

Alicja Milczarczyk¹, Edward Franek^{1, 2}

¹Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii, Centralny Szpital Kliniczny MSW w Warszawie

²Zespół Kliniczno-Badawczy Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN w Warszawie

Odwracalność nefropatii cukrzycowej

Reversibility of diabetic nephropathy

STRESZCZENIE

Obecnie główną przyczyną schyłkowej niewydolności nerek i konieczności leczenia nerkozastępczego jest nefropatia cukrzycowa. W wyniku przewlekłej hiperglikemii dochodzi do zmian czynnościowych i morfologicznych w nerkach, czemu towarzyszy stopniowe pogarszanie funkcji narządu. Wiąże się to ze wzrostem chorobowości i śmiertelności u chorych na cukrzycę. Wczesne rozpoznanie i leczenie nefropatii cukrzycowej pozwala na wdrożenie postępowania mającego na celu odwrócenie lub spowolnienie postępu tej choroby. W niniejszej pracy przedstawiono możliwości odwrócenia zmian czynnościowych i morfologicznych w przebiegu nefropatii cukrzycowej u chorych na cukrzycę typu 1 i 2. (Diabet. Klin. 2013; 2, 4: 131–135)

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, cukrzyca typu 2, nefropatia cukrzycowa, niewydolność nerek

ABSTRACT

Currently, diabetic nephropathy is the major cause of end-stage renal disease and renal replacement therapy. Chronic hyperglycemia leads to functional and morphologic abnormalities and subsequent decline of kidney function. That is associated with increased morbidity and mortality. Early diagnosis of diabetic nephropathy allows to initiate treatment which can

invert or inhibit progression of diabetic nephropathy. In this review we present methods that may lead to a reversion of functional and morphologic abnormalities in the course of diabetic nephropathy in patients with type 1 and type 2 diabetes. (Diabet. Klin. 2013; 2, 4: 131–135)

Key words: type 1 diabetes, type 2 diabetes, diabetic nephropathy, kidney failure

Wstęp

Nefropatia cukrzycowa rozwija się u około 30–35% predysponowanych genetycznie chorych na cukrzycę typu 1 oraz 2 i jest główną przyczyną schyłkowej niewydolności nerek wymagającej leczenia nerkozastępczego. Zmiany czynnościowe i morfologiczne w nerkach są skutkiem przewlekłej hiperglikemii i wynikających z niej zaburzeń metabolicznych. Stopniowej utracie funkcji nerek towarzyszy długotrwałe uszkodzenie wielu narządów i układów oraz wzrost chorobowości i śmiertelności. Wczesne rozpoznanie nefropatii cukrzycowej pozwala na wdrożenie postępowania prowadzącego do odwrócenia lub spowolnienia zmian w nerkach [1]. W niniejszej pracy przedstawiono możliwości uzyskania regresji zmian morfologicznych i czynnościowych w nerkach u chorych z nefropatią cukrzycową.

Cukrzyca typu 1

Możliwość uzyskania u ludzi regresji zmian morfologicznych w nerkach spowodowanych przez cukrzycę wykazano w badaniach chorych z wieloletnią cukrzycą typu 1 z towarzyszącą nefropatią cukrzycową, u których w wyniku przeszczepienia trzustki uzyskano normoglikemię (HbA_{1c} $8,7 \pm 1,5\%$ początkowo vs. $5,5 \pm 0,7\%$ po 10 latach; $p = 0,002$). U 8 chorych 10 lat po trans-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Edward Franek
Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii
Centralny Szpital Kliniczny MSW
ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa
Tel.: +48 (22) 508 14 05, faks: +48 (22) 508 14 00
e-mail: edward.franek@cskmswia.pl
Diabetologia Kliniczna 2013, tom 2, 4, 131–135

Copyright © 2013 Via Medica

Nadesłano: 26.04.2013

Przyjęto do druku: 17.06.2013

plantacji trzustki obserwowano zmniejszenie, a u części normalizację grubości błony podstawnej kłębuszków i cewek nerkowych oraz objętości macierzy mezangium. Na uwagę zasługuje fakt, że średnie ciśnienie tętnicze u badanych osób wynosiło początkowo 88 ± 5 mm Hg i nie uległo istotnej zmianie w ciągu 10 lat obserwacji (97 ± 8 mm Hg, $p = 0,11$) [2].

