

# Rozpoznawanie, patogeneza i leczenie cukrzycowej choroby nerek w różnych stadiach zaawansowania u pacjentów z cukrzycą typu 2

George L. Bakris, MD

University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, Illinois, USA

Recognition, Pathogenesis, and Treatment of Different Stages of Nephropathy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus

Mayo Clin Proc 2011;86(5):444-456

Tłum. dr n. med. Ewa M. Koźmińska

**C**ukrzycowa choroba nerek to powikłanie ze strony drobnych naczyń, powszechnie występujące wśród chorych na cukrzycę typu 2 i będące główną przyczyną upośledzenia czynności nerek. Cechuje się albuminurią ( $\geq 300$  mg/24 h) i zmniejszeniem wartości wskaźnika przesączania kłębuszkowego (GFR – *glomerular filtration rate*). Często występuje już w chwili rozpoznania cukrzycy, ponieważ nerki mogą być wcześniej narażone na przewlekłą hiperglikemię.

Obniżenie wartości GFR ( $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia powikłań ze strony układu krążenia oraz zgonu. Rozpoznanie cukrzycowej choroby nerek we wczesnym stadium zaawansowania umożliwia podjęcie działań terapeutycznych zapobiegających powikłaniom lub opóźniających ich wystąpienie, a także pozwalających uzyskać lepsze wyniki leczenia. Wymaga to intensywnego i złożonego postępowania, skierowanego jednocześnie przeciw wszystkim czynnikiem ryzyka. Postępowanie powinno polegać na zmianie stylu życia (zaprzestaniu palenia tytoniu, zmniejszeniu masy ciała, zwiększeniu aktywności fizycznej oraz zmianie diety) w połączeniu z terapią mającą na celu uzyskanie zalecanych na podstawie dowodów stężeń glukozy i lipidów we krwi oraz wartości ciśnienia tętniczego. Podczas podejmowania decyzji o sposobie leczenia trzeba uwzględnić czynniki demograficzne, stopień uszkodzenia nerek, działania niepożądane leków, ryzyko wystąpienia hipoglikemii, tolerancję oraz współistnienie innych czynników ryzyka i chorób. Zasadniczą rolę odgrywają regularne i wszechstronne badania kontrolne oraz korygowanie schematu leczenia w sposób zapewniający kontrolę czynników ryzyka, a także kierowanie chorych do specjalisty, gdy to konieczne.

Szacuje się, że na cukrzycę choruje 23,5 mln (10,7%) Amerykanów w wieku  $\geq 20$  lat.<sup>1</sup> Jest ona główną przyczyną przewlekłej choroby nerek (PChN), uważa się ją też za najczęstszą przyczynę schyłkowej niewydolności nerek (ESRD – *end-stage renal disease*) w Stanach Zjednoczonych.<sup>2-4</sup> Według analizy National Health and Nutrition Examination Survey, przeprowadzonej w Stanach Zjednoczonych w latach 1999-2006, PChN w różnych stadiach zaawansowania występowała u ok. 40% dorosłych z roz-

poznaną lub nierozpoznaną cukrzycą.<sup>4,6</sup> Częstość występowania uszkodzenia nerek lub upośledzenia ich czynności była znacząca (17,7%), nawet wśród dorosłych, u których nie rozpoznawano cukrzycy lub stwierdzono stan przedcukrzycowy.<sup>6</sup> Współistnienie PChN zwiększa koszt leczenia chorych na cukrzycę.<sup>4,7</sup> Przeprowadzona niedawno w Stanach Zjednoczonych analiza bezpośrednich kosztów leczenia wykazała, że ogólny koszt opieki zdrowotnej nad chorymi na cukrzycę i PChN był znacznie większy od ponoszonego na opiekę nad chorymi wyłącznie na cukrzycę (nieskorygowany przez uwzględnienie innych czynników średni roczny koszt leczenia jednego pacjenta wyniósł 18 444 v. 6631 dol. ,  $p < 0,001$ ).<sup>7</sup>

Na patogenезę cukrzycowej choroby nerek składają się liczne i złożone mechanizmy. Po wczesnych zmianach hemodynamicznych, polegających na nadmiernym przepływie w kłębuszkach i nadmiernym przesączaniu kłębuszkowym, następuje ucieczka albumin z naczyń włosowatych kłębuszków nerkowych oraz zmiany strukturalne, takie jak pogrubienie błony podstawnej kłębuszków, przerost kłębuszków, stwardnienie kłębuszków, rozrost komórek mezangium oraz uszkodzenie i utrata podocytów.<sup>8</sup> Klinicznymi objawami cukrzycowej choroby nerek są zmniejszenie wartości GFR i nasilenie albuminurii (choć u znacznego odsetka chorych na cukrzycę typu 2 zmniejszeniu wartości GFR nie towarzyszy albuminuria).<sup>9</sup> Patomorfologiczne zmiany w biopsjach nerek pobranych od chorych na cukrzycę typu 2 są złożone i różnorodne.<sup>10</sup> Cukrzycowa choroba nerek rozwija się jednak zaledwie u jednej trzeciej pacjentów z cukrzycą. U pacjentów z predyspozycją genetyczną czynniki takie jak źle kontrolowana glikemia, wysokie wartości ciśnienia tętniczego oraz wysokie stężenia cholesterolu aktywują mediatory reakcji zapalnej, co prowadzi do bardziej zaawansowanych stadiów PChN.<sup>8,11</sup>

U pacjentów z cukrzycą albuminuria zapowiada początek pogarszania się czynności nerek. Jest też niezależnym wskaźnikiem ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny oraz wystąpienia powikłań ze strony układu krążenia, w tym zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu, konieczności hospitalizacji z powodu przewlekłej niewydolności serca, a także choroby tętnic obwo-

Tabela 1. Definicje zaburzeń w wydalaniu albumin

Kategoria	Badanie pojedynczej próbki moczu (mg/g kreatyniny)	Dobowa zbiórka moczu (mg/24 h)	Zbiórka moczu w określonym czasie (µg/min)
Wydalenie prawidłowe	<30	<30	<20
Mikroalbuminuria	30-299	30-299	20-199
Albuminuria	≥300	≥300	≥200

Dane z: „Diabetes Care”,<sup>2</sup> za zgodą American Diabetes Association.

dowych.<sup>3,12-14</sup> U chorych na cukrzycę typu 2 ryzyko sercowo-naczyniowe zwiększa się też proporcjonalnie i niezależnie w miarę obniżania wartości GFR.<sup>15,16</sup>

Nie wyjaśniono w pełni patofizjologicznych podstaw zależności między uszkodzeniem czynności nerek a chorobami układu krążenia, choć proponowano wiele hipotez. U wielu osób chorujących od dawna na cukrzycę występuje uogólniona miażdżycza (objawowa lub subkliniczna). Objawia się ona na wiele sposobów, m.in. zwiększeniem sztywności naczyń z szerokim zakresem tętna oraz zwiększeniem stężenia kreatyniny w surowicy po podaniu antagonistów układu renina-angiotensyna-aldosteron. Objawy te przemawiają za zwężeniem tętnicy nerkowej, którego jednak nie stwierdza się w badaniach dodatkowych. Zmniejszenie przepływu wewnątrznerkowego powoduje nieznaczne niedokrwienie nerek, które, jeśli utrzymuje się długo, może spowodować ich uszkodzenie.<sup>17</sup> Nasilenie albuminurii jest ponadto wynikiem układowego zaburzenia czynności śródbłonka i uszkodzenia podocytów.<sup>18-20</sup>

Uszkodzenie glikokaliksu naczyń przez hiperglikemię<sup>18,21</sup> może zaburzyć czynność bariery między krwią a śródbłonkiem, regulującej przepuszczalność ściany naczyń dla makrocząstek, przyleganie krążących komórek oraz poszerzenie przez przepływ. Zmniejsza się ponadto stężenie witaminy D, co może być związane z nasileniem wapnienia ścian naczyń.<sup>22</sup>

Cukrzyca jest uznawana za ekwiwalent choroby wieńcowej pod względem oceny ryzyka sercowo-naczyniowego (tj. związane z nią ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń wieńcowych jest porównywalne z ryzykiem towarzyszącym istniejącej chorobie wieńcowej),<sup>23</sup> a jak już wspomniano, PChN również zwiększa ryzyko rozwoju chorób układu krążenia.<sup>3,24</sup> Osoby, u których współistnieją cukrzyca i PChN, są zatem obciążone wyjątkowo dużym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Zaleca się przyjęcie złożonej strategii w celu uzyskania kontroli nad czynnikami ryzyka związanymi z PChN (wiele z nich stanowi również czynniki ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych),<sup>3,25,26</sup> co poprawia wyniki leczenia zarówno chorób nerek, jak i układu krążenia.<sup>27-29</sup> Celem takiego postępowania powinno być uzyskanie kontroli hiperglikemii, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń gospodarki lipidowej, aktywności krwinek płytkowych, a także zmniejszenie masy ciała i zaprzestanie palenia tytoniu, zgodnie z opartymi na dowodach zaleceniami i z zastosowaniem odpowiednich leków i wprowadzeniem zmian stylu życia.

