

Łukasz Pilarski,
Paweł Bogdański,
Danuta Pupek-Musialik

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia
Tętniczego Uniwersytetu Medycznego
w Poznaniu

Przewlekła choroba nerek u chorych na cukrzycę typu 2 — epidemiologia, patogeneza i konsekwencje kliniczne

Chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes
— epidemiology, pathogenesis and clinical consequences

STRESZCZENIE

Cukrzycowa choroba nerek (nefropatia cukrzycowa) (DKD) jest częstym powikłaniem cukrzycy typu 2. Jest to także główna przyczyna schyłkowej niewydolności nerek (ESRD) i potrzeby dializoterapii oraz istotny czynnik ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zarówno w krajach rozwiniętych, jak i rozwijających się. Wraz ze wzrostem zachorowalności na cukrzycę typu 2 coraz częściej można zaobserwować rozwój tego właśnie powikłania, dlatego tak istotne jest poznanie jego mechanizmów oraz konsekwencji klinicznych, by móc je lepiej zrozumieć i skutecznie im przeciwdziałać. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2011, tom 2, nr 3, 192–197)

słowa kluczowe: cukrzyca, przewlekła choroba nerek, ryzyko sercowo-naczyniowe

ABSTRACT

Diabetic kidney disease (diabetic nephropathy) is a common complication of type 2 diabetes mellitus. It's the main cause of end-stage renal disease (ESRD) requiring dialysis treatment and also an important risk factor of fatal cardiovascular events, both in developed and developing countries. The increasing prevalence of type 2 diabetes mellitus is connected with an increase in the number of patients with developed diabetic nephropathy, which is why the knowledge of its mechanisms and clinical consequences is crucial for better understanding and counteracting this disease. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2011, vol. 2, no 3, 192–197)

key words: diabetes, chronic kidney disease, cardiovascular risk

Adres do korespondencji:

lek. Łukasz Pilarski
Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych
i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu
Medycznego
ul. Szamarzewskiego 84, 60-569 Poznań
tel.: (61) 854 93 78, faks: (61) 847 85 29
e-mail: l.pilarski@onet.eu

WSTĘP

Cukrzyca typu 2 jest poważnym problemem współczesnej medycyny. Liczba chorych

na świecie stale wzrasta zarówno w krajach cywilizowanych, jak i rozwijających się. Chorują najczęściej pacjenci powyżej 4. dekady

życia, otyli, prowadzący mało aktywny tryb życia. Pomimo powszechnej dostępności badań przesiewowych oraz starań diabetologów nadal najczęściej jest ona rozpoznawana na późnym etapie zaawansowania, kiedy obecne są już powikłania narządowe, przede wszystkim ze strony układu sercowo-naczyniowego i nerek — głównych przyczyn zgonów w tej grupie chorych. To właśnie cukrzyca jest najczęstszą przyczyną schyłkowej niewydolności nerek (ESRD, *end-stage renal disease*) i potrzeby dializoterapii (w 2008 r. chorzy ci stanowili 26,4% nowo rozpoczętych dializ). Przewlekła choroba nerek związana z hiperglikemią nosi nazwę cukrzycowej choroby nerek (DKD, *diabetic kidney disease*) lub nefropatii cukrzycowej. Obecnie szacuje się, że u 9–40% chorych na cukrzycę typu 1 oraz u 3–50% chorych na cukrzycę typu 2 występuje jawna DKD — niezależny, obok samej hiperglikemii, czynnik ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. W Polsce jawny białkomocz stwierdza się u 2% osób ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 [1]. Według najnowszych wytycznych pacjenci z DKD wymagają leczenia nerkozastępczego już na wcześniejszym etapie [współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) < 30 ml/min] niż chorzy z niewydolnością nerek o innym podłożu. Ponadto, pacjenci z ESRD oraz cukrzycą są istotnie bardziej narażeni na zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych niż pacjenci dializowani bez cukrzycy [2]. Dotychczasowe badania nie przyniosły jasnych odpowiedzi zarówno w kwestii dokładnych przyczyn ani możliwego leczenia i profilaktyki.