Wczesnym i czułym markerem uszkodzenia nerek u cukrzycy jest mikroalbuminuria. Jak pokazują wyniki badań, albuminuria nie jest zaburzeniem nieodwracalnym, nawet u chorych z wieloletnią cukrzycą typu 1. Badania *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) i *Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications* (EDIC) wykazały, że osiągnięcie dobrej kontroli metabolicznej dzięki zastosowaniu intensywnej insulinoterapii zmniejsza ryzyko powstania stale utrzymującej się mikroalbuminurii przekraczającej $28 \mu\text{g}/\text{min}$ podczas 2 kolejnych corocznych badań o blisko 60%, a większej niż $70 \mu\text{g}/\text{min}$ o połowę w ciągu 9 lat [3, 4]. Dalsza obserwacja 325 uczestników badania, u których wystąpiła stale utrzymująca się mikroalbuminuria, wykazała skumulowaną 10-letnią częstość regresji do normoalbuminurii na poziomie 40%. Miała ona związek nie tylko z dobrą kontrolą glikemii i ciśnienia tętniczego, ale również z nieobecnością retinopatii, niższym stężeniem cholesterolu frakcji LDL i triglicerydów oraz z płcią żeńską [5].

W badaniu prowadzonym przez Królewskiego i wsp. obserwowano łącznie przez 8 lat 386 chorych z cukrzycą typu 1 i przetrwałą mikroalbuminurią (wydalanie albumin z moczem $30\text{--}299 \mu\text{g}/\text{min}$ w ciągu pierwszych 2 lat badania). Podczas następnych 6 lat badania u 58% pacjentów stwierdzono znamienne regresję mikroalbuminurii. Niezależnymi czynnikami regresji były: wyrównanie cukrzycy (stężenie $\text{HbA}_{1c} < 8\%$), niskie skurczowe ciśnienie tętnicze (< 115 mm Hg) oraz niskie stężenie cholesterolu całkowitego (< 198 mg/dl) i triglicerydów (< 145 mg/dl). Prawdopodobieństwo uzyskania regresji mikroalbuminurii u chorych, u których osiągnięto docelowe wartości HbA_{1c} , ciśnienia skurczowego oraz lipidogramu, było 3-krotnie większe niż u tych, u których te wartości były nieprawidłowe. Wpływ niskiego ciśnienia skurczowego na regresję mikroalbuminurii był niezależny od stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) [6].

Korzystny wpływ dobrej kontroli ciśnienia tętniczego na remisję i regresję nefropatii u chorych na cukrzycę typu 1 potwierdzili w 7-letnim badaniu prospektywnym Hovind i wsp. W obserwacji remisję nefropatii cukrzycowej definiowano jako obniżenie albuminurii poniżej $200 \mu\text{g}/\text{min}$ ($\geq 30\%$ w stosunku do wartości wyjściowej) stwierdzone w 2 z 3 dobowych zbiórek moczu w przynajmniej rocznej obser-

wacji, regresję nefropatii cukrzycowej — jako tempo obniżania filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) o $1 \text{ ml}/\text{min}/\text{rok}$ lub mniej, zaś spontaniczną remisję lub regresję nefropatii rozpoznawano u normotensyjnych chorych nieotrzymujących leków hipotensyjnych przed obserwacją i w jej trakcie. Spośród 301 uczestniczących w badaniu chorych 31% uzyskało remisję, a 22% regresję nefropatii cukrzycowej. Jedenaście procent badanych spełniło kryteria zarówno remisji, jak i regresji. Spontaniczną remisję i regresję obserwowano odpowiednio u 10 i 14 pacjentów. U chorych, którzy uzyskali regresję nefropatii cukrzycowej, poza znamiennej redukcją tempa spadku GFR ($-0,7$ vs. $5,4 \text{ ml}/\text{min}/\text{rok}$; $p < 0,001$) obserwowano w trakcie badania znamienne obniżenie średniej wartości ciśnienia tętniczego (99 vs. 104 mm Hg; $p < 0,001$), albuminurii (459 vs. $893 \text{ mg}/\text{d.}$; $p < 0,001$), stężenia HbA_{1c} ($8,7$ vs. $9,4\%$; $p < 0,001$) oraz cholesterolu ($5,3$ vs. $5,8 \text{ mmol}/\text{l}$; $p < 0,001$). Nie stwierdzono związku między stosowaniem leków hipotensyjnych z grupy inhibitorów ACE a częstością remisji lub regresji nefropatii cukrzycowej [7, 8].

