalbuminurią (niezależnie od czasu trwania cukrzycy) definiowaną jako AER oznaczony w 2 lub więcej następujących po sobie pomiarach, spełniający kryteria rozpoznania. Średnia geometryczna wszystkich wartości AER również spełniała powyższe kryteria. W całkowitym okresie obserwacji stadium nefropatii cukrzycowej oceniano jako średnią geometryczną pomiarów AER zmierzonych w trakcie poszczególnych części obserwacji. Średnia liczba pomiarów AER w poszczególnych fazach badania wyniosła 2,7 (przedział 2–9) w okresie wstępnym, 2,2 (2–7) w 1., 2,1 (2–7) — w 2., 2,1 (2–4) — w 3. i 2,0 (2–4) — w 4. okresie obserwacji.

Definicje remisji i 50-procentowej redukcji mikroalbuminurii

Odnosnie do stadium nefropatii cukrzycowej w poszczególnych częściach okresu obserwacji remisję definiowano jako przejście ze stanu mikroalbuminurii w normoalbuminurię, zaś progresję — jako przejście w jawną proteinurię. Oceniano również efekt 50-procentowej redukcji mikroalbuminurii na podstawie średniej geometrycznej AER ze wstępnego okresu badania.

Definicje incydentów nerkowych i sercowo-naczyniowych

Za główne kryteria oceny incydentów sercowo-naczyniowych i nerkowych w badaniu przyjęto zgon lub hospitalizację z powodu zdarzeń nerkowych lub sercowo-naczyniowych. Zdarzenia nerkowe, sercowo-naczyniowe lub mózgowo-naczyniowe, niebędące powodem zgonu w okresie obserwacji były następujące: pierwsze wystąpienie wskazań do dializoterapii, zawał serca, dławica piersiowa, pogorszenie zastoinowej niewydolności serca i udar mózgu. Zawał serca definiowano jako typowe objawy kliniczne i zmiany elektrokardiograficzne, połączone z podwyższonymi stężeniami biomarkerów sercowych i angiograficznymi dowodami obecności skrzepliny w naczyniach wieńcowych. Dławicę piersiową definiowano jako typowe bóle w klatce piersiowej w wywiadzie oraz zmiany elektrokardiograficzne obrazujące niedokrwienie mięśnia sercowego lub też wykryte w teście wysiłkowym defekty w perfuzji miokardium. Pogorszenie zastoinowej niewydolności serca definiowano

jako hospitalizację z powodu nasilenia się typowych objawów niewydolności serca (ocenianej w badaniu echokardiograficznym). Udar mózgu definiowano jako przetrwałe objawy ogniskowe, które pojawiły się nagle, nie były spowodowane urazem lub masą guza oraz zostały potwierdzone poprzez stwierdzenie w badaniach obrazowych ubytków w miejscach odpowiadających objawom neurologicznym. Oceny dokonał badacz nieznający poziomów albuminurii u danego pacjenta.

Coroczne spadki wskaźnika eGFR

Estymowaną filtrację kłębuszkową obliczono przy użyciu równania 6 z próby MDRD [20]. W niniejszym badaniu określano skorygowane stężenie kreatyniny przy użyciu metody enzymatycznej dostosowanej do powyższego równania. Roczne spadki wskaźnika eGFR oceniano na podstawie nachylenia wykresu wszystkich pomiarów eGFR u poszczególnych pacjentów [średnio 8 pomiarów (4–13)], a następnie obliczono przy użyciu modelu regresji linearnej. Do analizy włączono 199 pacjentów (88 w grupie 50-procentowej redukcji mikroalbuminurii oraz 111 w grupie bez redukcji) z przeprowadzonymi 3 lub więcej pomiarami eGFR.

