

Kerri L. Cavanaugh

Division of Nephrology, Department of Medicine, at Vanderbilt University School of Medicine in Nashville, Tenn

Leczenie chorych na cukrzycę z przewlekłą niewydolnością nerek

Diabetes management issues for patients with chronic kidney disease

Przedrukowano za zgodą z: *Clinical Diabetes* 2007; 25: 90–97

STRESZCZENIE

Przewlekła choroba nerek (CKD) występuje powszechnie. Przepuszcza się, że może dotyczyć nawet 23% pacjentów z cukrzycą. Zalecane stężenie HbA_{1c} u tych chorych również wynosi poniżej 7%. Leki stosowane w terapii cukrzycy mogą wymagać dostosowania dawki lub są przeciwwskazane u osób z CKD. Diagnostyka i leczenie współistniejących chorób, takich jak: nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, niedokrwistość, hiperfosfatemia i nadczynność przytarczyc, są ważnym elementem opieki nad chorymi na cukrzycę i CKD. W optymalnym leczeniu tych wymagających pacjentów oraz zapewnieniu im wszechstronnej opieki konieczne są systemowe rozwiązania oparte na podejściu interdyscyplinarnym. (*Diabet. Prakt.* 2008; 9: 94–102)

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is common and can be found in up to 23% of patients with diabetes. The recommended hemoglobin A_{1c} goal for these patients is also < 7.0%. Medication therapy for diabetes may require dose adjustments or may be contraindicated in patients with CKD. Assessment and management of comorbid diseases, including hypertension, hyperlipidemia, anemia, hyperphosphatemia, and hyperparathyroidism, is important in

the care of patients with diabetes and CKD. Multidisciplinary care may provide the optimal system for maximizing care of these complex patients. (*Diabet. Prakt.* 2008; 9: 94–102)

Przewlekła niewydolność nerek (CKD, *chronic kidney disease*) jest dość częstym schorzeniem. Oszacowano, że występuje u 11% (19 milionów osób) populacji Stanów Zjednoczonych i u ponad 50 milionów osób na świecie [1, 2]. Również cukrzyca stanowi poważny problem epidemiologiczny. Dane statystyczne wskazują, że na cukrzycę choruje 20 milionów mieszkańców Stanów Zjednoczonych oraz 171 milionów osób w skali świata [3]. Cukrzyca często współwystępuje z CKD i jest główną przyczyną niewydolności nerek u 45% pacjentów leczonych dializami [4]. Ponadto umiarkowaną lub ciężką CKD stwierdza się u 15–23% chorych na cukrzycę [5, 6]. Niezbędne jest rozpoznanie współistnienia CKD i cukrzycy, ponieważ ryzyko incydentów oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych jest w takim przypadku znacząco większe niż u pacjentów bez skomplikowania tych czynników [7, 8]. Mikroalbuminuria 2-krotnie zwiększa ryzyko wystąpienia schorzeń układu sercowo-naczyniowego [9]. Identyfikacja i rozpoznanie CKD mają istotne znaczenie w optymalizacji wytycznych postępowania klinicznego w populacji tych pacjentów.

Terapia cukrzycy obejmuje działania wieloczynnikowe, na które wpływa stopień upośledzenia funkcji nerek. Dotyczy to między innymi metod oceny wyrównania metabolicznego cukrzycy, na przykład HbA_{1c}, powikłań i zastrzeżeń dotyczących stosowania doustnych leków przeciwcukrzycowych oraz

zmiany odpowiedzi na insulinoterapię wraz z pogorszeniem funkcji nerek. Ponadto zakres opieki nad chorymi na cukrzycę i CKD obejmuje leczenie współistniejących chorób, takich jak nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia, oraz wczesne rozpoznawanie schorzeń związanych z CKD, między innymi niedokrwistości, hiperfosfatemii i nadczynności przytarczyc. Należy rozważyć konieczność wdrożenia ograniczeń dietetycznych u tych osób. W niniejszym artykule przeanalizowano aktualne dane w celu ustalenia zasad kompleksowej opieki nad pacjentami chorymi na cukrzycę i CKD.

Rozpoznanie przewlekłej niewydolności nerek

Tradycyjnie, CKD w przebiegu cukrzycy określano mianem „nefropatii cukrzycowej”. Ostatnio grupa robocza *Diabetes and Chronic Kidney Disease* pod patronatem *National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) zaproponowała, aby CKD o przypuszczalnej etiologii cukrzycowej określać jako „cukrzycową chorobę nerek” (DKD, *diabetic kidney disease*). Termin „nefropatia cukrzycowa” powinien być zarezerwowany dla chorób nerek towarzyszących cukrzycy, gdy uszkodzenie nerek jest potwierdzone badaniem histopatologicznym biopsji [10]. W niniejszym artykule będą używane powyższe określenia.

Przewlekłą chorobę nerek, bez względu na etiologię, definiuje się jako uszkodzenie nerek lub pogorszenie ich funkcji utrzymujące się co najmniej od 3 miesięcy [11]. O uszkodzeniu nerek mogą świadczyć nieprawidłowości w badaniach obrazowych, osadzie moczu, składzie moczu lub często spotykany białkomocz [12]. Na podstawie szacunkowej wielkości wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR, *glomerular filtration rate*) wyróżnia się pięć stadiów CKD. Stadia CKD według KDOQI przedstawiono w tabeli 1 [11]. Czynność nerek jest obecnie określana przez laboratoria w postaci wartości eGFR wyliczonej na podstawie wzorów, na przykład wzoru MDMR (*Modification of Diet in Renal Disease*). Powszechnie stosuje się skrócony wzór MDMR, który pozwala obliczyć wartość eGFR na podstawie takich parametrów, jak: wiek pacjenta, płeć, rasa oraz stężenie kreatyniny w surowicy [13]. Mimo że wzór MDMR jest najczęściej stosowanym wzorem służącym do określenia wartości eGFR, to nie uwzględnia chorych na cukrzycę i dlatego nie został dopuszczony do stosowania w dużych populacjach pacjentów z CKD i cukrzycą [14].