W retrospektywnym badaniu oceniono w okresie $13,1 \pm 6,2$ roku grupę 41 dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 i towarzyszącą mikro- oraz makroalbuminurią. U u 14 osób niestosujących leczenia hipotensyjnego oraz u 19 leczonych inhibitorem ACE (enalapril) stwierdzono regresję do normoalbuminurii. Grupa, w której uzyskano normalizację albuminurii, miała znamienne niższe stężenie HbA_{1c} ($7,5 \pm 1,0$ vs. $9,4 \pm 1,2\%$; $p < 0,0001$) i znamienne wyższe stężenie cholesterolu frakcji HDL ($52,7 \pm 11,3$ vs. $42,7 \pm 8,6 \text{ mg}/\text{dl}$; $p < 0,05$) [9].

W innym badaniu u chorych na cukrzycę typu 1 z prawidłowym ciśnieniem tętniczym wykazano korzystny wpływ na regresję mikroalbuminurii do normoalbuminurii terapii sekwencyjnej — na wstępie hipoglikemizującej, prowadzącej do poprawy kontroli glikemii, a następnie z zastosowaniem inhibitora ACE. W pierwszym etapie badania pod wpływem poprawy wyrównania metabolicznego (HbA_{1c} z $8,6 \pm 1,5\%$ do $7,6 \pm 1,2\%$; $p < 0,001$) uzyskano remisję mikroalbuminurii u 30% badanych i u ponad połowy z nich utrzymywała się ona przez $4,5 \pm 1,3$ roku. U 3 chorych stwierdzono spontaniczną regresję mikroalbuminurii do normoalbuminurii, pomimo braku poprawy kontroli glikemii. Dołączenie terapii inhibitorem ACE zwiększyło odsetek pacjentów z normoalbuminurią do 47,4%. Na uwagę zasługuje fakt, że osoby, u których wystąpiła regresja białkomoczu, miały początkowo znamienne niższą dobową mikroalbuminurię w porównaniu z chorymi, którzy nie zareagowali na leczenie ($53 \pm 22 \text{ mg}/\text{d.}$ vs. $94 \pm 63 \text{ mg}/\text{d.}$; $p = 0,012$) [10].

Możliwość remisji białkomoczu przekraczającego 3500 mg/dobę, definiowanej jako redukcja do wartości poniżej 1000 mg/dobę, wykazali Hebert i wsp. u 8 spośród 108 chorych uczestniczących w badaniu *Collaborative Study Group In Patients with Type 1 Diabetes Mellitus nad Nephropathy*. Remisję obserwowano u 16,7% pacjentów otrzymujących kaptopril i u 1,5% otrzymujących placebo [11]. W innym badaniu zastosowanie intensywnego leczenia hipotensyjnego pozwoliło uzyskać remisję białkomoczu dobowego przekraczającego 2500 mg u 22% pacjentów (28 spośród 126 obserwowanych przez 3 lata) z cukrzycą typu 1. Dwadzieścia jeden osób z grupy, w której uzyskano remisję białkomoczu (definiowaną jako albuminuria < 600 mg/d. przez okres co najmniej roku), było leczonych inhibitorami ACE. Pomiedzy grupami z remisją i bez remisji białkomoczu obserwowano znamienne statystycznie różnice w wartości średniego ciśnienia tętniczego (102 ± 1 vs. 106 ± 1 mm Hg; $p < 0,01$), stężenia cholesterolu ($5,3 \pm 0,2$ vs. $6,1 \pm 0,1$ mmol/l; $p < 0,01$) oraz tempa spadku wartości GFR ($3,8 \pm 0,6$ vs. $7,5 \pm 0,5$ ml/min/rok; $p < 0,001$). Nie stwierdzono natomiast różnicy w wyrównaniu glikemii (HbA_{1c} 9,2 vs. 9,4%, NS). Zwrócono uwagę na fakt rzadszego uzyskiwania regresji białkomoczu u mężczyzn niż u kobiet [15 z grupy 91 (17%) vs. 13 z 35 (37%); $p = 0,01$] [12].