Przewlekła choroba nerek jest to utrzymujące się od co najmniej 3 miesięcy, wyrażone w badaniach biochemicznych (kreatyninemia, albuminuria) lub obrazowych, uszkodzenie nerek lub GFR mniejszy niż 60 ml/min/1,73 m² niezależnie od wyników pozostałych badań [3]. Cukrzycową chorobę nerek można rozpoznać u chorego na cukrzy-

cę, po wykluczeniu innych przyczyn choroby nerek, z makro- lub mikroalbuminurią, gdy obecna jest retinopatia cukrzycowa. Do czynników ryzyka rozwoju DKD należy zaliczyć przede wszystkim złe wyrównanie metaboliczne cukrzycy i podwyższone ciśnienie tętnicze lub występowanie innych schorzeń sercowo-naczyniowych. Wartość prognostyczną mają również czynniki niemodyfikowalne, takie jak: płeć męska, dodatni wywiad rodzinny w kierunku DKD lub nadciśnienia tętniczego, zachorowanie na cukrzycę typu 1 przed 20. rokiem życia i obecność retinopatii cukrzycowej, oraz czynniki modyfikowalne (np. dyslipidemia i palenie tytoniu).

FIZJOLOGIA

Nerki pełnią niezmiernie ważną funkcję w organizmie. To właśnie w nich zachodzi proces filtracji krwi. W ciągu minuty przepływa przez nie około 1000–2000 ml krwi zawierającej średnio 50–70 g/l białek, w tym głównie albuminy [4]. Szacuje się, że w moczu pierwotnym znajduje się około 8 g białka, ale tylko zaledwie 30 mg jest wydalanych z organizmu. Stanowi to mniej niż 0,5% filtrowanego ładunku białka. Liczby te pokazują efektywność istniejącej w kłębkach bariery filtracyjnej oraz mechanizmów resorpcji zwrotnej w kanalikach uniemożliwiających ucieczkę białek z organizmu [5]. Obecnie uważa się, że o przepuszczalności bariery względem cząsteczek decyduje ich rozmiar oraz ładunek elektryczny. Zbudowana jest ona z 3 warstw: endothelium z glikokaliksem, błony podstawnej oraz blaszki trzewnej torebki Bowmana [6]. Endothelium jest pojedynczą warstwą komórek nabłonkowych z fenestracjami, które ze względu na swój rozmiar spełniają jedynie rolę fizycznej bariery dla krwinek. Glikokaliks, wytwarzany przez komórki śródbłonna naczyń włosowatych i położony na ich powierzchni, jest głównie zbudowany z glikozaminoglikanów, co zapewnia barierze ujemny ładunek elek-

►► To właśnie cukrzyca jest najczęstszą przyczyną schyłkowej niewydolności nerek i potrzeby dializoterapii ◀◀

►► Przewlekła choroba nerek jest to utrzymujące się od co najmniej 3 miesięcy, wyrażone w badaniach biochemicznych lub obrazowych, uszkodzenie nerek lub GFR mniejszy niż 60 ml/min/1,73 m² niezależnie od wyników pozostałych badań ◀◀

▶▶ Głównym mechanizmem odpowiedzialnym za upośledzenie czynności nerek u chorych na cukrzycę jest uszkodzenie bariery filtracyjnej kłębuszków nerkowych, a w konsekwencji zwiększona utrata białka z moczem ◀◀