Kliniczne rozpoznanie cukrzycowej choroby nerek opiera się głównie na wykryciu białkomoczu.

Tabela 1. Klasyfikacja przewlekłej niewydolności nerek (CKD) według KDOQI

Stadium CKD	Charakterystyka	GFR [ml/min/1,73 m ²]
1	Uszkodzenie nerek z prawidłowym GFR	> 90
2	Uszkodzenie nerek z niewielkim zmniejszeniem GFR	60–89
3	Umiarkowane zmniejszenie GFR	30–59
4	Znaczne zmniejszenie GFR	15–29
5	Niewydolność nerek	< 15 (lub leczenie dializami)

GFR (*glomerular filtration rate*) — wskaźnik filtracji kłębuszkowej

Za mikroalbuminurię przyjmuje się wartość wskaźnika albumina–kreatynina (ACR, *albumin–creatinine ratio*) w wydalonym moczu wynoszącą 30–300 mg/g, 30–300 mg/24 h w 24-godzinnej zbiorce moczu lub 20–200 mg/min w zbiorce moczu z określonego przedziału czasu. Natomiast makroalbuminurię rozpoznaje się, gdy wartości te wynoszą odpowiednio: powyżej 300 mg/g, ponad 300 mg/24 h oraz więcej niż 200 mg/min [10]. Do badań przesiewowych w kierunku DKD wykorzystuje się raczej pojedyncze próbki moczu niż moczu ze zbiórki 24-godzinnej, ponieważ wartość ACR określanego na podstawie próbki moczu wykazuje silną korelację z pomiarem zawartości białka w moczu pochodzącym z 24-godzinnej zbiórki [15]. Jeśli wykryje się białko w moczu, należy wykluczyć inne potencjalne przyczyny, między innymi: zakażenie, zastoinową niewydolność serca, ciążę, ciężkie nadciśnienie tętnicze, krwimocz. W związku ze znaczną zmiennością pomiarów albuminurii, należy uzyskać trzy dodatnie wyniki w okresie 3–6 miesięcy, zanim ostatecznie rozpozna się przetrwały białkomocz [10, 16].

Jeśli u chorych na cukrzycę pojawi się makroalbuminemia, to jest bardzo prawdopodobne, że rozwija się u nich CKD o etiologii cukrzycowej. Zależność tę potwierdzają wyniki biopsji nerek pacjentów z cukrzycą typu 1 [17]. Wydaje się, że mikroalbuminuria u tych chorych wiąże się z mniej nasilonymi zmianami histopatologicznymi, ale nadal oznacza ryzyko progresji CKD, zwłaszcza gdy współistnieje nadciśnienie tętnicze [18]. Związek między cukrzycową chorobą nerek i mikroalbuminurią nie jest już tak wyraźny w przypadku cukrzycy typu 2; zmiany histopatologiczne charakterystyczne dla nefropatii cukrzycowej występują u niespełna 30% pacjentów [19]. Niemniej rozwój retinopatii u chorych na cukrzycę

typu 2 i mikroalbuminurię jest silnym czynnikiem prognostycznym dla DKD, którego czułość i swoistość diagnostyczna wynosi odpowiednio 100 i 46–62% [10]. Mimo tych ogólnych stwierdzeń około 30% pacjentów z cukrzycą typu 2 i DKD nie ma retinopatii ani białkomoczu [20].

Podsumowując, w przypadku chorych na cukrzycę z makroalbuminurią lub mikroalbuminurią oraz retinopatią cukrzycową choroba nerek jest najprawdopodobniej spowodowana cukrzycą. Stopień uszkodzenia funkcji nerek należy określać na podstawie wartości eGFR. Pacjentów z ciężkim upośledzeniem funkcji nerek, albuminurią powyżej 500 mg/24 h, szybko narastającym białkomoczem lub obniżającym się wskaźnikiem eGFR powinno się kierować do specjalistów w celu dalszej oceny.

Kontrola glikemii

Pomiar stężenia HbA_{1c} jest najczęstszą formą kontroli glikemii u chorych na cukrzycę. Pojawiły się jednak wątpliwości, czy stopień upośledzenia funkcji nerek oraz powikłania hematologiczne towarzyszące chorobom nerek, między innymi: niedobór żelaza, hemoliza, skrócony czas przeżycia erytrocytów lub kwasica, mogą wpływać na pomiar HbA_{1c}. W niewielkim badaniu porównano współzależność między pomiarem HbA_{1c} a osoczym stężeniem glukozy u pacjentów z umiarkowaną/ciężką chorobą nerek, którzy nie wymagali dializoterapii, oraz u osób z prawidłową funkcją nerek. W obu grupach pacjentów nie wykazano żadnych różnic w wielkości korelacji między wartością HbA_{1c} i osoczym stężeniem glukozy [21]. Uzyskane wyniki wskazują, że w populacji pacjentów z chorobami nerek, ale niewymagających dializoterapii, stężenie HbA_{1c} odzwierciedla wartość glikemii w stopniu porównywalnym co w populacji osób bez schorzeń nerek. Dlatego w tej grupie pacjentów może być utrzymana docelowa wartość HbA_{1c} poniżej 7% [10, 22].