Profilaktyka pierwotna PChN, jej wczesne rozpoznawanie oraz podejmowanie właściwego leczenia opartego na dowodach naukowych może opóźnić wystąpienie PChN lub jej progresję, poprawić wyniki leczenia chorób nerek i układu krążenia oraz zmniejszyć nakłady finansowe.<sup>30</sup> Mimo korzyści wynikających z takiego postępowania PChN jest nadal zbyt rzadko rozpoznawana i niedostatecznie leczona,<sup>31-34</sup> a wiedza na temat tej choroby jest zbyt mała zarówno wśród chorych, jak i wśród pracowników ochrony zdrowia.<sup>3</sup> Udoskonalenie metod przesiewowego wykrywania PChN u chorych na cukrzycę (populacja zwiększonego ryzyka) oraz wczesne włączenie intensywnej i wieloczynnikowej strategii postępowania są niezbędne, by zmniejszyć konsekwencje PChN w tej populacji.<sup>27,35</sup>

### Badania przesiewowe i rozpoznawanie

Institucje zajmujące się pacjentami z cukrzycą zalecają wykonywanie co roku badań przesiewowych w kierunku PChN u wszystkich chorych na cukrzycę typu 2, od czasu jej rozpoznania.<sup>3,25,26</sup> Nasilenie albuminurii należy oceniać na podstawie oznaczenia wskaźnika stosunku albumin do kreatyniny w dowolnej próbce moczu (tab. 1). Z uwagi na zmienność wydalania albumin z moczem aby określić nasilenie albuminurii i nie używać przy tym wyników fałszywie dodatnich, należy zbadać co najmniej dwie spośród trzech próbek moczu pobranych w ciągu 3-6 miesięcy. Częstymi przyczynami przemijającego zwiększenia wydalania albumin z moczem, zwanego mikroalbuminurią, a obecnie albuminurią małego stopnia (30-299 mg/24 h), są: gorączka, dieta obfita w sól, intensywny wysiłek fizyczny w ciągu 24 h przed badaniem, infekcje, odwodnienie, hematuria, znaczna hiperglikemia, bardzo wysokie ciśnienie tętnicze oraz przewlekła niewydolność serca.<sup>3,26</sup>

Ocena wyłącznie wydalania albumin z moczem nie wystarcza, by rozpoznać PChN i określić stadium jej zaawansowania, ponieważ u niektórych chorych na cukrzycę typu 2 zaawansowanej cukrzycowej chorobie nerek nie towarzyszy albuminuria.<sup>36,37</sup> U wszystkich pacjentów należy raz w roku oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy. Uzyskana wartość służy oszacowaniu GFR, na którego podstawie ocenia się stopień zaawansowania PChN.<sup>3,25,26</sup> Laboratoria wraz ze stężeniem kreatyniny podają oszacowaną wartość GFR (eGFR – *estimated* GFR). Wartość eGFR na podstawie stężenia kreatyniny można także wyliczyć, korzystając ze wzoru Modification of Diet in Renal Disease

**Tabela 2. Równanie Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration służące wyliczeniu eGFR**

Rasa i płeć	Stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl)	Równanie
Rasa czarna		
Kobiety	≤0,7	$GFR = 166 \times (Scr/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{wiek}$
	>0,7	$GFR = 166 \times (Scr/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{wiek}$
Mężczyźni	≤0,9	$GFR = 163 \times (Scr/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{wiek}$
	>0,9	$GFR = 163 \times (Scr/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{wiek}$
Rasa biała i inne		
Kobiety	≤0,7	$GFR = 144 \times (Scr/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{wiek}$
	>0,7	$GFR = 144 \times (Scr/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{wiek}$
Mężczyźni	≤0,9	$GFR = 141 \times (Scr/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{wiek}$
	>0,9	$GFR = 141 \times (Scr/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{wiek}$

Wartości wyrażone dla swoistych cech, takich jak rasa, płeć i stężenie kreatyniny w surowicy (Scr – *serum creatinine*). W celu przeliczenia wartości wskaźnika przesączania kłębuszkowego (GFR) z ml/min/1,73 m<sup>2</sup> należy pomnożyć przez 0,0167.  
Dane z „Ann Intern Med”,<sup>40</sup> po uzyskaniu zgody.

(MDRD).<sup>38,39</sup> Uwzględnia on takie zmienne wpływające na stężenie kreatyniny w surowicy, jak wiek, płeć i przynależność etniczną. Na przykład u osób starszych związane z wiekiem zmniejszenie wartości GFR nie jest równoznaczne ze zwiększeniem stężenia kreatyniny w surowicy z uwagi na postępujące z wiekiem zmiany w przemianie kreatyniny.<sup>30</sup> Kalkulator ułatwiający obliczenie eGFR na podstawie wzoru MDRD jest dostępny na stronie internetowej National Kidney Disease Education Program: [http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr\\_calculators/orig\\_con.htm](http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/orig_con.htm). Ostatnio zaproponowano równanie Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).<sup>40</sup> Wydaje się, że pozwala ono oszacować GFR na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy dokładniej niż równanie MDRD, zwłaszcza gdy wartości GFR są większe.<sup>41</sup> Równanie to ogranicza możliwość popełnienia błędu, przez co dokładniej odzwierciedla aktualną wartość GFR, zwłaszcza jeśli jest ona większa niż 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Pomiary GFR na podstawie równania MDRD, stosowanego obecnie w większości laboratoriów, porównano z wartościami GFR obliczonymi na podstawie równania CKD-EPI.<sup>41</sup> Dla pacjentów z wartościami eGFR wynoszącymi 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> błąd zmniejszył się z 4,9 do 2,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (poprawa o 57%), dla wartości eGFR 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> z 11,9 do 4,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (poprawa o 61%), a dla wartości eGFR 90-119 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> z 10,0 do 1,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (poprawa o 75%). Ograniczeniem tego porównania było włączenie do badania niewielu osób w podeszłym wieku i osób należących do mniejszości rasowych lub etnicznych. W tabeli 2 przedstawiono sposób obliczania GFR na podstawie równania CKD-EPI po uwzględnieniu wieku, płci, rasy oraz stężenia kreatyniny w surowicy.<sup>40</sup>

Organizacja Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) zaproponowała nowy system klasyfikacji PChN. Określa on różne wartości GFR i kategorie albuminurii (tab. 3).<sup>42</sup> Stadium 1. lub 2. PChN rozpoznaje się na podstawie wartości GFR

oraz cech uszkodzenia nerek w badaniu moczu, badaniach obrazowych i badaniu wycinka mięszu nerki pobranego metodą biopsji, a stadia od 3. do 5. rozpoznaje się na podstawie samego GFR. Nieprawidłowości te powinny się utrzymywać co najmniej trzy miesiące, by wykluczyć przypadki ostrego uszkodzenia nerek. Prawdopodobieństwo rozpoznania pewnych chorób, w tym cukrzycowej choroby nerek, można ocenić zarówno na podstawie GFR, jak i nasilenia albuminurii.<sup>42</sup> Cechami wskazującymi na inną niż PChN przyczynę zmian są: niewystępowanie retinopatii cukrzycowej, niewielkie lub gwałtownie zmniejszające się wartości GFR, szybkie narastanie białkomoczu lub objawów zespołu nerczycowego, obfity osad moczu, występowanie objawów innej choroby układowej oraz zmniejszenie się wartości GFR o ponad 30% w ciągu 2-3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia inhibitorem ACE lub sartanem u chorych, u których nie stwierdzono odwodnienia, obustronnego zwężenia tętnicy nerkowej ani niewydolności serca.<sup>3</sup>

Fakt rozpoznania cukrzycowej choroby nerek niesie ze sobą wartość kliniczną, pod warunkiem że wiąże się z wdrożeniem skutecznej strategii postępowania, nad którą stale czuwa lekarz podstawowej opieki zdrowotnej. Skierowanie pacjenta do nefrologa staje się konieczne, gdy wartość GFR gwałtownie się zmniejsza lub dodatkowe okoliczności utrudniają postępowanie.