tryczny [6]. Błona podstawna, złożona z 3 warstw (graniczącej ze śródbłonkiem warstwy jasnej wewnętrznej, środkowo położonej warstwy ciemnej oraz graniczącej z torebką Bowmana warstwy jasnej zewnętrznej), zawiera kolagen IV, lamininę i entaktynę, które razem tworzą gęstą, porowatą sieć, a dołączone do nich proteoglikany nadają jej ładunek ujemny [6, 7]. Mimo że efektywność błony podstawnej jako bariery elektrostatycznej jest kwestionowana [8], to podkreśla się jej funkcję jako „sita rozmiarowego” [7]. Błazkę trzewną torebki Bowmana tworzy pojedyncza warstwa komórek nabłonkowych zwanych podocytami. Wytwarzają one tak zwane wypustki stopowate przylegające do błony podstawnej. Między wzajemnie przeplatającymi się wypustkami podocytów leżą szczeliny zamknięte cienką błoną [9]. Na powierzchni podocytów również występuje glikokaliks, który jest źródłem obecnego fizjologicznie białka w moczu (tzw. białka Tamm-Horsfalla) [5]. Od lat trwają badania, jak również liczne dyskusje, która z warstw bariery jest w największym stopniu odpowiedzialna za jej selektywność względem białek. Dotychczas jednak nie udało się tego jednoznacznie określić. Wiadomo, że fenestracje endothelium, pory błony podstawnej, a także szczeliny między wypustkami podocytów działają na zasadzie sieci nieprzepuszczającej białek o określonej wielkości i kształcie. Dodatkowo glikozaminoglikany zawarte w glikokaliksie oraz błonie podstawnej nadają im ładunek ujemny, odpychając białka o jednoimiennym ładunku, jednocześnie zwiększając przepuszczalność bariery dla substancji o ładunku dodatnim [9]. Kolejnym, niezwykle istotnym mechanizmem zabezpieczającym organizm przed utratą białka jest aktywna resorpcja zwrotna z kanalików proksymalnych nefronu. Białka te są następnie rozkładane do aminokwasów i uwalniane do krwiobiegu. W ten sposób są wychwytywane drobno cząsteczkowe białka, które uległy filtracji, na

przykład: albuminy, transferyna, hemoglobina, transkobalamina i inne białka wiążące witaminy, a także mioglobina [10]. Mechanizm ten jest też odpowiedzialny za metabolizm niektórych hormonów, na przykład insuliny i parahormonu [5].

PATOMECHANIZM

Głównym mechanizmem odpowiedzialnym za upośledzenie czynności nerek u chorych na cukrzycę jest uszkodzenie bariery filtracyjnej kłębuszków nerkowych, a w konsekwencji zwiększona utrata białka z moczem. Jest to jeden z najwcześniejszych uchwytanych wykładników choroby nerek i nosi nazwę albuminurii. W badaniach na zwierzęcych modelach cukrzycy dowiedziono, że rozwój albuminurii jest odpowiedzialna pierwotnie utrata selektywności przepuszczalności bariery filtracyjnej pod względem ładunku cząsteczki [11]. Podobne wyniki uzyskano u ludzi [12]. W badaniu przeprowadzonym wśród Indian Pima chorujących na cukrzycę typu 2 wykazano, że utrata selektywności bariery filtracyjnej pod względem ładunku cząsteczki rozwija się wcześniej, a upośledzenie selektywności pod względem jej wielkości występuje dopiero w zaawansowanej DKD [13]. U pacjentów chorych na cukrzycę zaobserwowano przerost kłębuszków nerkowych, pogrubienie błony podstawnej, ekspansję macierzy mezangialnej, zaburzenia struktury i liczby podocytów oraz uszkodzenie komórek śródbłonka i glikokaliksu. Już na etapie mikroalbuminurii wykryto zmniejszoną ilość glikokaliksu [14] oraz podwyższoną aktywność heparynidazy w moczu [15, 16] — enzymu odpowiedzialnego za rozkład glikozaminoglikanów.

Zmiany strukturalne są mniej zaznaczone u pacjentów z cukrzycą typu 2 niż z cukrzycą typu 1 [8]. Hiperglikemia prowadzi do zwiększonego wytwarzania anionu nadtlenkowego i innych reaktywnych form tlenu, a także angiotensyny II i naczyniowo-śródbłonkowego