Wskaźnikami regresji mikroalbuminurii u chorych na cukrzycę typu 1 są cząsteczka 1 uszkodzenia nerek (KIM-1, *kidney injury molecule-1*) i N-acetylo-beta-D-glukozaminidaza (NAG, *N-acetyl-beta-D-glucosaminidase*). Cząsteczka KIM-1 jest glikoproteiną przezbłonową, która ulega ekspresji w komórkach cewek proksymalnych po zadziałaniu takich czynników jak niedokrwienie lub nefrotoksyny. Uszkodzenie cewek prowadzi do proteolitycznego odłączenia ektodomeny tego białka i wydalenia jej z moczem, gdzie można ją oznaczyć metodą immunologiczną.

N-acetylo-beta-D-glukozaminidaza jest lizosomalną hydrolazą, aktywną w proksymalnych cewkach nerkowych. Jej stężenie w moczu wzrasta znacznie przy uszkodzeniu cewek nerek. Vaidya i wsp. stwierdzili podczas 2-letniej obserwacji 296 chorych z cukrzycą typu 1 regresję mikroalbuminurii u 24% (71) z nich, co wiązało się z niższym stężeniem wymienionych markerów uszkodzenia nerek w moczu tych osób [13–15].

Cukrzyca typu 2

Cukrzyca typu 2 jest główną przyczyną schyłkowej niewydolności nerek wymagającej leczenia nerkozaścępczego. Mikroalbuminuria u chorych na cukrzycę typu 2 jest ważnym wskaźnikiem progresji nefropatii cukrzycowej, pogorszenia funkcji nerek oraz czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych [1, 16].

Uzyskanie prawidłowej kontroli glikemii pozwala na zahamowanie postępu powikłań. W badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) u chorych intensywnie leczonych po 9 latach obserwacji uzyskano nie tylko zmniejszenie ryzyka rozwoju albuminurii o 24%, ale również redukcję białkomoczu o 33% [17]. Opierając się na danych z badania Steno-2, wykazano, że stosowanie terapii ukierunkowanej na kontrolę glikemii i ciśnienia tętniczego wpływa korzystnie na wystąpienie regresji mikroalbuminurii, co znamienne redukuje tempo spadku GFR. Rozpoczęcie leczenia hipotensyjnego ściśle wiązało się z regresją mikroalbuminurii do normoalbuminurii [18]. W badaniu Araki i wsp. przeprowadzonym w grupie 216 pacjentów z cukrzycą typu 2 wskaźnikami regresji mikroalbuminurii — poza dobrą kontrolą glikemii i ciśnienia tętniczego — były: krótki czas trwania mikroalbuminurii oraz stosowanie leków blokujących układ renina–angiotensyna–aldosteron [19]. W innym badaniu na podstawie 8-letniej obserwacji 273 pacjentów z cukrzycą typu 2 wykazano, że największy odsetek regresji mikroalbuminurii występuje w grupie chorych ze średnim ciśnieniem tętniczym poniżej 120 mm Hg [20].