## Zmiany stylu życia

W leczeniu cukrzycy, niezależnie od współistnienia PChN, podstawą postępowania są zmiany stylu życia.<sup>25,26</sup> Należy zachęcać pacjentów do zaprzestania palenia tytoniu, zmniejszenia masy ciała, zwiększenia aktywności fizycznej oraz wprowadzenia zmian w diecie (tab. 4).

## Palenie tytoniu

Palenie tytoniu sprzyja wystąpieniu i progresji cukrzycowej choroby nerek.<sup>43-45</sup> W kilku badaniach opisano częstsze występo-

**Tabela 3. Stadia zaawansowania PChN na podstawie wartości GFR i nasilenie albuminurii wg definicji KDGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)**

Stadium wg GFR	Opis	Zakres GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
1	Optymalna czynność nerek	>90
2	Łagodnie upośledzona czynność nerek	60-89
3a	Łagodnie lub umiarkowanie upośledzona czynność nerek	45-59
3b	Umiarkowanie lub poważnie upośledzona czynność nerek	30-44
4	Poważnie upośledzona czynność nerek	15-29
5	Niewydolność nerek	<15
Stopień albuminurii	Opis	Zakres albuminurii (mg/g)
1	Prawidłowa i w górnym zakresie wartości prawidłowych	<30
2	Wysoka	30-299
3	Bardzo wysoka	>300

GFR – wskaźnik przesączania kłębuszkowego.

Opracowano na podstawie: „Kidney Int”,<sup>42</sup> po uzyskaniu zgody Macmillan Publishers Ltd.

wanie mikroalbuminurii i makroalbuminurii oraz zmniejszonych wartości GFR (<60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) u pacjentów z cukrzycą typu 2 palących tytoń w porównaniu z niepalącymi.<sup>45</sup> U chorych na cukrzycę palących tytoń stwierdzono wiele strukturalnych i czynnościowych zmian w nerkach, ale określenie dokładnego mechanizmu, za którego pośrednictwem dochodzi do uszkodzenia nerek u osób palących tytoń, wymaga wyjaśnienia. Zgodnie z jedną z hipotez aktywacja wielu komórkowych szlaków przemian u chorych na cukrzycę palaczy tytoniu powoduje nagromadzenie się czynnych związków tlenu i utratę oksydacyjno-redukcyjnej homeostazy w nerce.<sup>45</sup> Wydaje się, że zaprzestanie palenia tytoniu skutecznie zapobiega postępowi choroby nerek w przebiegu cukrzycy typu 2.<sup>44,46</sup> Pomoc pacjentowi w porzuceniu tego nałogu polega na edukacji i poradnictwie, wdrażaniu programów wsparcia oraz zalecaniu stosowania terapii ułatwiających rzucanie palenia (np. nikotynowej terapii zastępczej).<sup>43,47</sup> Zaprzestanie palenia zmniejsza też ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia.

### Zmniejszenie masy ciała

Wielu chorych na cukrzycę typu 2 ma nadwagę (wskaźnik masy ciała [BMI – *body mass index*], obliczany jako iloraz masy ciała wyrażonej w kilogramach przez wzrost w metrach podniesiony do kwadratu, wynosi 25,0-29,9) lub jest otyłych (BMI ≥30,0). Nadwaga i otyłość zwiększają częstość występowania PChN i tempo jej progresji, a także ryzyko rozwoju raka nerkowokomórkowego i kamicy nerkowej.<sup>48,50</sup> Zwłaszcza otyłość wydaje się niezależnym czynnikiem ryzyka zwiększającym zagrożenie wystąpieniem i progresją PChN u chorych na cukrzycę.<sup>48</sup> W nerkach osób otyłych obserwowano niekorzystne zmiany hemodynamiczne, strukturalne i czynnościowe.<sup>48</sup> Podobnie jak w przypadku palenia tytoniu, mechanizm uszkodzenia nerek u osób otyłych, zwłaszcza chorych na cukrzycę, jest złożony i nie został w pełni wyjaśniony.<sup>48,49</sup> Wykazano, że zmniejszenie masy ciała, zarówno metodami za-

chowawczymi, jak i chirurgicznymi, ogranicza białkomoc i mikroalbuminurię oraz stabilizuje czynność nerek w różnych populacjach, w tym u chorych na cukrzycę typu 2.<sup>51</sup> Prawdopodobnie wiąże się to częściowo z obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych długoterminowych badań oceniających, czy korzystny wpływ zmniejszenia masy ciała na nerki jest trwały, a także czy przekłada się na poprawę wyników leczenia, np. na spowolnienie rozwoju schyłkowej niewydolności nerek. Niezależnie od tego wszystkim chorym na cukrzycę, którzy mają nadwagę lub są otyli, zaleca się zmniejszenie masy ciała.<sup>52</sup> Pozwala to nie tylko na opanowanie hiperglikemii, lecz prowadzi również do zmniejszenia ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia dzięki obniżeniu ciśnienia tętniczego krwi, wyrównaniu zaburzeń gospodarki lipidowej oraz wpływowi na wskaźniki zapalenia w surowicy.<sup>52</sup> Stopień zmniejszenia masy ciała należy dla każdego pacjenta ustalić tak, by był osiągalny i by pacjent mógł utrzymać uzyskaną wagę. National Kidney Foundation (NKF) zaleca, by docelowa wartość BMI u chorych na cukrzycę ze współistniejącą PChN mieściła się w zakresie 18,5-24,9 (tj. w granicach wartości prawidłowych).<sup>3</sup> Cel ten jest jednak nieosiągalny dla większości chorych na cukrzycę typu 2 z nadwagą lub otyłych. Programy prowadzące do zmniejszenia masy ciała powinny uwzględniać wprowadzenie zmian w stylu życia (ograniczenia dietetyczne i zwiększenie aktywności fizycznej), stosowanie leków przeciwdziałających otyłości, gdy to konieczne, a także odpowiednie wsparcie i poradnictwo.<sup>26,52</sup> Przeprowadzenie operacji bariatrycznej należy rozważać tylko u chorych na cukrzycę typu 2 z BMI >35.<sup>26</sup>

### Zmiany w diecie

Ograniczenie spożycia białka przez pacjentów z cukrzycową chorobą nerek jest korzystne, ponieważ spowalnia progresję albuminurii, zmniejszanie się wartości GFR i rozwój schyłkowej niewydolności nerek.<sup>3,25,26</sup> Limit spożycia białka przez pacjentów

**Tabela 4. Skojarzone leczenie pacjentów z cukrzycową chorobą nerek<sup>a</sup>**

Zmiany stylu życia

- Unikanie lub zaprzestanie palenia tytoniu
- Zmniejszenie masy ciała (utrzymywanie prawidłowej masy ciała [BMI 18,5-24,9])
- Aktywność fizyczna (regularne ćwiczenia aerobowe, np. spacer energicznym krokiem trwający co najmniej pół godziny, przez większość dni w tygodniu)
- Stosowanie diety niskobiałkowej (ograniczenie spożycia białka do 0,8-1,0 g/kg/24 h w PChN we wczesnym stadium zaawansowania oraz  $\leq 0,8$  g/kg/24 h w CKD w późnym stadium zaawansowania)
- Stosowanie planu odżywiania się DASH (spożywanie dużej ilości warzyw, owoców oraz produktów mlecznych o obniżonej zawartości tłuszczu, ograniczenie spożycia tłuszczów nasyconych i ogółu tłuszczów)
- Ograniczenie spożycia sodu (zmniejszenie spożycia sodu do  $\leq 100$  mmol/24 h [2,4 g sodu lub 6 g chlorku sodu])
- Spożycie alkoholu jedynie w umiarkowanych ilościach ( $\leq 2$  standardowych jednostek alkoholu/24 h u większości mężczyzn i 1 jednostki/24 h u mężczyzn o drobnej budowie ciała i kobiet [1 jednostka alkoholu odpowiada 10 g alkoholu etylowego])
- Osiągnięcie kontroli glikemii ( $< 7\%$  HbA<sub>1c</sub>)<sup>b</sup>
- Osiągnięcie wartości ciśnienia tętniczego  $< 130/80$  mmHg dzięki zastosowaniu inhibitora ACE lub sartanu w leczeniu I rzutu
- Osiągnięcie stężeń cholesterolu LDL  $< 100$  mg/dl ( $< 70$  mg/dl jest alternatywną opcją terapeutyczną dla chorych obciążonych bardzo dużym ryzykiem) dzięki zastosowaniu statyn w leczeniu I rzutu
- Zapobieganie niedokrwistości z powodu niedoboru erytropoetyny
- Leczenie antyagregacyjne: podawanie kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach (75-162 mg/24 h) wybranym pacjentom, zgodnie z wynikiem oceny klinicznej

<sup>a</sup> BMI – wskaźnik masy ciała (*body mass index*); DASH – *Dietary Approaches to Stop Hypertension*; HbA<sub>1c</sub> – hemoglobina A<sub>1c</sub>; PChN – przewlekła choroba nerek.