czynnika wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), które poprzez indukcję zmian strukturalnych bariery wpływają na upośledzenie jej selektywności. Anion nadtlenkowy jest przekształcany przez dysmutazę nadtlenkową, której aktywność u pacjentów z cukrzycą jest wyraźnie obniżona. Powstały w ten sposób stres oksydacyjny prowadzi do naruszenia integralności warstwy glikokaliksu, a tym samym jej efektywności, jako bariery filtracyjnej [8, 17]. W warunkach hiperglikemii uszkodzeniu ulegają również podocyty. Proces ten może się rozwijać już w bardzo wczesnych stadiach DKD, nawet przed wystąpieniem zmian w składzie moczu, i ulega dalszemu narastaniu w miarę postępowania białkomoczem. Zmiany dotyczą zarówno wyrostków stopowatych, jak i ilości samych komórek [18]. Istotną rolę w tym procesie odgrywa angiotensyna II, która razem z podwyższonym stężeniem glukozy ma negatywny wpływ na produkcję proteoglikanów przez podocyty, a także nasila produkcję VEGF odpowiedzialnego za przerost i uszkodzenie kłębuszków nerkowych. W badaniach na zwierzęcym modelu cukrzycy wykazano zmniejszenie hiperfiltracji, albuminurii oraz przerostu kłębuszkowego po zastosowaniu monoklonalnych przeciwciał przeciwko VEGF [19]. Dlatego też tak istotną rolę w nefroprotekcji ma blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA, *renin-angiotensin-aldosterone*). Przewlekła hiperglikemia jest również źródłem produktów nieenzymatycznej glikacji białek, które nasilają stres oksydacyjny oraz stymulują uwalnianie VEGF. Należy zauważyć, że wyżej opisane zmiany nie dotyczą tylko samych nerek, ale są elementem ogólnoustrojowej mikro- i makroangiopatii.

KONSEKWENCJE KLINICZNE

Wraz z postępem choroby dochodzi do coraz większej utraty czynnych nefronów. W efekcie przeciążenia ulegają pozostałe nefrony, co początkowo objawia się ich przerostem, a następnie włóknieniem tkanki

śródmiażdżowej i upośledzeniem czynności całej nerki. Wraz ze zmniejszaniem się liczby aktywnych nefronów dochodzi do spadku GFR, nagromadzenia w organizmie toksyn mocznicowych, zmniejszenia produkcji erytropoetyny, aktywnej formy witaminy D. Zaburzeniu ulega również równowaga wodno-elektrolitowa. Pojawiają się niedokrwistość, wtórna nadczynność przytarczyc, zaburzenia mineralizacji kości, zwapnienia tkanek miękkich (głównie tętnic i zastawek serca). Rozwija się nadciśnienie tętnicze, przerost lewej komory i niewydolność serca. Postępuje retencja płynów, hiperkaliemia oraz kwasica nieoddechowa. W efekcie jakości życia chorych ulega znacznemu pogorszeniu. W tabeli 1 przedstawiono poszczególne stadia przewlekłej choroby nerek wraz z występującymi objawami klinicznymi.

Przewlekła choroba nerek, wyrażona poprzez nasilenie albuminurii, jest silnym i niezależnym czynnikiem predykcijnym chorób sercowo-naczyniowych. Ryzyko tych chorób rośnie wraz ze zwiększaniem się utraty białka z moczem, zarówno u pacjentów z hiper-, jak i normoglikemią. W badaniach *Heart outcomes prevention evaluation study* (HOPE) i *Microalbuminuria, cardiovascular and renal outcomes — heart outcomes prevention evaluation study* (MICRO-HOPE), obejmujących pacjentów powyżej 55. roku życia ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego lub cukrzycą i co najmniej jednym innym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, wykazano, że albuminuria na poziomie współczynnika albumina/kreatynina powyżej 1,62 mg/mmol wiąże się z prawie 2-krotnie (1,97) większym ryzykiem incydentu i narasta o prawie 6% (5,9) przy każdym zwiększeniu tego wskaźnika o 0,4 mg/mmol [20].