Szczególną uwagę należy poświęcić pacjentom leczonym dializami. Korelacja między wartością HbA_{1c} i osoczym stężeniem glukozy jest niejasna u pacjentów hemodializowanych. Wyniki pochodzące z dwóch niedużych badań są sprzeczne. W pierwszym z nich stwierdzono, że pomiar HbA_{1c} zaniża rzeczywistą wartość glikemii [21], podczas gdy wyniki drugiego badania wskazywały, iż wartości HbA_{1c} powyżej 7,5% przypuszczalnie zawyżały glikemię [23]. Zatem nie ma dowodów, aby leczenie hemodializą wpływało w znacznym stopniu na pomiar HbA_{1c} [24]. Aby ułatwić interpretację pomiaru HbA_{1c} u pacjentów leczonych hemodializami, konieczne są dalsze badania. Niższy odsetek HbA_{1c} wiąże się

z mniejszą umieralnością pacjentów poddawanych hemodializom [25]; dlatego według aktualnych zaleceń należy dążyć do utrzymania wartości HbA_{1c} poniżej 7% również w tej populacji chorych [10, 22].

Pacjenci leczeni dializami otrzewnowymi są narażeni na działanie płynów dializacyjnych zawierających bardzo wysokie stężenia glukozy (nawet do 1500 mg/dl). Niewiele badań dotyczyło zależności między osoczym stężeniem glukozy i odsetkiem HbA_{1c} u pacjentów leczonych dializami otrzewnowymi, a ich wyniki także są sprzeczne [26, 27].

Stężenie fruktozaminy u pacjentów dializowanych lub z ciężką CKD nie koreluje z osoczym stężeniem glukozy [21, 23]. Fruktozamina nie odzwierciedla dokładnie glikemii u pacjentów z CKD.

Stężenie HbA_{1c} jest powszechnie stosowanym retrospektywnym wskaźnikiem glikemii. Jest także najlepszą metodą oceny wyrównania metabolicznego cukrzyca u pacjentów z CKD. Mimo istotnych ograniczeń w stosunku do pacjentów leczonych dializami, pomiar HbA_{1c} nadal jest najczęściej stosowanym parametrem kontroli glikemii. Mimo że metodą referencyjną oceny glikemii pozostaje pomiar stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej, to najlepszą kontrolę glikemii u pacjentów z CKD zapewniają codzienne pomiary za pomocą glukometrów. Trzeba jednak pamiętać o błędach i ograniczeniach tej metody [28].

Rozważania na temat farmakoterapii hiperglikemii

Insulina

Gdy celem terapii jest osiągnięcie niższego stężenia HbA_{1c} oraz lepszej kontroli glikemii, zwiększa się również ryzyko wystąpienia ciężkich epizodów hipoglikemii. Spośród 1441 chorych na cukrzycę typu 1 objętych badaniem *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) pacjenci, którzy byli intensywnie leczeni, cechowali się ponad 3-krotnie większym ryzykiem wystąpienia ciężkiego epizodu hipoglikemii niż chorzy poddani standardowemu leczeniu [29]. Mimo że wskaźniki hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 2 są znacząco niższe, to ryzyko niedocukrzeń zwiększa się po rozpoczęciu insulinoaterapii [30, 31]. Egzogenna insulina jest metabolizowana przez nerki. Zatem czas półtrwania insuliny wydłuża się w przypadku upośledzonej funkcji nerek [32]. Dlatego u pacjentów z cukrzycą typu 1 i umiarkowaną lub ciężką dysfunkcją nerek epizody hipoglikemii mogą występować nawet 5-krotnie częściej niż u osób z prawidłową funkcją nerek [33].

Nie istnieją wytyczne ani zalecenia oparte na dowodach, które mówiłyby, jakie rodzaje insuliny należy stosować, a jakich unikać w zależności od stadium CKD. Wyniki niektórych badań sugerują, aby unikać insulin długodziałających, podczas gdy inne zachęcają do ich stosowania [34]. W niewielkim badaniu porównującym pacjentów z cukrzycą typu 1 i z CKD lub bez wykazano zmniejszenie wydalania insuliny krótkodziałającej oraz insuliny lispro; działanie insuliny krótkodziałającej było także upośledzone u chorych z CKD [35]. W związku z tym konieczne jest zastosowanie większych dawek insuliny krótkodziałającej, mimo że jest wolniej usuwana z organizmu w przebiegu choroby nerek. Wpływ insuliny lispro na metabolizm glukozy jest porównywalny u pacjentów z CKD i bez [35]. Bez względu na rodzaj podawanej insuliny należy zachować ostrożność w trakcie insulinoterapii u pacjentów z chorobami nerek. Częste pomiary stężenia glukozy we krwi pomagają ustalić dawkowanie insuliny oraz zapobiegają występowaniu epizodów hipoglikemii.

Doustne leki przeciwcukrzycowe

Podobnie jak w przypadku insuliny, choroby nerek powodują zmniejszenie wydalania wielu leków. W rezultacie organizm dłużej jest narażony na wysokie stężenie leku lub jego metabolitów. Częściej ujawniają się też działania niepożądane leku. Najbardziej zagrożeni pod tym względem są pacjenci z umiarkowaną lub ciężką CKD (stadia 3.–5.). Rozpoznanie choroby nerek lub jej postęp upoważniają do przeanalizowania stosowanego dotychczas leczenia cukrzycy oraz ustalenia takiego dawkowania leków, aby zapewniało dobrą kontrolę glikemii w obecności minimalnych działań niepożądanych.