<sup>b</sup> American Association of Clinical Endocrinologists zaleca osiągnięcie docelowej wartości glikemii wynoszącej  $< 6,5\%$ .

Dane z: „Endocr Pract”<sup>25</sup>

z PChN we wczesnym stadium zaawansowania wynosi 0,8 g/kg/24 h, a u pacjentów z PChN w późnym stadium może być jeszcze mniejszy.<sup>25,26</sup> Przestrzeganie zasad diety DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), polegającej na ograniczeniu spożycia sodu ( $\leq 2,4$  g/24 h sodu lub  $\leq 6$  g/24 h soli kuchennej) i alkoholu ( $\leq 2$  jednostek alkoholu/24 h dla większości mężczyzn lub 1 jednostka alkoholu/24 h dla kobiet i mężczyzn o małej masie ciała), korzystnie wpływa na ciśnienie tętnicze.<sup>53,54</sup> Zmiany w diecie mające na celu wyrównanie zaburzeń gospodarki lipidowej w przebiegu cukrzycy polegają na ograniczeniu spożycia tłuszczów nasyconych, tłuszczów trans i cholesterolu, natomiast zwiększeniu spożycia kwasów tłuszczowych omega-3 (np. 1 g/24 h oleju rybiego), błonnika oraz stanoli i steroli roślinnych.<sup>25,26</sup> Zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności fizycznej również korzystnie wpływa na gospodarkę lipidową.

### Ochrona czynności nerek dzięki kontroli glikemii

Hiperglikemia jest jednym z czynników odpowiadających za występowanie powikłań cukrzycy, w tym cukrzycowej choroby nerek. Kontrola glikemii u chorych na cukrzycę typu 2 ułatwia zapobieganie rozwojowi choroby nerek i może zwolnić progresję PChN (tab. 4).

### Dowody na korzystny wpływ kontroli glikemii na czynność nerek

W badaniu UKPDS 33 (UK Prospective Diabetes Study) uczestniczyli pacjenci ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2. Przypisze-

lano ich losowo do grupy leczonej intensywnie w celu uzyskania kontroli glikemii lub do grupy leczonej standardowo.<sup>55</sup> Przez 10 lat obserwacji w grupie leczonej intensywnie wartości hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) były znacząco mniejsze niż w grupie leczonej standardowo (7,0 v. 7,9%). W grupie leczonej intensywnie obserwowano zmniejszenie albuminurii (ryzyko względne [RR – *relative risk*] po 9 latach leczenia intensywnego w porównaniu ze standardowym wyniosło 0,76; 99% przedział ufności [CI – *confidence interval*], 0,62-0,91;  $p < 0,001$ ), białkomocz (RR 0,67; 99% CI, 0,42-1,07;  $p = 0,026$ ) oraz podwojenie wartości stężenia kreatyniny w surowicy (RR 0,40; 99% CI, 0,14-1,20;  $p = 0,027$ ). Ponadto wczesne rozpoczęcie intensywnego leczenia na długo zmniejszało ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego, na który składały się powikłania mikroangiopatyczne, w tym niewydolność nerek (24% względnej redukcji po 10 latach,  $p = 0,001$ ).<sup>56</sup>

Podczas badania ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) intensywne obniżanie hiperglikemii (HbA<sub>1c</sub> 6,5% v. 7,3% w grupie kontrolnej leczonej standardowo) znacznie zmniejszyło częstość występowania powikłań ze strony nerek u chorych na cukrzycę typu 2.<sup>57</sup> Powikłania te obejmowały: świeżo rozpoznaną lub pogłębiającą się cukrzycową chorobę nerek (4,1% v. 5,2%, iloraz ryzyka [HR – *hazard ratio*], 0,79; 95% CI, 0,66-0,93;  $p = 0,006$ ), a zwłaszcza pojawienie się makroalbuminurii (2,9% v. 4,1%; HR, 0,70; 95% CI, 0,57-0,85;  $p < 0,001$ ), a także świeżo wykrytej mikroalbuminurii (23,7 v. 25,7%; HR, 0,91;



95% CI, 0,85-0,98;  $p=0,02$ ). Rzadziej występowały konieczność stosowania leczenia nerkozastępczego lub zgon z przyczyn nerkowych (0,4% v. 0,6%; HR, 0,64; 95% CI, 0,38-1,08;  $p=0,09$ ), nie stwierdzono natomiast wpływu na podwojenie wartości stężenia kreatyniny w surowicy (1,2% v. 1,1%; HR, 1,15; 95% CI, 0,82-1,63;  $p=0,42$ ). W badaniu VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) w grupie pacjentów z cukrzycą typu 2 przypisanych do grupy leczonej intensywnie ( $HbA_{1c}$  6,9% v. 8,4% w grupie kontrolnej) również rzadziej obserwowano pogłębienie albuminurii (9,1 v. 13,8%;  $p=0,01$ ) oraz progresję od normoalbuminurii do mikro- lub makroalbuminurii (2,9% v. 5,1%;  $p=0,4$ ).<sup>58</sup> Zastosowanie intensywnego schematu leczenia w bardzo niewielkim stopniu (nieznamiennie) wpływało na częstość występowania poważnych powikłań ze strony nerek (podwojenie wartości stężenia kreatyniny w surowicy, wzrost stężenia kreatyniny  $>3$  mg/dl lub spadek GFR do wartości  $<15$  ml/min), a także na szybkość zmniejszania się wartości GFR.

W badaniu DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) u pacjentów chorych na cukrzycę typu 1 intensywnie leczonych insuliną uzyskano znamienne mniejsze stężenia  $HbA_{1c}$  niż u chorych leczonych insuliną standardowo.<sup>59</sup> Lepsza kontrola glikemii uzyskana dzięki intensywnemu leczeniu wiązała się ze znaczącym zmniejszeniem częstości występowania mikroalbuminurii (o 39%; 95% CI, 21-52%) i albuminurii (o 54%; 95% CI, 19-74%). W okresie obserwacyjnym wykazano utrzymywanie się korzyści osiągniętych dzięki wcześniejszemu intensywnemu leczeniu, nawet jeśli później stosowano u tych pacjentów leczenie standardowe.<sup>60</sup>

Wyniki przedstawionych badań klinicznych wskazują, że kontrola glikemii wpływa korzystnie na wydalanie albumin z moczem u pacjentów z cukrzycą typu 1 lub 2. Odgrywa również dużą rolę w zapobieganiu rozwojowi wczesnych powikłań mikroangiopatycznych, mniejszą zaś w prewencji wtórnej u pacjentów z bardziej zaawansowanymi powikłaniami. Można zatem spodziewać się, że wczesne uzyskanie kontroli glikemii ograniczy zakres zmian powodowanych przez przewlekłą hiperglikemię i zmniejszy ryzyko wystąpienia powikłań, takich jak cukrzycowa choroba nerek.

### Docelowe wartości glikemii

Głównym elementem zwalczania hiperglikemii jest osiągnięcie właściwych wartości  $HbA_{1c}$  bez wywołania hipoglikemii mającej znaczenie w praktyce klinicznej.<sup>26</sup> American Diabetes Association (ADA) i National Kidney Foundation (NKF) zalecają uzyskanie stężenia  $HbA_{1c}$  wynoszącego 7,0% u większości chorych na cukrzycę, niezależnie od współistnienia PChN.<sup>3,26,61</sup> W wytycznych American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) przyjęto nieco surowsze kryteria, zalecono bowiem osiągnięcie wartości  $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ .<sup>25</sup> Przedwczesne zakończenie badania ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) stało się przedmiotem dyskusji o tym, czy zawsze dążenie do osiągnięcia jak najmniejszych wartości  $HbA_{1c}$

jest korzystne. W badaniu tym obserwowano większą śmiertelność wśród pacjentów leczonych intensywnie (docelowo  $HbA_{1c} < 6,0\%$ ) niż wśród pacjentów leczonych standardowo (docelowo  $HbA_{1c}$  7,0-7,9%).<sup>62</sup> Analiza *post hoc* danych zgromadzonych w badaniu ACCORD, przeprowadzona w celu wyjaśnienia tego zjawiska, wykazała, że silnym czynnikiem pozwalającym przewidzieć zgon była większa średnia wartość  $HbA_{1c}$  w trakcie leczenia.<sup>63</sup> W grupie intensywnego leczenia ryzyko zgonu zwiększało się niemal liniowo wraz ze średnią wartością  $HbA_{1c}$  w zakresie od 6,0% do 9,0%. Przekroczenie ryzyka w porównaniu z obserwowanym w grupie leczenia standardowego stwierdzono jedynie wśród pacjentów, u których średnia wartość  $HbA_{1c}$  podczas leczenia była większa niż 7,0% (docelowa wartość  $HbA_{1c}$  według ADA). Wśród pacjentów leczonych intensywnie częściej występowała ciężka hipoglikemia,<sup>64</sup> ale w obu grupach jej pojawienie się zwiększało ryzyko zgonu.<sup>65</sup> Wydaje się jednak, że nie tłumaczy ona większej śmiertelności wśród chorych leczonych intensywnie.<sup>65</sup> Retrospektywna analiza danych pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 wykazała wprawdzie zależność w kształcie litery U między wartością  $HbA_{1c}$  a śmiertelnością,<sup>66</sup> ale w badaniach prospektywnych nie potwierdzono jej występowania.