Dokładny mechanizm tych zależności nie został jednak nadal dokładnie poznany. Postuluje się istnienie wspólnego procesu patofizjologicznego, takiego jak dysfunkcja śródbłonna lub przewlekły proces zapalny o niewielkim nasileniu. Upośledzenie funk-

▶▶ Przewlekła choroba nerek, wyrażona poprzez nasilenie albuminurii, jest silnym i niezależnym czynnikiem predykcijnym chorób sercowo-naczyniowych ◀◀

Tabela 1

Poszczególne stadia przewlekłej choroby nerek wraz z występującymi objawami klinicznymi

| Stadium | GFR | Objawy kliniczne |
|---------|--------------|--|
| 1 | ≥ 90 ml/min | Najczęściej bezobjawowe; mikroalbuminuria, ciśnienie tętnicze może być podwyższone; hiperfiltracja (podwyższone GFR) charakterystyczna dla wczesnego okresu cukrzycowej choroby nerek |
| 2 | 60–89 ml/min | Upośledzenie zagęszczania moczu — zwiększona podatność na odwodnienie i zakażenie układu moczowego, niedobór witaminy D, zwiększone stężenie PTH i zmniejszone stężenie erytropoetyny w surowicy, niedokrwistość |
| 3 | 30–59 ml/min | Postępujące upośledzenie zagęszczania moczu — wielomocz, zwiększone pragnienie; u > 50% chorych nadciśnienie tętnicze, podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy (130–350 μmol/l), niedokrwistość, osłabienie, upośledzona tolerancja wysiłku, utrata łaknienia, nudności |
| 4 | 15–29 ml/min | Nasilenie w/w dolegliwości, stężenie kreatyniny w surowicy > 442 μmol/l, nadciśnienie tętnicze u > 80% chorych, przerost lewej komory serca, niewydolność serca, kwasica nieoddechowa, wtórna nadczynność przytarczyc, chorzy na DKD w tym stadium wymagają dializoterapii |
| 5 | < 15 ml/min | Stadium schyłkowej niewydolności nerek, dalsze nasilenie w/w dolegliwości, konieczna regularna dializoterapia |

GFR (*glomerular filtration rate*) — współczynnik przesączania kłębuszkowego; PTH — parahormon; DKD (*diabetic kidney disease*) — cukrzycowa choroba nerek

» Przerost lewej komory serca występuje częściej i jest bardziej nasilony u chorych na cukrzycę z albuminurią niż u pacjentów bez białkomoczu ◀◀

cji śródbłonna jest obecnie uznawane za ważny czynnik w rozwoju miażdżycy. Mogłoby ono wyjaśniać związek między albuminurią a ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Zarówno w przypadku albuminurii, jak i dysfunkcji śródbłonna można zauważyć zaburzenia w homeostazie, fibrynolizie, adhezji leukocytów, stężeniu tlenu azotu i molekuł adhezyjnych. Szczególne znaczenie przypisuje się syntezie i biodostępności tlenu azotu, który ma działanie wazodylatacyjne, antyproliferacyjne, antyadhezyjne i przeciwplatekcyjne. Przewlekły stan zapalny, oceniany przy użyciu takich markerów, jak: białko C-reaktywne (CRP, *C reactive protein*), interleukina 6 (IL-6) i czynnik martwicy nowotworu α (TNF-α, *tumor necrosis factor α*), jest skojarzony z występowaniem mikroalbuminurii oraz podwyższonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, co może wskazywać go jako ich wspólny czynnik patofizjologiczny [21].

W 12-letnim badaniu prospektywnym, obejmującym pacjentów z cukrzycą typu 2, mikroalbuminuria wiązała się z 1,84-krotnie, a makroalbuminuria — z 2,61-krotnie zwiększonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. W badaniach z lat 90. XX wieku wykazano, że przerost lewej komory serca występuje częściej i jest bardziej nasilony u chorych na cukrzycę z albuminurią niż u pacjentów bez białkomoczu [22]. Dlatego też badania przesiewowe w kierunku mikroalbuminurii powinno się wykonywać już w chwili rozpoznania cukrzycy typu 2, a badania kontrolne wraz z oznaczeniem stężenia kreatyniny w surowicy co rok. Wobec coraz większej zachorowalności na cukrzycę typu 2 należy się liczyć z coraz częstszym występowaniem DKD. Choroba ta wiąże się z poważnymi konsekwencjami w zakresie zarówno jakości życia, jak i ryzyka przedwczesnego zgonu. Dlatego też należy możliwie jak najwcześniej ją diagnozo-

wać najlepiej na jej wczesnym etapie, gdy możliwe jest jeszcze, poprzez zastosowanie odpowiedniego leczenia i skutecznej kontroli metabolicznej cukrzycy, częściowe ustąpienie zmian, a w konsekwencji zmniejszenie ryzyka zgonu, poprawa jakości i wydłużenie życia pacjenta.