W 2001 roku wystawiono ponad 91 milionów recept na doustne leki przeciwcukrzycowe, z czego około 33% stanowiły pochodne sulfonilomocznika [36]. Wydalanie pochodnych sulfonilomocznika oraz ich metabolitów jest w znacznym stopniu uzależnione od funkcji nerek. Opisano przypadki ciężkich, przedłużających się epizodów hipoglikemii po pochodnych sulfonilomocznika u pacjentów leczonych dializami [37]. Należy unikać stosowania pochodnych sulfonilomocznika pierwszej generacji u pacjentów w 3.–5. stadium CKD. Spośród pochodnych sulfonilomocznika drugiej generacji zaleca się glipizyd, ponieważ jego metabolity są nieaktywne, a tym samym mniejsze jest ryzyko rozwoju hipoglikemii [10].

Inhibitory α -glukozydazy i ich metabolity mogą wywoływać efekt dawki kumulacyjnej i uszkadzać wątrobę, jednak nie poznano mechanizmu tych niekorzystnych działań [38]. Dlatego tej grupy leków

nie należy stosować u pacjentów ze stężeniem kreatyniny powyżej 2 mg/dl [10].

Metformina to doustny lek przeciwcukrzycowy, pochodna biguanidu, który, w przeciwieństwie do pozostałych leków stosowanych w leczeniu cukrzycy, rzadko wywołuje hipoglikemię. Mimo to należy zachować szczególną ostrożność przy jej stosowaniu u pacjentów z CKD. Ryzyko rozwoju kwasicy mleczanowej istnieje nawet u pacjentów z niewielkim upośledzeniem funkcji nerek z powodu akumulacji leku i jego metabolitów [39]. Metformina jest przeciwwskazana, gdy stężenie kreatyniny u mężczyzn wynosi powyżej 1,5 mg/dl, natomiast u kobiet powyżej 1,4 mg/dl [10].

Ostatnio pojawiły się doniesienia, że pochodne tiazolidynodionu (TZD) mogą zapobiegać cukrzycowej chorobie nerek lub spowalniać jej rozwój, niezależnie od wpływu na kontrolę glikemii [40]. W kilku niedużych badaniach zaobserwowano zmniejszenie albuminurii u pacjentów otrzymujących TZD [41, 42], nie udowodniono jednak bezpośredniej zależności między stosowaniem TZD a ochroną przed rozwojem cukrzycowej choroby nerek. Pochodne tiazolidynodionu są metabolizowane w wątrobie. Nie zwiększają ryzyka wystąpienia epizodów hipoglikemii u pacjentów z CKD, także leczonych dializami [24, 43, 44], oraz u chorych, którzy wymagają farmakologicznej kontroli glikemii po przeszczepieniu nerki [45]. Pochodne tiazolidynodionu nie wymagają dostosowania dawki w tej grupie pacjentów. Działaniem niepożądanym TZD jest retencja płynów, która może się nasilać u chorych z CKD.

Podsumowując, metabolizm większości doustnych leków przeciwcukrzycowych, zwłaszcza pochodnych sulfonilomocznika pierwszej generacji oraz inhibitorów α -glukozydazy, zachodzi w nerkach, dlatego należy ich unikać u pacjentów z CKD lub stosować w mniejszych dawkach. Metformina jest przeciwwskazana nawet w łagodnych i umiarkowanych schorzeniach nerek, podczas gdy pochodne tiazolidynodionu nie wymagają dostosowania dawki. Pochodne TZD mogą spowalniać postęp cukrzycowej choroby nerek. W tabeli 2 przedstawiono leki stosowane w terapii cukrzycy i ich dawkowanie.

Leczenie współistniejących chorób układu sercowo-naczyniowego

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze często towarzyszy CKD. Wartość ciśnienia powyżej 130/80 mm Hg upoważnia do rozpoznania nadciśnienia tętniczego według VII Raportu *Joint National Committee on Prevention*,

Tabela 2. Zalecenia dotyczące stosowania doustnych leków przeciwcukrzycowych u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką CKD

Grupa leków	Lek	CKD (stadium 3.–5.)	Dializoterapia	Działania niepożądane
Pochodne sulfonylomocznika I generacji	Acetohexamid	Unikać	Unikać	Hipoglikemia
	Chlorpropamid	GFR 50–70 ml/min/1,73 m ² : ↓ 50% GFR < 50 ml/min/1,73 m ² : unikać	Unikać	Hipoglikemia
	Tolazamid	Unikać	Unikać	Hipoglikemia
	Tolbutamid	Unikać	Unikać	Hipoglikemia
Pochodne sulfonylomocznika II generacji	Glipizyd	Nie zmieniać dawkowania	Nie zmieniać dawkowania	
	Gliburyd	Unikać	Unikać	Hipoglikemia
	Glimepiryd	Mała dawka: 1 mg/d.	Unikać	Hipoglikemia
Inhibitory α-glukozydazy	Akarboza	SCr > 2 mg/dl: unikać	Unikać	Możliwe działanie hepatotoksyczne
	Miglitol	SCr > 2 mg/dl: unikać	Unikać	
Pochodne biguanidu	Metformina	Przeciwwskazana: Mężczyźni: SCr > 1,5 mg/dl Kobiety: SCr > 1,4 mg/dl	Unikać	Kwasica mleczanowa
Pochodne tiazolidynodionu	Pioglitazon	Nie zmieniać dawkowania	Nie zmieniać dawkowania	Zastój płynów
	Roziglitazon	Nie zmieniać dawkowania	Nie zmieniać dawkowania	Zastój płynów
Pochodne metyglinidu	Repaglinid	Nie zmieniać dawkowania	Nie zmieniać dawkowania	
	Nateglinid	Rozpocząć od małej dawki: 60 mg	Unikać	Hipoglikemia
Mimetyki inkretyn	Eksenatyd	Nie zmieniać dawkowania	Nie zmieniać dawkowania	
Analogi amyliny	Pramlintyd	Nie zmieniać dawkowania GFR < 20 ml/min/1,73 m ² : nieznane	Nieznane	
Inhibitory dipeptydylopeptydazy IV	Sitagliptyna	GFR 30–50 ml/min/1,73 m ² : ↓ 25% GFR < 30 ml/min/1,73 m ² : ↓ 50%	↓ 50%	Hipoglikemia