Docelowe wartości  $HbA_{1c}$  zaproponowane przez ADA, NKF i ACCE są zaleceniami ogólnymi, natomiast w praktyce klinicznej należy określić taką wartość dla każdego z chorych.<sup>25,26,61,67</sup> Trzeba zachować równowagę między zmniejszaniem wartości  $HbA_{1c}$  i przewidywanymi długotrwałymi korzyściami a swoistymi zagadnieniami związanymi z bezpieczeństwem, takimi jak czas trwania cukrzycy, wiek i spodziewane przeżycie pacjenta, schorzenia współistniejące, powikłania makro- lub mikroangiopatyczne (w tym cukrzycowa choroba nerek) oraz świadomość hipoglikemii u pacjenta.

### Leki przeciwcukrzycowe

Z badań klinicznych wynika, że ścisła kontrola glikemii odgrywa większą rolę w zmniejszeniu ryzyka powikłań mikroangiopatycznych niż zastosowanie swoistego leku przeciwcukrzycowego.<sup>55</sup> Indywidualne dostosowanie schematu leczenia do pacjenta maksymalizuje prawdopodobieństwo osiągnięcia i utrzymania kontroli glikemii, zmniejsza też zagrożenie wystąpieniem działań niepożądanych. Wybierając leczenie przeciwcukrzycowe, należy uwzględnić działania niepożądane, ryzyko wystąpienia hipoglikemii, tolerancję, łatwość podawania, możliwość długotrwałego stosowania się do zaleceń, koszt, wpływ leku na schorzenia współistniejące lub czynniki ryzyka (np. masę ciała, ciśnienie tętnicze i gospodarkę lipidową), a także inne uwarunkowania swoiste dla pacjenta.

Współistnienie choroby nerek sprawia, że postępowanie z chorymi na cukrzycę typu 2 staje się bardziej złożone. Przed rozpoczęciem leczenia przeciwcukrzycowego należy ocenić czynność nerek, ponieważ stadium zaawansowania PChN wpływa na wybór leku.<sup>68</sup> Poza samym obniżeniem glikemii konieczne jest również uwzględnienie innych czynników potencjalnie wpływa-

jących korzystnie lub szkodliwie na nerki. Chorzy z upośledzoną czynnością nerek (PChN w 3.-5. stadium zaawansowania) są szczególnie podatni na hipoglikemię.<sup>3,69</sup> Występujące u pacjentów z PChN zaburzenia klirensu insuliny (wydalanej przez nerki) i ograniczenie rozkładu insuliny w tkankach obwodowych sprzyjają hipoglikemii.<sup>69,70</sup> Ryzyko hipoglikemii jest też zwiększone u chorych z upośledzoną czynnością nerek, zwłaszcza z wartością GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> przyjmujących doustne leki przeciwcukrzycowe, wydane głównie przez nerki.<sup>3,69</sup> Dodatkowo w przebiegu PChN dochodzi do upośledzenia glukoneogenezy w nerkach z powodu zmniejszenia ich masy tkankowej.<sup>3</sup> U pacjentów z PChN należy więc starannie monitorować stężenia glukozy i, jeśli to konieczne, zmniejszać dawki leków przeciwcukrzycowych, by zapobiec wystąpieniu hipoglikemii.

**Metformina.** Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną postacią PChN mogą stosować metforminę. Przeciwwskazaniem jest stężenie kreatyniny  $\geq 1,5$  mg/dl u mężczyzn i  $\geq 1,4$  mg/dl u kobiet, z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej.<sup>3,71,72</sup>

Ostatnio opisano jednak badanie, w którym metforminę stosowano u pacjentów z wartością eGFR wynoszącą zaledwie 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i nie obserwowano przy tym żadnych problemów.<sup>73</sup> Stosowanie metforminy jest zatem uzasadnione u młodej osoby ze stężeniem kreatyniny w surowicy 1,5 mg/dl, natomiast u pacjentów w podeszłym wieku i stężeniem kreatyniny 1,3 mg/dl wartość eGFR może być mniejsza niż 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i w związku z tym klirens metforminy jest też istotnie zmniejszony. Wskazaniem postępowaniem jest więc ocena eGFR i niestosowanie metforminy u pacjentów z eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Monoterapia metforminą nie wywołuje hipoglikemii.

**Pochodne sulfonylomocznika.** W miarę pogarszania się czynności nerki zmniejsza się klirens pochodnych sulfonylomocznika i ich aktywnych metabolitów, zwiększa się zatem ryzyko wystąpienia hipoglikemii.<sup>3</sup> U wszystkich chorych z jakimikolwiek zaburzeniami czynności nerek trzeba więc zachować ostrożność podczas podawania pierwszej dawki, stopniowego zwiększania dawek i stosowania leczenia podtrzymującego. U pacjentów z PChN w 3.-5. stadium zaawansowania powinno się unikać stosowania pochodnych sulfonylomocznika pierwszej generacji (acetoheksamidu, tolazamidu i tolbutamidu). Gdy GFR wynosi 50-70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, należy zmniejszyć dawkę chloropropamidu, natomiast wartości < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> są przeciwwskazaniem do jego stosowania.<sup>3</sup> U pacjentów z PChN w 3.-5. stadium zaawansowania zalecaną pochodną sulfonylomocznika drugiej generacji jest glipizyd, ale można też podawać glimepiryd, rozpoczynając od małej dawki.<sup>3</sup> Glibenklamid jest stopniowo wydalany przez nerki, dlatego nie należy go stosować u pacjentów z PChN w 3.-5. stadium zaawansowania, by uniknąć wystąpienia hipoglikemii.<sup>3</sup>

**Pochodne meglitynidu (glinidy).** Zarówno nateglinid, jak i repaglinid mogą być stosowane u chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącą PChN. W przypadku nateglinidu dostosowa-

nie dawki leku nie jest konieczne, niezależnie od stopnia upośledzenia czynności nerek,<sup>74</sup> natomiast w przypadku repaglinidu nie ma potrzeby dostosowywania dawek u chorych z niewielkim lub umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek,<sup>75</sup> a u chorych z poważnymi zaburzeniami czynności nerek należy rozpoznać leczenie od zmniejszonych dawek.<sup>75</sup>

**Inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy.** Akarbozę i miglitol można stosować u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną PChN, nie zaleca się ich natomiast u chorych z ciężkim upośledzeniem czynności nerek (stężenie kreatyniny < 2 mg/dl).<sup>3,76,77</sup>

**Tiazolidynediony.** U pacjentów z upośledzoną czynnością nerek dawkowanie pioglitazonu ani rozyglitazonu nie wymaga dostosowania.<sup>78,79</sup> Wykazano, że leki te znacząco zmniejszają wydalanie albumin i białka z moczem u chorych na cukrzycę.<sup>80</sup> Trwają badania oceniające, czy przekłada się to na osiągnięcie lepszych wyników leczenia cukrzycowej choroby nerek.