Analiza statystyczna

Porównanie obydwu grup przeprowadzono przy użyciu testu χ^2 dla zmiennych jakościowych, testu *t* Studenta dla pojedynczej próby, ANOVA z następującym testem Tukeya dla normalnego rozkładu zmiennych oraz testów U Manna-Whitneya i Kruskal-Wallis dla nienormalnego rozkładu zmiennych. W analizie czasów wystąpienia pierwszych zdarzeń korelację między redukcją mikroalbuminurii a wystąpieniem zdarzenia oceniono przy użyciu procedury Kaplan-Meier i porównano w teście logarytmicznym rang. Pacjentów, u których doszło do remisji lub redukcji mikroalbuminurii najpóźniej w części okresu obserwacji poprzedzającej część, w której wystąpiło zdarzenie, analizowano w grupach remisji lub 50-procentowej redukcji. Okres obserwacji przerywano, jeżeli zdarzenie wystąpiło jako pierwsze lub chory nie mógł uczestniczyć w badaniu. Następnie, aby przeanalizować wpływ modyfikacji konwencjonalnych czynników ryzyka prowadzonej w trakcie obserwacji, użyto analizy sumarycznej regresji logistycznej. Metoda ta jest ekwiwalentna do analizy metodą regresji Coxa i pozwala przeprowadzić analizę kowariancji wielorakich zmiennych zmieniających się w czasie [11]. Wszystkie zmienne ulegające modyfikacji w czasie, w trakcie poszczególnych 2-letnich części obserwacji zostały uśrednione.

Wszystkie dane zanalizowano przy użyciu SPSS software package (version 11; SPSS, Chicago, IL).

Podziękowania

Praca powstała dzięki grantowi Ministerstwa Edukacji, Kultury, Sportu, Nauki i Technologii Japonii (*Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas "Medical Genome Science"*)

PIŚMIENICTWO

1. American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2004; 27 (supl. 1): S79–S83.
2. Gaede P., Tarnow L., Vedel P., Parving H.H., Pedersen O. Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrol. Dial. Transplant* 2004; 19: 2784–2788.
3. Gerstein H.C., Mann J.F., Yi Q. i wsp.; HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421–426.
4. Garg J.P., Bakris G.L. Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vasc. Med.* 2002; 7: 35–43.
5. Adler A.I., Stevens R.J., Manley S.E., Bilous R.W., Cull C.A., Holman R.R.; UKPDS Group. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* 2003; 63: 225–232.
6. Mogensen C.E. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes. *J. Intern. Med.* 2003; 254: 45–66.
7. Gaede P., Vedel P., Larsen N., Jensen G.V., Parving H.H., Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 383–393.
8. Basi S., Lewis J.B. Microalbuminuria as a target to improve cardiovascular and renal outcomes. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 47: 927–946.
9. Perkins B.A., Ficociello L.H., Silva K.H., Finkelstein D.M., Warram J.H., Krolewski A.S. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2285–2293.
10. Araki S., Haneda M., Sugimoto T. i wsp. Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 2983–2987.
11. D'Agostino R.B., Lee M.L., Belanger A.J., Cupples L.A., Anderson K., Kannel W.B. Relation of pooled logistic regression to time dependent Cox regression analysis: the Framingham Heart Study. *Stat. Med.* 1990; 9: 1501–1515.
12. Dinneen S.F., Gerstein H.C. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a systematic overview of the literature. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 1413–1418.
13. Berton G., Cordiano R., Palmieri R., De Toni R., Guarnieri G.L., Palatini P. Albumin excretion in diabetic patients in the setting of acute myocardial infarction: association with 3-year mortality. *Diabetologia* 2004; 47: 1511–1518.
14. Bruno G., Merletti F., Biggeri A. i wsp.; Casale Monferrato Study. Fibrinogen and AER are major independent predictors of 11-year cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetologia* 2005; 48: 427–434.
15. Ibsen H., Olsen M.H., Wachtell K. i wsp. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005; 45: 198–202.

16. Knobler H., Zornitzki T., Vered S. i wsp. Reduced glomerular filtration rate in asymptomatic diabetic patients: predictor of increased risk for cardiac events independent of albuminuria. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 2142–2148.
17. Go A.S., Chertow G.M., Fan D., McCulloch C.E., Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1296–1306.
18. Shlipak M.G., Sarnak M.J., Katz R. i wsp. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2049–2060.
19. Lewis J., Greene T., Appel L. i wsp.; AASK Study Group. A comparison of iothalamate-GFR and serum creatinine-based outcomes: acceleration in the rate of GFR decline in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 3175–3183.
20. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B., Greene T., Rogers N., Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation: Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 461–470.