SCr (*serum creatinine*) — stężenie kreatyny w surowicy; GFR (*glomerular filtration rate*) — wskaźnik filtracji kłębuszkowej; CKD (*chronic kidney disease*) — przewlekła niewydolność nerek. Zaadaptowano z [10]

Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure [46]. Częstość nadciśnienia tętniczego ocenia się na 30–96%. Nadciśnienie tętnicze częściej współistnieje z wyższymi stężeniami białkomoczu [10]. Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze wiąże się z większym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych łącznie ze zgonem, narastającym białkomoczem i progresją choroby nerek [47]. Podstawą farmakoterapii nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza u pacjentów z CKD, są inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*) oraz antagoniści receptora angiotensyny (ARB, *angiotensin receptors blockers*). Dowiedziono, że terapia z zastosowaniem inhibitorów ACE lub ARB spowalnia progresję białkomoczu u pacjentów z cukrzycą typu 1

i 2 oraz mikroalbuminurią; mimo to żadne z randomizowanych badań nie wykazało wpływu tych leków na rozwój bardziej zaawansowanych stadiów CKD oraz śmiertelność w tej populacji [10].

W badaniu *Collaborative Study Group* dotyczącym kaptoprylu wykazano, że stosowanie inhibitorów ACE u pacjentów z cukrzycą typu 1 i makroalbuminurią zmniejsza albuminurię oraz spowalnia utratę GFR [48]. Dane na temat skuteczności inhibitorów ACE w prewencji progresji CKD u pacjentów z makroalbuminurią i cukrzycą typu 2 są niepewne i sprzeczne [49, 50]. Niemniej istnieją silne dowody na to, że ARB skutecznie spowalniają postęp cukrzycowej choroby nerek u pacjentów z cukrzycą typu 2 i współistniejącym nadciśnieniem tętniczym.

Potwierdziły to wyniki dwóch badań: *Irbesartan Diabetes Nephropathy Trial* [51] oraz *Reduction of End-points in Non-Insulin-Dependent Diabetes with the Angiotensin II Antagonist Losartan trial* [52]. Antagoniści receptora angiotensyny w porównaniu z placebo zmniejszyli o 16–20% ryzyko wystąpienia głównego złożonego punktu końcowego, który obejmował: wzrost kreatyninemia, wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu bez względu na przyczynę. Brakuje danych na temat zastosowania ARB u chorych na cukrzycę i z nadciśnieniem tętniczym, które potwierdzono w badaniach klinicznych. Dlatego u chorych na cukrzycę typu 1 preferuje się stosowanie inhibitorów ACE, chociaż w przypadku ich nietolerancji można zastosować ARB [10].

Chociaż inhibitory ACE i ARB hamują układ renina–angiotensyna, osoczowe stężenie aldosteronu pozostaje podwyższone, co być może wpływa na progresję CKD. Wyniki kilku niedużych badań wskazują, że spironolakton, antagonist receptoru aldosteronu, może zmniejszyć białkomocz oraz spowalniać postęp choroby nerek [53, 54]. Terapia antagonistą receptora aldosteronu w połączeniu z inhibitorem ACE lub ARB zwiększa ryzyko rozwoju hiperkaliemii, która wymaga dokładnego monitorowania.

Chociaż inhibitory ACE i/lub ARB są preferowane u osób z cukrzycą i chorobami nerek, u wielu pacjentów konieczne będzie zastosowanie nawet czterech leków, aby osiągnąć zalecane ciśnienie tętnicze [55]. Leczenie skojarzone może obejmować stosowanie: beta-adrenolityków, antagonistów wapnia i diuretyków. Wraz z utratą funkcji nerek działanie diuretyków tiazydowych w zakresie kontroli ciśnienia tętniczego maleje, częściej występują też zaburzenia elektrolitowe. W związku z tym zaleca się, aby u pacjentów z eGFR poniżej 30 ml/min/1,73 m² diuretyki tiazydowe zastępować diuretykami pętlowymi [46].