**Glukagonopodobny peptyd typu 1.** Eksenatyd nie wymaga dostosowywania dawki u chorych z łagodnym upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny [Cl<sub>kr</sub>] 50-80 ml/min).<sup>81</sup> U chorych z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (Cl<sub>kr</sub> 30-50 ml/min) należy zachować ostrożność, rozpoczynając leczenie lub zwiększając dawkę leku. Nie zaleca się stosowania u chorych z poważnym uszkodzeniem nerek (Cl<sub>kr</sub> < 30 ml/min) lub schyłkową niewydolnością nerek. Doświadczenie w stosowaniu liraglutynu u chorych z upośledzoną czynnością nerek jest jak dotąd niewielkie; należy go podawać ostrożnie w tej populacji, nie jest jednak konieczne dostosowywanie dawkowania.<sup>82</sup>

**Inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4).** Zmniejszenie dawki sytagliptyny nie jest konieczne u chorych z łagodnym upośledzeniem czynności nerek (Cl<sub>kr</sub>  $\geq 50$  ml/min). Zaleca się je natomiast u chorych z umiarkowanym (Cl<sub>kr</sub> od  $\geq 30$  do < 50 ml/min) lub ciężkim (Cl<sub>kr</sub> < 30 ml/min) upośledzeniem czynności nerek albo ze schyłkową niewydolnością nerek.<sup>3,83</sup> U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim upośledzeniem czynności nerek (z Cl<sub>kr</sub>  $\leq 50$  ml/min) powinno się również zmniejszyć dawkę saksagliptyny.<sup>84</sup> Chorzy z łagodnym zaburzeniem czynności nerek nie wymagają zmniejszenia dawkowania wildagliptyny (zarejestrowanej w Europie, niezarejestrowanej w Stanach Zjednoczonych), jej stosowania nie zaleca się jednak u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim uszkodzeniem nerek ani u chorych hemodializowanych ze schyłkową niewydolnością nerek. Trwają badania kliniczne mające na celu ocenę innych inhibitorów DPP-4: linagliptyny, alogliptyny i dutogliptyny. Wydaje się, że nowym lekiem przeciwcukrzycowym odpowiednim dla chorych z zaburzeniami czynności nerek może być linagliptyna, która tylko w niewielkim stopniu jest wydalana przez nerki.<sup>85</sup>

**Insulina.** Dawek insuliny nie ustala się na podstawie stanu czynności nerek, lecz dobiera w taki sposób, aby uzyskać kontrolę glikemii, nie doprowadzając przy tym do hipoglikemii.<sup>3</sup> Niezależnie od tego, który lek zmniejszający glikemię wybrano, należy regularnie śledzić poziom HbA<sub>1c</sub> i czynność nerek, po czym dostosowywać leczenie przeciwcukrzycowe. Z uwagi na po-

stępujący przebieg cukrzycy typu 2<sup>86</sup> u większości chorych zapewnienie długotrwałej kontroli glikemii wymaga zastosowania leczenia skojarzonego. U pacjentów z PChN trzeba starannie dobrać leki wchodzące w skład takiego schematu.

### Nefroprotekcja przez kontrolę wartości ciśnienia tętniczego

Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca często współistnieją – u większości chorych na cukrzycę występuje również nadciśnienie.<sup>3,26,53</sup> Wysokie wartości ciśnienia tętniczego są głównym czynnikiem odpowiedzialnym za uszkodzenie nerek, a leczenie nadciśnienia tętniczego jest prawdopodobnie najważniejszym elementem terapii pacjentów z PChN. W wielu dużych badaniach klinicznych z randomizacją udowodniono bezspornie, że utrzymywanie prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego opóźnia rozwój i progresję cukrzycowej choroby nerek.<sup>87-91</sup> Wcześniej przeprowadzone badania, np. UKPDS 38, dostarczyły pewnych dowodów przemawiających za tym, że intensywne działania zmierzające do opanowania ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze korzystnie wpływają na czynność nerek.<sup>87</sup> Pacjentów (n=1148) przydzielono losowo do jednej z dwóch grup z różnym poziomem kontroli ciśnienia tętniczego; średnie wartości ciśnienia tętniczego obserwowane w ciągu 9 lat wynosiły 144/82 lub 154/87 mmHg (p<0,0001). W grupie o niższych docelowych wartościach ciśnienia tętniczego nie stwierdzono dodatkowych korzyści w odniesieniu do ryzyka wystąpienia białkomoczu, niewydolności nerek prowadzącej do zgonu lub nie, a także podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy. Warto zwrócić uwagę, że osiągnięte w tym badaniu wartości ciśnienia tętniczego były wyraźnie większe od zalecanych obecnie wartości docelowych, tj. 130/80 mmHg. Nadal uważa się, że utrzymywanie wartości ciśnienia tętniczego <140/90 mmHg zmniejsza ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia.<sup>92</sup>

### Docelowe wartości ciśnienia tętniczego

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi docelowe wartości ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2 (i na cukrzycę typu 1) wynoszą 130/80 mmHg, niezależnie od współistnienia PChN (tab. 4).<sup>3,25,26,53</sup> Takie wartości przyjęto na podstawie wyników badań klinicznych z randomizacją, w tym badań UKPDS<sup>87,88</sup> i Hypertension Optimal Treatment.<sup>93</sup> Wykazano w nich korzystny wpływ obniżenia wartości ciśnienia tętniczego na występowanie powikłań mikro- i makroangiopatycznych u chorych na cukrzycę. Ponadto we wczesnych badaniach wydalanie niewielkich ilości albumin z moczem (mikroalbuminurię) uznawano za objaw choroby nerek, a zmniejszanie wartości ciśnienia tętniczego ograniczało albuminurię.<sup>89-91,94</sup> Obecnie wiadomo, że mikroalbuminuria nie świadczy o chorobie nerek, lecz o zmianach zapalnych w naczyniach i ryzyku sercowo-naczyniowym.<sup>8,95,96</sup>

Ostatnie badania kliniczne wskazują na występowanie zależności w kształcie litery J między ciśnieniem tętniczym a powikłaniami ze strony układu krążenia.<sup>97-99</sup> Wśród chorych na cukrzycę,

uczestniczących w badaniu International Verapamil SR-Trandolapril,<sup>97</sup> ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego (za który uznano zgon z jakiegokolwiek przyczyny, niezakończony zgonem: zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu) było większe w podgrupie pacjentów z wartościami rozkurczowego ciśnienia tętniczego <70 mmHg. Podczas badania ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) w podgrupie, w której oceniano wpływ intensywnej i standardowej kontroli ciśnienia tętniczego, nie zaobserwowano korzyści z obniżenia skurczowego ciśnienia tętniczego <120 mmHg w odniesieniu do występowania złożonego głównego punktu końcowego (zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu niezakończony zgonem albo zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych).<sup>98</sup> Intensywnemu leczeniu nadciśnienia tętniczego u uczestników badania ACCORD towarzyszyła ponadto zwiększona częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych.<sup>98</sup> Dane z badań prospektywnych nie potwierdzają zatem słuszności obniżania ciśnienia tętniczego <130/80 mmHg. Wyjątkiem są pacjenci z nasilonym białkomoczem w przebiegu choroby nerek – z eGFR <50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i białkomoczem >500 mg/24 h. Wyniki długotrwałej obserwacji uczestników dwóch badań prospektywnych potwierdzają, że w tej grupie chorych utrzymywanie wartości ciśnienia tętniczego <130/80 mmHg zwalnia progresję upośledzenia czynności nerek.<sup>100,101</sup>