PIŚMIENNICTWO

1. Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Medycyna Praktyczna, 2011: 1397–1398.
2. Coronel F., Cigarrán S., Herrero J.A. Morbidity and mortality in diabetic patients on peritoneal dialysis. Twenty-five years of experience at a single Centre. *Nefrologia* 2010; 30 (6): 626–632.
3. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39: S46–S47.
4. Czekalski S. Microalbuminuria as a reversible marker of kidney and vascular damage. *Nephrol. Dial. Pol.* 2006; 10: 166–168.
5. Bręborowicz A. Zarys patofizjologii narządowej. AM Poznań, Poznań 2003; wyd. 1: 97–103.
6. Tryggvason K., Wartiovaara J. How Does the Kidney Filter Plasma? *Physiology* 2005; 20: 96–101.
7. Farquhar M.G. The glomerular basement membrane: not gone, just forgotten *J. Clin. Invest.* 2006; 116 (8): 2272–2279.
8. Harvey S.J., Miner J.H. Breaking down the barrier: evidence against a role for heparan sulfate in glomerular permselectivity. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 672–674.
9. Satchell S., Toke J. What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: a role of the glomerular endothelium? *Diabet.* 2008; 51: 714–725.
10. Verroust P.J., Christensen E.I. Megalin and cubilin—the story of two multipurpose receptors unfolds. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17 (11): 1867–1871.
11. Nieuwdrop M., Mooij H.L., Kroon J. i wsp. endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes *Diabet.* 2006; 55: 1127–1132.
12. Jeansson M., Granqvist A.B., Nystrom J.S. i wsp. Functional and molecular alterations of the glomerular barrier in long-term diabetes in mice. *Diabet.* 2006; 49: 2200–2209.
13. Deckert T., Kofoed-Enevoldsen A., Vidal P. i wsp. Size and charge selectivity of glomerular filtration in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without albuminuria. *Diabet.* 1993; 36: 244–251.
14. Singh A., Satchell S.C., Neal C.R. i wsp. Glomerular endothelial glycocalyx constitutes a barrier to protein permeability. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18 (11): 2885–2893.
15. Katz A., Van-Dijk D.J., Aingorn H. i wsp. Involvement of human heparanase in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Isr. Med. Assoc. J.* 2002; 4: 996–1002.
16. Lewis E.J., Xu X. Abnormal glomerular permeability characteristics in diabetic nephropathy implications for the therapeutic use of low-molecular weight heparin. *Diabetes Care*, 2008; 31: S202–S207.
17. Kashihara N., Watanabe Y., Makino H. Selective decreased de novo synthesis of glomerular proteoglycans under the influence of reactive oxygen species. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992; 89: 6309–6313.
18. Lewis E.J., Xu X. From the periphery of the glomerular capillary wall toward the center of disease podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy. *Diabetes Care*, 2008; 31: S202–S207.
19. de Vriese A.S., Tilton R.G., Elger M. i wsp. Antibodies against vascular endothelial growth factor improve early renal dysfunction in experimental diabetes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 993–1000.
20. Gerstein H.C., Mann J.F., Yi Q. i wsp. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421–426.
21. Stehouwer C., Smulders Y. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: analysis of potential mechanisms *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 2106–2111.
22. Żukowska-Szczechowska E., Wystrychowski G. Nefropatia cukrzycowa a ryzyko sercowo-naczyniowe. *Przegląd Kardiodiabetologiczny* 2007; 2 (4): 209–213.