Hiperlipidemia

Schorzenia układu sercowo-naczyniowego często towarzyszą pacjentom z cukrzycą i chorobami nerek. Modyfikacja czynników ryzyka, łącznie z terapią dyslipidemii, jest najważniejszym elementem opieki nad tymi pacjentami. Stężenie lipidów powinno się oznaczać raz do roku. Docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) u pacjentów z CKD (stadia 1.–4.) wynosi poniżej 100 mg/dl [10]. Prawastatyna u chorych z cukrzycą i CKD obniża względne ryzyko epizodów sercowo-naczyniowych o 25% w porównaniu z placebo (badanie przeprowadzono w populacji niemal 20 000 pacjentów) [56]. Chorzy z ciężką CKD są wykluczani z większości

badania klinicznych, ustalenie zaleceń dla tej populacji pacjentów jest więc dużym wyzwaniem. Jednym z najważniejszych badań, które oceniały działanie statyn w populacji pacjentów leczonych dializami, było *Deutsche Diabetes Dialyse Studie* (4D) — wielośrodkowe badanie prospektywne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo. Objęto nim 1255 chorych na cukrzycę, leczonych dializami [57]. W badaniu 4D wykazano brak istotnej różnicy w częstości incydentów sercowo-naczyniowych między grupą pacjentów otrzymujących statynę i grupą przyjmującą placebo. Były to zaskakujące wyniki, ponieważ wcześniejsze badania obserwacyjne wykazywały korzystne działanie statyn [58, 59]. Mimo że fakt braku różnicy nie został w pełni wyjaśniony, według aktualnych zaleceń nie należy rozpoczynać terapii statynami u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych dializami. Natomiast pacjenci, u których statynę włączono przed rozpoczęciem dializoterapii, mogą kontynuować leczenie.

Dawkowanie leków stosowanych w dyslipidemii również musi być dostosowane do stopnia awansowania choroby nerek. Dostosowania dawki nie wymagają żywice jonowymiennic, niacyna, ezetymib, atorwastatyna oraz prawastatyna. U pacjentów w 4. i 5. stadium CKD należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnych kwasu nikotynowego, fluwastatyny, lowastatyny, rozuwastatyny i simwastatyny.

Ocena powikłań przewlekłej niewydolności nerek

Niedokrwistość w CKD rozpoznaje się, gdy stężenie hemoglobiny u mężczyzn wynosi poniżej 13 g/dl, a u kobiet poniżej 12 g/dl. Zaleca się coroczne kontrolne pomiary stężenia hemoglobiny [60]. Wyrównaniu niedokrwistości do wartości Hb 11–12 g/dl u pacjentów dializowanych towarzyszą: poprawa jakości życia, mniejsza liczba hospitalizacji i niższa śmiertelność; brakuje jednak badań, które dotyczyłyby pacjentów z CKD (przed rozpoczęciem dializoterapii) [61]. W dwóch ostatnio przeprowadzonych badaniach klinicznych — *Cardiovascular Risk Reduction in Early Anemia Treatment With Epoetin Beta* oraz *Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency* — wykazano, że stężenie hemoglobiny powyżej 12 g/dl nie wpływa na poprawę jakości życia i może zwiększać ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych [62, 63]. Trwają kolejne badania dotyczące tego złożonego zagadnienia.

Przewlekłej chorobie nerek towarzyszą również zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej. Na podstawie stężenia wapnia, fosforanów oraz natywnego parathormonu (*i-PTH*, *intact-PTH*) można roz-

Tabela 3. Zalecenie KDOQI dotyczące częstości wykonywania oznaczeń markerów przemiany kostnej w przewlekłej niewydolności nerek (CKD)

Stadium CKD	i-PTH	Docelowe stężenie i-PTH	Stężenie wapnia i fosforanów w surowicy
Stadium 3.	Co 12 miesięcy	35–70 pg/ml	Co 12 miesięcy
Stadium 4.	Co 3 miesiące	70–110 pg/ml	Co 3 miesiące
Stadium 5.	Co 3 miesiące	150–300 pg/ml	Co miesiąc

i-PTH (*intact-PTH*) — natywny parathormon

poznać schorzenia metaboliczne kości towarzyszące CKD. Do uszkodzenia struktury kości może dojść w następstwie wysokiego lub niskiego obrotu kostnego. Zwiększa się również ryzyko złamań. Częstość wykonywania pomiarów wapnia, fosforanów oraz i-PTH przedstawiono w tabeli 3 [64]. Stężenie fosforanów nieorganicznych w surowicy w 5. stadium CKD powinno wynosić poniżej 5,5 mg/dl, a w 3. i 4. stadium CKD — poniżej 4,6 mg/dl [64]. Jeśli stężenie i-PTH jest nieprawidłowe, należy przeprowadzić diagnostykę niedoboru witaminy D i oznaczyć stężenie 25(OH)D₃.

Rola czynników żywieniowych w cukrzycy i przewlekłej niewydolności nerek

Sposób odżywiania ma duży wpływ na rozwój powikłań u pacjentów z CKD, między innymi hiperkaliemii, hiperfosfatemii i nadciśnienia tętniczego. Jeśli wystąpią powikłania, należy zmniejszyć spożycie pokarmów zawierających duże ilości potasu, fosforanów i sodu. Często kompleksowe doradztwo żywieniowe zapewnia pomoc dyplomowanego dietetyka specjalizującego się w zakresie cukrzycy i chorób nerek, który ustali indywidualne zalecenia żywienio-

we. Częste konsultacje dyplomowanego dietetyka mogą ułatwić osiągnięcie celów żywieniowych i poprawić rokowanie pacjentów z CKD [65]. Interdyscyplinarne podejście do problemu jest podstawą sukcesu terapeutycznego u chorych na cukrzycę.

W 1.–4. stadium CKD zaleca się ograniczenie dziennej podaży białka w diecie do 0,8 g/kg masy, w celu zmniejszenia białkomoczu i spowolnienia utraty funkcji nerek [10]. Wartość ta jest znacznie niższa od dziennego spożycia białka przez większość dorosłych mieszkańców Stanów Zjednoczonych, które wynosi 1,04 g/kg masy ciała [66]. W kilku badaniach uzyskano zmniejszenie albuminurii u chorych z CKD, którzy pozostawali na diecie niskobiałkowej. Najbardziej wyraźne zmniejszenie białkomoczu obserwowano u pacjentów z cukrzycą typu 1 [67–69]. Dla tego diety wysokobiałkowe są niewskazane w CKD.