U pacjentów z albuminurią zalecane jest leczenie hamujące aktywność osi renina–angiotensyna–aldosteron z zastosowaniem inhibitorów ACE lub blokerów receptora AT1 dla angiotensyny II. Wyniki ponad 6-letniej obserwacji 79 chorych z cukrzycą typu 2 i białkomoczem przekraczającym 2500 mg wykazały u 25% osób leczonych inhibitorem ACE lub blokerem receptora AT1 dla angiotensyny II regresję albuminurii, definiowaną jako jej obniżenie do wartości < 600 mg/dobę utrzymujące się przez okres co najmniej 1 roku. Remisja trwała średnio 4,1 roku i wiązała się z wolniejszym spadkiem wartości GFR, mniejszą częstością rozwoju schyłkowej niewydolności nerek i zgonu. Regresji albuminurii nie obserwowano u chorych, którzy nie mieli włączonego leczenia blokującego osi renina–angiotensyna–aldosteron [21]. Efekt renoprotekcyjny jest wprost proporcjonalny do dawki leku blokującego osi renina–angiotensyna–aldosteron. Wyniki badania 391 chorych z cukrzycą typu 2, nadciśnieniem tętniczym i albuminurią 20–700 μ g/min wykazały 2-krotnie większą częstość uzyskiwania normoalbuminurii u chorych leczonych walsartanem w dawce 640 mg w porównaniu z grupą otrzymującą dawkę 160 mg. Duże dawki leku były dobrze tolerowane [22]. W badaniu *The Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria* (IRMA2) 595 chorych z cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią zrandomizowano do leczenia irbesartanem w dawce 150 lub 300 mg dodanym do dotychczas stosowanej terapii hipotensyjnej. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego wynosiły

poniżej 135/85 mm Hg. W badanej grupie uzyskano redukcję mikroalbuminurii o 24% i 38% w odniesieniu do dawek leku 150 mg i 300 mg, nie obserwując remisji albuminurii w grupie otrzymującej placebo. Odstawienie w dalszej obserwacji irbesartanu w dawce 300 mg, pomimo wzrostu ciśnienia tętniczego, nie cofało korzystnych zmian dotyczących mikroalbuminurii, podczas gdy odstawienie leku w dawce 150 mg powodowało zarówno wzrost ciśnienia tętniczego, jak i albuminurii. Efekt ten może mieć związek z korzystnym wpływem tylko większej dawki irbesartanu na zmiany strukturalne i biochemiczne rozwijające się w przebiegu nefropatii cukrzycowej [23]. Irbesartan w dawce 300 mg otrzymywało 86% spośród 38 016 chorych uczestniczących w badaniu prospektywnym trwającym 6 miesięcy. W tym czasie przy bardzo dobrej tolerancji leczenia uzyskano redukcję mikroalbuminurii o ponad 50%, a makroalbuminurii o około 30% [24].

Uzyskanie normoalbuminurii lub redukcji białkomoczu uważa się za niezależny cel terapeutyczny przy stosowaniu leków blokujących oś renina–angiotensyna–aldosteron. Z tego względu normalizacja ciśnienia tętniczego bez towarzyszącej remisji lub regresji białkomoczu stanowi podstawę do dalszej intensyfikacji leczenia poprzez zwiększenie dawki leku lub terapię skojarzoną. Leczenie skojarzone kandesartanem w dawce 16 mg i lisinoprilem w dawce 20 mg porównano z monoterapią każdym z tych leków w badaniu *Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria (CALM)*, w którym wzięło udział 199 chorych z cukrzycą typu 2, nadciśnieniem tętniczym i mikroalbuminurią. W grupie, w której stosowano terapię skojarzoną poza większym efektem hipotensyjnym obserwowano bardziej nasiloną redukcję mikroalbuminurii. Podobne wyniki uzyskali Sengul i wsp. w obserwacji 192 chorych z cukrzycą typu 2, porównując terapię skojarzoną telmisartanem w dawce 80 mg i lisinoprilem w dawce 20 mg z monoterapią każdym z tych leków [25, 26]. Terapię skojarzoną inhibitorem ACE i lekiem diuretycznym może również wywierać korzystne działanie u chorych z nefropatią cukrzycową. W badaniu *Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER)* wykazano znamienne większą redukcję mikroalbuminurii u chorych leczonych połączeniem perindoprilu i indapamidu w porównaniu z grupą kontrolną leczoną enalaprilem. Chorzy leczeni diuretykiem osiągnęli znamienne większą redukcję ciśnienia tętniczego [27]. W badaniu *Action In Diabetes and Vascular Disease (ADVANCE)*, w którym randomizacji poddano 11 140 pacjentów, znamienne większa liczba osób otrzymujących leczenie skojarzone perindoprilem i indapamidem uzyskała regresję z mikro- lub makroalbuminurii do normoalbuminurii w porównaniu z grupą otrzymującą placebo

[848/1638 (51,8%) vs. 744/1625 (45,8%); $p = 0,0059$]. W grupie leczonej aktywnie uzyskano większą redukcję ciśnienia tętniczego — skurczowego o 5,6 mm Hg, rozkurczowego o 2,2 mm Hg — w stosunku do grupy otrzymującej placebo. Wartości skurczowego ciśnienia tętniczego poniżej 110 mm Hg wiązały się nie tylko z większą częstością regresji albuminurii, ale również ze zmniejszeniem liczby nowych przypadków mikroalbuminurii oraz zwolnieniem tempa progresji nefropatii cukrzycowej [28].