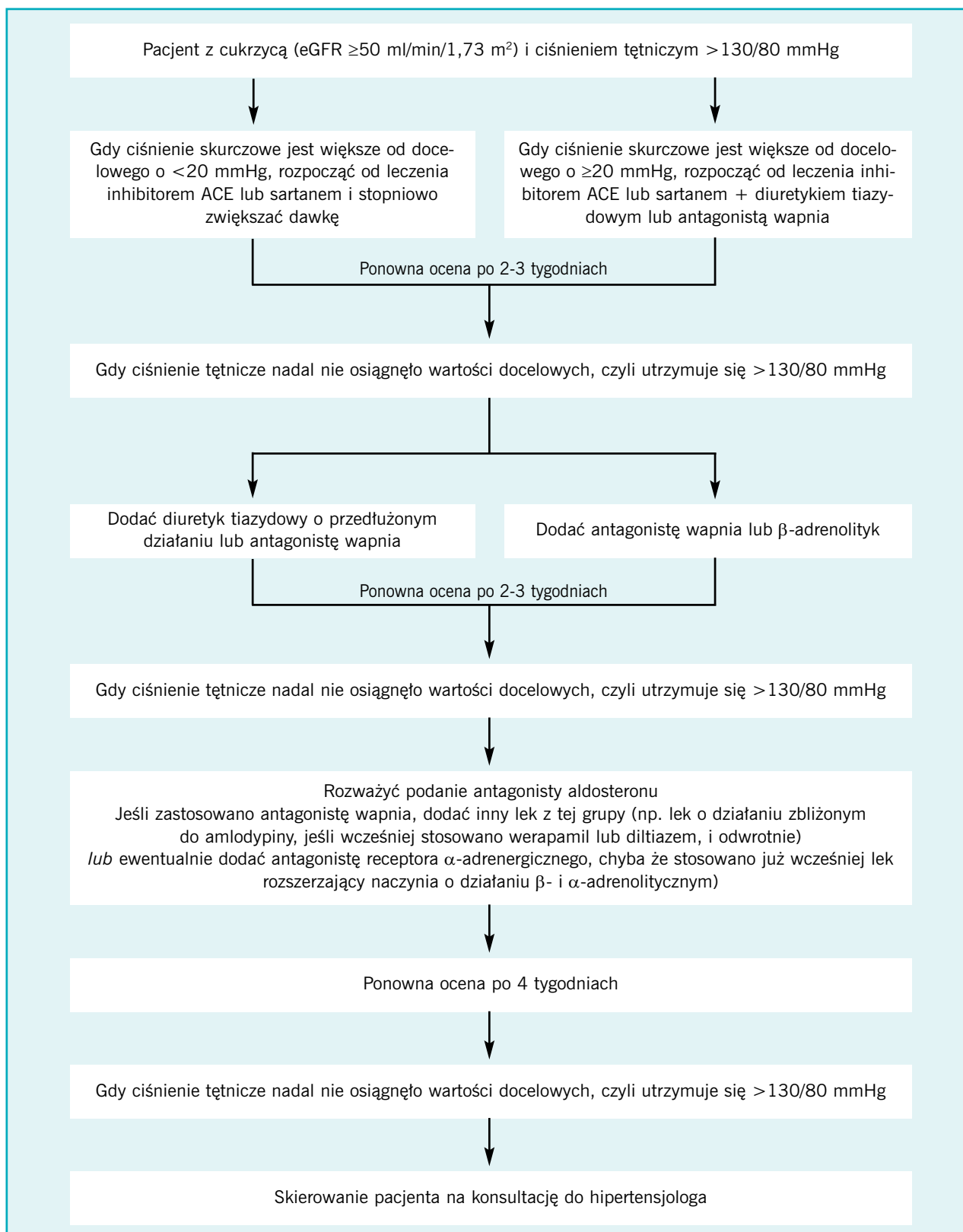
Istnieje obawa, że obniżanie rozkurczowego ciśnienia tętniczego może upośledzać przepływ krwi w mięśniu sercowym.<sup>102</sup> W związku z tym w przyszłych wytycznych opartych na dowodach naukowych nie będzie prawdopodobnie zalecane obniżanie ciśnienia tętniczego u osób z białkomoczem w przebiegu choroby nerek.

### Wybór leków hipotensyjnych

Obniżanie ciśnienia tętniczego do wartości docelowych u chorych na cukrzycę typu 2 wymaga zwykle, poza zmianą stylu życia, stosowania co najmniej dwóch leków hipotensyjnych w maksymalnych dawkach. Na rycinie przedstawiono algorytm zaproponowany przez American Society of Hypertension, określający zasady obniżania ciśnienia tętniczego u pacjentów z cukrzycą, z wartościami eGFR ≥50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>54,103</sup>

Zgodnie z wytycznymi u chorych na cukrzycę i nadciśnienie tętnicze jako leczenie I rzutu należy stosować leki działające na układ renina-angiotensyna-aldosteron (tj. inhibitory ACE lub sartany) niezależnie od współistnienia PChN.<sup>3,26</sup> Wyniki dużych badań klinicznych z udziałem pacjentów z białkomoczem spowodowanym zaawansowanym upośledzeniem czynności nerek wykazały, że zahamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron spowalnia pogarszanie się czynności nerek niezależnie od obniżenia ciśnienia tętniczego.<sup>104-106</sup> Kunz i wsp.<sup>107</sup> przeprowadzili analizę, która potwierdziła, że skojarzone leczenie inhibitorem ACE i sartanem skuteczniej zmniejsza białkomocz niż leczenie każdym z tych leków osobno, zarówno u pacjentów z cukrzycą, jak i bez niej. Korzystniejsze działanie tych leków w porównaniu z innymi lekami hipotensyjnymi umożliwiającymi





□ Rycina. Sugerowane postępowanie zmierzające do osiągnięcia docelowego ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę. Pacjenci z eGFR  $\geq 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zwykle dobrze reagują na leczenie diuretykami tiazydowymi. Sugeruje się stosowanie chlortalidonu – diuretyku tiazydopodobnego, ponieważ wykorzystywano go w badaniach klinicznych, na których podstawie sformułowano dane dotyczące leczenia chorób układu krążenia. Rozszerzające naczynia leki  $\beta$ -adrenolityczne są lepiej tolerowane i w mniejszym stopniu wpływają na metabolizm w porównaniu ze starszymi lekami z tej grupy, np. atenololem. Dane z: „J Am Soc Hypertens”,<sup>54</sup> uzyskane za zgodą Elsevier.

mi jedynie obniżenie ciśnienia tętniczego do wartości docelowych udowodniono jednak tylko w przypadku zaawansowanej nefropatii i białkomoczu oraz w przypadku niewydolności serca, nie obserwowano go natomiast przy wczesnej nefropatii.<sup>108,109</sup> American Diabetes Association zaleca też stosowanie inhibitora ACE lub sartanu u chorych na cukrzycę z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, ale ze współistnieniem schyłkowej cukrzycowej choroby nerek.<sup>26</sup> Trzeba jednak dodać, że stosowanie inhibitora układu renina-angiotensyna u pacjentów z niewielką albuminurią i prawidłowym ciśnieniem tętniczym nie znajduje uzasadnienia, ponieważ w przeprowadzonym niedawno badaniu z podwójnie ślełą próbą, z grupą kontrolną przyjmującą placebo, nie stwierdzono korzystnego wpływu takiego postępowania na hamowanie postępu nefropatii.<sup>110</sup>

Rozpoczęcie terapii od leczenia skojarzonego zaleca się u pacjentów z ciśnieniem tętniczym przekraczającym wartości docelowe o ponad 20/10 mmHg (czyli w przypadku chorych na cukrzycę z ciśnieniem tętniczym >150/90 mmHg).<sup>53,54,111</sup> Schemat skojarzonego leczenia powinien zawierać inhibitor ACE lub sartan i drugi lek, np. diuretyk tiazydowy, antagonistę wapnia lub  $\beta$ -adrenolityk.<sup>26</sup> Skojarzenie leków może być stałe lub zmienne. U pacjentów z cięższym upośledzeniem czynności nerek (eGFR <50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) lepiej wybrać moczopędne leki pętłowe niż tiazydowe.<sup>54</sup>

Jeśli za pomocą dwóch leków nie udaje się osiągnąć lub utrzymać odpowiedniego ciśnienia tętniczego, do schematu można dołączyć lek hipotensyjny z innej grupy. Na podstawie badania ONTARGET (Ongoing Telmisartan and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial)<sup>112,113</sup> nie zaleca się kojarzenia inhibitora ACE z sartanem. W badaniu tym uczestniczyli pacjenci obciążeni zwiększonym ryzykiem powikłań naczyniowych, wśród których 38% chorowało na cukrzycę. Skojarzone leczenie telmisartanem i ramiprylem spowalniało progresję albuminurii w porównaniu z terapią samym ramiprylem,<sup>113</sup> wiązało się jednak z większym ryzykiem występowania hiperkaliemii, omdleń i zaburzeń czynności nerek.<sup>112</sup> Ostateczne wyjaśnienie tego zagadnienia powinny przynieść wyniki prowadzonego obecnie badania VA NEPHRON-D.<sup>114</sup>

### Ogólne uwarunkowania

Wytyczne leczenia nadciśnienia tętniczego mają charakter ogólnych stwierdzeń i nie powinny zastępować starannej oceny klinicznej. Leki hipotensyjne należy dobierać indywidualnie dla każdego pacjenta, uwzględniając w razie potrzeby współistnienie innych schorzeń. Należy regularnie monitorować ciśnienie tętnicze i dostosowywać leczenie do jego wartości, stopniowo zwiększając dawki lub dołączając inne leki, by zachować kontrolę nad ciśnieniem. W trakcie stosowania inhibitorów ACE, sartanów lub leków moczopędnych należy śledzić stężenia kreatyniny i potasu, by dostrzec pojawienie się ostrej choroby nerek i hiperkaliemii.<sup>26</sup>

### Nefroprotekcja przez kontrolę gospodarki lipidowej

Kolejnym zaburzeniem często współistniejącym z cukrzycą typu 2 jest dyslipidemia, która w przebiegu cukrzycy charakteryzuje się zwiększonym stężeniem triglicerydów, obniżonym stężeniem cholesterolu HDL oraz wzrostem stężenia cholesterolu LDL wysoce sprzyjającym rozwojowi miażdżycy (tab. 4).<sup>3,25</sup> W badaniach przeprowadzonych na modelach zwierzęcych wykazano, że zaburzenia gospodarki lipidowej mogą przyczyniać się do zapoczątkowania i progresji PChN niezależnie od jej pierwotnej przyczyny. Odbywa się to drogą różnych mechanizmów patofizjologicznych.<sup>115,116</sup> Wyniki kilku badań klinicznych również sugerują współdziałanie dyslipidemii w progresji PChN. Na uszkodzenie czynności nerek wpływają zwłaszcza: wysokie stężenie triglicerydów i niskie stężenie cholesterolu HDL (są to charakterystyczne cechy dyslipidemii cukrzycowej).<sup>117-120</sup> Przedstawione ostatnio wyniki badania SHARP (Study of Heart and Renal Protection)<sup>121</sup> wskazują, że zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL zwalnia progresję nefropatii i zmniejsza częstość występowania zdarzeń ze strony układu krążenia.