Wnioski

Przewlekła niewydolność nerek i cukrzyca są częstymi schorzeniami, które dotyczą dużego odsetka populacji. Dawkowanie leków, także przeciw cukrzycowych, oraz rodzaj spożywanych pokarmów mogą wymagać modyfikacji, zależnie od stadium CKD (tab. 4). Należy sprawnie rozpoznawać i leczyć

Tabela 4. Podsumowanie zaleceń dotyczących opieki nad pacjentami z cukrzycą i przewlekłą niewydolnością nerek (CKD)

Postępowanie	Rezultat/czynność
Rozpoznanie	Badanie moczu pod kątem białkomoczu Stężenie kreatyniny w surowicy — eGFR
Pomiar kontroli glikemii	HbA _{1c} Pomiar przy użyciu glukometru
Leki	Insulina Doustne leki przeciw cukrzycowe
Choroby współistniejące	Ciśnienie tętnicze Hiperlipidemia
Powikłania CKD	Konieczne może być zmniejszenie dawki Konieczne może być zmniejszenie dawki lub odstawienie leku
Żywnienie	Inhibitory ACE/ARB Konieczne może być zmniejszenie dawki Niedokrwistość, hiperfosfatemia, nadczynność przytarczyc
	Unikanie spożywania dużych ilości białek; zmniejszenie spożycia sodu; zmniejszenie spożycia potasu, zmniejszenie spożycia fosforanów

czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, jak również powikłania CKD, ze względu na bardzo duże ryzyko wystąpienia niepożądanych incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą i towarzyszącą CKD. Opieka nad osobami cierpiącymi na choroby przewlekłe powinna mieć interdyscyplinarny charakter i bazować na wzajemnej współpracy lekarzy, pielęgniarek, farmaceutów, dietetyków i pracowników socjalnych.

PIŚMIENNICTWO

1. Coresh J., Byrd-Holt D., Astor B.C. i wsp. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 180–188.
2. Dirks J.H., de Zeeuw D., Agarwal S.K. i wsp. Prevention of chronic kidney and vascular disease: toward global health equity: the Bellagio 2004 Declaration. *Kidney Int.* 2005; 98 (supl.): S1–S6.
3. Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–1053.
4. U.S. Renal Data System, USRDS 2006 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, Md., National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2006. Dostępne *on-line* (<http://www.usrds.org>, pobrano: 22 listopada 2006 r.).
5. Coresh J., Astor B.C., Greene T., Eknoyan G., Levey A.S. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41: 1–12.
6. Middleton R.J., Foley R.N., Hegarty J. i wsp. The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 88–92.
7. Foley R.N., Murray A.M., Li S. i wsp. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 489–495.
8. Valmadrid C.T., Klein R., Moss S.E., Klein B.E. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 1093–1100.
9. 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.
10. National Kidney Foundation: KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 49: S1–S180.
11. Levey A.S., Coresh J., Balk E. i wsp. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139: 137–147.
12. Eknoyan G., Hostetter T., Bakris G.L. i wsp. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the National Kidney Foundation (NKF) and the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42: 617–622.
13. 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. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 461–470.
14. Poggio E.D., Wang X., Greene T., Van Lente F., Hall P.M. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 459–466.
15. Gansevoort R.T., Verhave J.C., Hillege H.L. i wsp. The validity of screening based on spot morning urine samples to detect subjects with microalbuminuria in the general population. *Kidney Int.* 2005; 98 (supl.): S28–S35.
16. Agarwal R. Reproducibility of renal function measurements in adult men with diabetic nephropathy: research and clinical implications. *Am. J. Nephrol.* 2007; 27: 92–100.
17. Caramori M.L., Kim Y., Huang C. i wsp. Cellular basis of diabetic nephropathy: 1. Study design and renal structural-functional relationships in patients with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 506–513.
18. Basi S., Lewis J.B. Microalbuminuria as a target to improve cardiovascular and renal outcomes. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 47: 927–946.
19. Dalla Vestra M., Saller A., Bortoloso E., Mauer M., Fioretto P. Structural involvement in type 1 and type 2 diabetic nephropathy. *Diabetes Metab.* 2000; 26 (supl. 4): 8–14.
20. Kramer H.J., Nguyen Q.D., Curhan G., Hsu C.Y. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003; 289: 3273–3277.
21. Morgan L., Marenah C.B., Jeffcoate W.J., Morgan A.G. Glycated proteins as indices of glycaemic control in diabetic patients with chronic renal failure. *Diabet. Med.* 1996; 13: 514–519.
22. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes, 2006. *Diabetes Care* 2006; 29 (supl. 1): S4–S42.
23. Joy M.S., Cefalu W.T., Hogan S.L., Nachman P.H. Long-term glycemic control measurements in diabetic patients receiving hemodialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39: 297–307.
24. Thompson-Culkin K., Zussman B., Miller A.K., Freed M.I. Pharmacokinetics of rosiglitazone in patients with end-stage renal disease. *J. Int. Med. Res.* 2002; 30: 391–399.
25. Morioka T., Emoto M., Tabata T. i wsp. Glycemic control is a predictor of survival for diabetic patients on hemodialysis. *Diabetes Care* 2001; 24: 909–913.
26. Ansari A., Thomas S., Goldsmith D. Assessing glycemic control in patients with diabetes and end-stage renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41: 523–531.
27. Tzamaloukas A.H. Interpreting glycosylated hemoglobin in diabetes patients on peritoneal dialysis. *Adv. Perit. Dial.* 1996; 12: 171–175.
28. Saudek C.D., Derr R.L., Kalyani R.R. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c. *JAMA* 2006; 295: 1688–1697.
29. The DCCT Research Group: Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1997; 46: 271–286.
30. U.K. Prospective Diabetes Study Group: relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *Br. Med. J.* 1995; 310: 83–88.
31. Miller C.D., Phillips L.S., Ziemer D.C., Gallina D.L., Cook C.B., El-Kebbi I.M. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 1653–1659.
32. Rabkin R., Ryan M.P., Duckworth W.C. The renal metabolism of insulin. *Diabetologia* 1984; 27: 351–357.
33. Muhlhauser I., Toth G., Sawicki P.T., Berger M. Severe hypoglycemia in type I diabetic patients with impaired kidney function. *Diabetes Care* 1991; 14: 344–346.
34. Snyder R.W., Berns J.S. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin. Dial.* 2004; 17: 365–370.
35. Rave K., Heise T., Pftzner A., Heinemann L., Sawicki P.T. Impact of diabetic nephropathy on pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of insulin in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001; 24: 886–890.
36. Wysowski D.K., Armstrong G., Governale L. Rapid increase in the use of oral antidiabetic drugs in the United States, 1990–2001. *Diabetes Care* 2003; 26: 1852–1855.
37. Krepinsky J., Ingram A.J., Clase C.M. Prolonged sulphonylurea-induced hypoglycemia in diabetic patients with end-stage renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 35: 500–505.