Nowym lekiem znajdującym zastosowanie w leczeniu chorych z nefropatią cukrzycową jest aliskiren, który hamuje aktywność enzymatyczną reniny. Parking i wsp. wykazali skuteczność tego preparatu w redukcji albuminurii u chorych z cukrzycą typu 2 i utrzymującym się białkomoczem pomimo skutecznej terapii hipotensyjnej losartanem i innymi lekami hipotensyjnymi [29]. Natomiast analiza badania *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE)* wykazała, że dodanie aliskirenu do standardowej terapii blokującej układ renina–angiotensyna–aldosteron u pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy mają wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe i nerkowe, nie przynosi korzyści, wiąże się z większą częstością występowania działań niepożądanych, takich jak udar mózgu niezakończony zgonem, powikłania nerkowe, hiperkaliemia i niedociśnienie [30]. Zatem na obecnym etapie wiedzy stosowanie aliskirenu w nefropatii cukrzycowej budzi uzasadnione wątpliwości.

Porównanie leków blokujących oś renina–angiotensyna–aldosteron z przedstawicielami innych grup preparatów hipotensyjnych wskazuje, że przy podobnym stopniu kontroli ciśnienia tętniczego działanie nefroprotektoryjne obejmujące zmniejszenie albuminurii i białkomoczu oraz obniżenie tempa spadku GFR jest większe przy terapii z zastosowaniem inhibitorów ACE lub blokerów receptora AT1 dla angiotensyny II. W badaniu *Microalbuminuria Reduction with Valsartan (MARVAL)* u chorych z cukrzycą typu 2 wykazano większą skuteczność w redukcji albuminurii terapii walsartanem w porównaniu z leczeniem amlodypiną [31]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu Chan i wsp., w którym porównywano leczenie enalaprilem i nifedypiną [32].

Najważniejszym celem uzyskania redukcji albuminurii, poza zmniejszeniem progresji choroby nerek, jest ograniczenie powikłań sercowo-naczyniowych, będących główną przyczyną zgonów pacjentów z cukrzycą typu 2 [33]. W badaniu Araki i wsp. wykazano, że zarówno remisja, jak i 50-procentowa redukcja albuminurii zmniejsza u chorych z cukrzycą typu 2 ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Pacjenci, u których nie obserwowano zmian albuminurii byli bardziej na-

rażeni na powyższe powikłania niż chorzy z remisją. Przedstawione dane wskazują, że samo zapobieganie progresji albuminurii jest niewystarczające. Cel terapii należy przesunąć z zapobiegania progresji na redukcję albuminurii [34].

Podsumowanie

W ostatnich latach obserwuje się stały wzrost liczby pacjentów z nefropatią cukrzycową. Jest ona główną przyczyną schyłkowej niewydolności nerek. Zwiększa się liczba chorych na cukrzycę wymagających leczenia nerkozastępczego. Prognozy na następne lata przewidują stały wzrost liczby chorych na cukrzycę, a co za tym idzie — chorych z nefropatią cukrzycową [35]. Dlatego tak ważne jest wczesne diagnozowanie choroby i rozpoczęcie leczenia, które nie tylko może zatrzymać progresję, ale również spowodować odwrócenie zmian w przebiegu nefropatii cukrzycowej.