38. Charpentier G., Riveline J.P., Varroud-Vial M. Management of drugs affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure. *Diabetes Metab.* 2000; 26 (supl. 4): 73–85.
39. Davidson M.B., Peters A.L. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Med.* 1997; 102: 99–110.
40. Sarafidis P.A., Bakris G.L. Protection of the kidney by thiazolidinediones: an assessment from bench to bedside. *Kidney Int.* 2006; 70: 1223–1233.
41. Nakamura T., Ushiyama C., Osada S., Hara M., Shimada N., Koide H. Pioglitazone reduces urinary podocyte excretion in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. *Metabolism* 2001; 50: 1193–1196.
42. Nakamura T., Ushiyama C., Suzuki S. i wsp. Effect of troglitazone on urinary albumin excretion and serum type IV collagen concentrations in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or macroalbuminuria. *Diabet. Med.* 2001; 18: 308–313.
43. Chapelsky M.C., Thompson-Culkin K., Miller A.K., Sack M., Blum R., Freed M.I. Pharmacokinetics of rosiglitazone in patients with varying degrees of renal insufficiency. *J. Clin. Pharmacol.* 2003; 43: 252–259.
44. Mohideen P., Bornemann M., Sugihara J., Genadio V., Sugihara V., Arakaki R. The metabolic effects of troglitazone in patients with diabetes and endstage renal disease. *Endocrine* 2005; 28: 181–186.
45. Villanueva G., Baldwin D. Rosiglitazone therapy of posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation* 2005; 80: 1402–1405.
46. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. i wsp. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
47. Sarafidis P.A., Khosla N., Bakris G.L. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 49: 12–26.
48. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1456–1462.
49. Barnett A.H., Bain S.C., Bouter P. i wsp. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1952–1961.
50. Rahman M., Pressel S., Davis B.R. i wsp. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 936–946.
51. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. i wsp. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 851–860.
52. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. i wsp. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 861–869.
53. Bianchi S., Bigazzi R., Campese V.M. Longterm effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006; 70: 2116–2123.
54. Schjoedt K.J., Rossing K., Juhl T.R. i wsp. Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2006; 70: 536–542.
55. Bakris G.L. A practical approach to achieving recommended blood pressure goals in diabetic patients. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 2661–2667.
56. Tonelli M., Keech A., Shepherd J. i wsp. Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 3748–3754.
57. Wanner C., Krane V., Marz W. i wsp. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 238–248.
58. Mason N.A., Bailie G.R., Satayathum S. i wsp. HMG-coenzyme a reductase inhibitor use is associated with mortality reduction in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 45: 119–126.
59. Seliger S.L., Weiss N.S., Gillen D.L. i wsp. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int.* 2002; 61: 297–304.
60. National Kidney Foundation: clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in adults. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 47: S16–S85.
61. Paoletti E., Cannella G. Update on erythropoietin treatment: should hemoglobin be normalized in patients with chronic kidney disease? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: S74–S77.
62. Druke T.B., Locatelli F., Clyne N. i wsp. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2071–2084.
63. Singh A.K., Szczech L., Tang K.L. i wsp. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2085–2098.
64. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42: S1–S201.
65. Milas N.C., Nowalk M.P., Akpele L. i wsp. Factors associated with adherence to the dietary protein intervention in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *J. Am. Diet. Assoc.* 1995; 95: 1295–1300.
66. Wright J.D., Wang C.Y., Kennedy-Stephenson J., Ervin R.B. Dietary intake of ten key nutrients for public health, United States: 1999–2000. *Adv. Data* 2003; 334: 1–4.
67. Hansen H.P., Tauber-Lassen E., Jensen B.R., Parving H.H. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2002; 62: 220–228.
68. Kasiske B.L., Lakatua J.D., Ma J.Z., Louis T.A. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 31: 954–961.
69. Pedrini M.T., Levey A.S., Lau J., Chalmers T.C., Wang P.H. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 1996; 124: 627–632.