Oświadczenie

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes (position statement). *Diabetes Care* 2004; 27: 579–583.
- Fioretto P., Steffes M.W., Sutherland D.E. i wsp. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 69–75.
- The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int.* 1995; 47: 1703–1720.
- The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 381–389.
- Boer I.H., Rue T.C., Cleary P.A. i wsp. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria. An analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications Cohort. *Arch. Intern. Med.* 2011; 171: 412–420.
- Perkins B.A., Ficociello L.H., Silva K.H. i wsp. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2285–2292.
- Hovind P., Rossing P., Tarnow L. i wsp. Remission and regression in the nephropathy of type 1 diabetes when blood pressure is controlled aggressively. *Kidney Int.* 2001; 60: 277–283.
- Hovind P., Tarnow L., Parving H.H. Remission and regression of diabetic nephropathy. *Curr. Hypertens. Rep.* 2004; 6: 377–382.
- Salardi S., Balsamo C., Zucchini S. i wsp. High rate of regression from micro-macroalbuminuria to normoalbuminuria in children and adolescents with type 1 diabetes treated or not with enalapril: the influence of HDL cholesterol. *Diabetes Care* 2011; 34: 424–429.
- Vilarrasa N., Soler J., Montanya E. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetic patients: results of a sequential intervention with improved metabolic control and ACE inhibitors. *Acta Diabetol.* 2005; 42: 87–94.
- Hebert L.A., Verme D., Catran D. i wsp. Remission of nephrotic range proteinuria in type 1 diabetes. Collaborative Study Group. *Kidney Int.* 1994; 46: 1688–1693.
- Hovind P., Rossing P., Tarnow L. i wsp. Remission of nephrotic-range albuminuria in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001; 24: 1972–1977.
- Han W.K., Bailly V., Abichandani R. i wsp. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int.* 2002; 62: 237–244.
- Waikar S.S., Bonventre J.V. Biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2007; 16: 557–564.
- Vishal S.V., Niewczas M.A., Ficociello L.H. i wsp. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes is associated with lower levels of urinary tubular biomarkers, kidney injury molecule-1, and N-acetyl-β-D-glucosaminidase. *Kidney Int.* 2011; 79: 464–470.
- EURODIAB Complications Study Group. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1994; 37: 278–285.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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.
- Gaede P., Tarnow L., Vedel P. i wsp. Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 2784–2788.
- 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.
- Yamada T., Komatsu M., Komiya I. i wsp. Development, progression, and regression of microalbuminuria in Japanese patients with type 2 diabetes under tight glycemic and blood pressure control. *Diabetes Care* 2005; 28: 2733–2738.
- Rossing K., Christensen P.K., Hovind P. i wsp. Remission of nephritic range albuminuria reduces risk of end-stage renal disease and improves survival in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2005; 48: 2241–2247.
- Hollenberg N.K., Parving H.H., Viberti G. i wsp. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus. *J. Hypertens.* 2007; 25: 1921–1926.
- Parving H.H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J. i wsp. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 870–878.
- Lehnert H., Bramlage P., Pittrow D. i wsp. Regression of microalbuminuria in type 2 diabetics after switch to irbesartan treatment. An observational study in 38016 patients in primary care. *Clin. Drug Invest.* 2004; 24: 217–225.
- Mogensen C.E., Neldam S., Tikkanen I. i wsp. Randomised controlled trial of dual blockade of renal-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Br. Med. J.* 2000; 321: 1440–1444.
- Sengul A.M., Altuntas Y., Kurklu A. i wsp. Beneficial effect of lisinopril plus telmisartan in patients with type 2 diabetes, microalbuminuria and hypertension. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2006; 71: 210–219.
- Mogensen C.E., Viberti G., Halimi S. i wsp. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension* 2003; 41: 1063–1071.
- Galan B.E., Perkovic V., Ninomiya T. i wsp. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20: 883–892.
- Parving H.H., Persson F., Lewis J. i wsp. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2433–2446.
- Parving H.H., Brenner B.M., McMurray J.J. i wsp. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 2204–2213.
- Viberti G., Wheeldon N.M. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672–678.
- Chan J.C., Ko G.T., Leung D.H. i wsp. Long-term effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and metabolic control in hypertensive type 2 diabetic patients. *Kidney Int.* 2000; 57: 590–600.
- Adler A.I., Stevens R.J., Manley S.E. i wsp. 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.
- Araki S., Haneda M., Koya D. i wsp. Reduction in microalbuminuria as an integrated indication for renal and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2007; 56: 1727–1730.
- Wild S., Roglic C., Gree A. i wsp. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–1053.