U chorych na cukrzycę głównym celem skutecznego leczenia zaburzeń gospodarki lipidowej jest zmniejszenie bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego. Wykazano, że intensywne zmniejszanie stężenia cholesterolu LDL za pomocą statyn stabilizuje czynność nerek u pacjentów z chorobami układu krążenia,<sup>122-125</sup> a także zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe u osób z chorobą wieńcową i PChN.<sup>126</sup> Pojawiają się dowody, że u chorych na cukrzycę typu 2 leczenie statynami znacząco poprawia wartość eGFR i opóźnia jej zmniejszanie się.<sup>127,128</sup> U chorych na cukrzycę ze współistniejącym zaawansowanym upośledzeniem czynności nerek efekt działania statyn w postaci redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego może być jednak znacznie mniejszy, dlatego leki te powinny się stosować, zanim funkcja nerek znacząco się pogorszy.<sup>128</sup>

### Docelowe parametry gospodarki lipidowej

W wytycznych AACE i ADA jako docelowe stężenia lipidów przyjęto wartości określone przez National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III.<sup>23,25,26</sup>

**Cholesterol LDL.** Głównym celem leczenia zaburzeń gospodarki lipidowej jest obniżenie stężenia cholesterolu LDL <100 mg/dl (<2,6 mmol/l). U pacjentów obciążonych bardzo dużym ryzykiem, np. z uwagi na występowanie cukrzycy i jawnej choroby układu krążenia, zaleca się docelowe stężenia cholesterolu LDL <70 mg/dl (<1,8 mmol/l). Jeśli pomimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny nie udaje się osiągnąć takich wartości, alternatywą jest zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL o 30-40% w stosunku do wartości wyjściowych.

**Cholesterol HDL.** Nie ustalono wprawdzie docelowych stężeń cholesterolu HDL, uważa się jednak, że należy dążyć do osiągnięcia stężeń wynoszących >40 mg/dl (1,0 mmol/l) u mężczyzn i >50 mg/dl (1,3 mmol/l) u kobiet.

**Triglicerydy.** Nie określono odgórnie docelowych stężeń triglicerydów. Przyjmuje się, że optymalne jest stężenie <150 mg/dl

(1,7 mmol/l). Jeśli stężenie triglicerydów wynosi  $\geq 200$  mg/dl (2,2 mmol/l), drugorzędowym celem terapeutycznym powinno być stężenie cholesterolu nie-HDL – ma ono docelowo przewyższać stężenie cholesterolu LDL nie więcej niż o 30 mg/dl.

### Wybór terapii hipolipemizującej

**Leczenie I rzutu.** Jeśli zmiana stylu życia nie wystarcza, by osiągnąć docelowe stężenia lipidów, leczeniem z wyboru u pacjentów z PChN w 1.-4. stadium zaawansowania są statyny.<sup>3,25,26</sup> U chorych na cukrzycę obciążonych bardzo dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych leczenie statynami należy rozpocząć wraz z wprowadzeniem zmian stylu życia niezależnie od wyjściowych stężeń lipidów. Dotyczy to pacjentów z udokumentowaną chorobą układu krążenia, a także pacjentów  $>40$ . r.ż., u których występuje co najmniej jeden czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego. U pacjentów poddawanych hemodializom nie należy stosować statyn, z wyjątkiem sytuacji gdy istnieje swoiste wskazania sercowo-naczyniowe do takiego postępowania.<sup>3</sup> U chorych, którzy nie tolerują statyn, alternatywnym lekiem I rzutu jest ezetymib.<sup>25</sup> Fibraty powinny być główną metodą leczenia pacjentów, u których stężenia triglicerydów przekraczają 400 mg/dl.<sup>25</sup>

**Leczenie dodatkowe.** Jeśli nie udaje się osiągnąć docelowych stężeń lipidów mimo zastosowania statyn w największych tolerowanych dawkach, należy rozważyć dołączenie innych leków hipolipemizujących. W przypadku obniżania stężenia cholesterolu LDL można zastosować ezetymib, kwas nikotynowy (zwłaszcza u pacjentów z obniżonymi stężeniami cholesterolu HDL), fibraty lub żywice jonowymiennne (np. kolesewelam).<sup>25,26</sup> Stosując statynę i fibrat w skojarzeniu, należy zachować ostrożność z uwagi na zwiększone ryzyko rhabdmiolizy. Ryzyko to wydaje się największe u chorych z upośledzeniem czynności nerek i mniejsze w przypadku fenofibratu niż gemfibrozylu.<sup>25,26</sup>

Chorzy wymagają starannego monitorowania profilu lipidów i takiego dostosowania schematów terapeutycznych, by utrzymać kontrolę nad stężeniem lipidów i zmniejszyć ryzyko powikłań ze strony układu krążenia, a jeśli to możliwe, również ze strony nerek.

### Inne działania terapeutyczne

U chorych na cukrzycę typu 2 należy również rozważyć inne metody postępowania terapeutycznego, choć nie wyjaśniono dotąd ich wpływu na postęp cukrzycowej choroby nerek.

### Zapobieganie niedokrwistości

W pogłębiającej się cukrzycowej chorobie nerek może dojść do niedoboru erytropoetyny, a w konsekwencji – do niedokrwistości. Pacjenci wymagają wykonywania regularnych badań przesiewowych w kierunku niedokrwistości i uzupełnienia erytropoetyny, gdy stężenie hemoglobiny zmniejszy się do 11 g/dl (tab. 4).<sup>25</sup> Badanie z randomizacją wykazało, że wcześnie rozpoczęcie podawania erytropoetyny pacjentom niechorującym na cukrzycę,

w stadium przeddializacyjnym, z nieznaczną niedokrwistością, spowalnia postęp choroby nerek i opóźnia konieczność włączenia leczenia nerkozastępczego.<sup>129</sup> Nie wiadomo jednak, czy takie postępowanie spowalnia postęp cukrzycowej choroby nerek.

### Leczenie przeciwzakrzepowe

Z przeglądu badań klinicznych wynika, że stosowanie kwasu acetylosalicylowego może nieznacznie zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę, choć uzyskane dowody nie przemawiają za tym jednoznacznie.<sup>130</sup> Aktualne wytyczne leczenia chorych na cukrzycę, opracowane przez ADA<sup>26</sup> i zatwierdzone przez American Heart Association i American College of Cardiology,<sup>130</sup> zalecają podawanie kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach (75-162 mg/24 h). Postępowanie to ma na celu zapobieganie powikłaniom sercowo-naczyniowym u chorych obciążonych takim ryzykiem (w przy-

### Kluczowe zagadnienia artykułu

- Wczesne rozpoznanie cukrzycowej choroby nerek będącej w początkowym stadium umożliwia podjęcie działań zapobiegających wystąpieniu powikłań lub opóźniających je i pozwala uzyskać lepsze wyniki leczenia.
- Cukrzycowa choroba nerek cechuje się albuminurią ( $\geq 300$  mg/24 h) oraz zmniejszeniem wartości wskaźnika przesączania kłębuszkowego (GFR) i często występuje już w chwili ustalenia rozpoznania cukrzycy.
- Przewlekła choroba nerek w trzecim lub wyższym stadium (eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych.
- Konieczne jest podjęcie intensywnej i skojarzonej terapii, by jednocześnie uzyskać kontrolę nad wszystkimi czynnikami ryzyka. Strategia powinna polegać na wprowadzeniu zmian w stylu życia (zaprzestaniu palenia tytoniu, zmniejszeniu masy ciała, zwiększeniu aktywności fizycznej oraz zmianie sposobu odżywiania) w połączeniu z leczeniem mającym na celu uzyskanie docelowych wartości glikemii, ciśnienia tętniczego i gospodarki lipidowej, ustalonych na podstawie dowodów naukowych.
- Stosowanie dwóch różnych leków w małych dawkach w celu normalizacji gospodarki lipidowej u pacjentów z zaawansowaną chorobą nerek zmniejsza śmiertelność z powodu zdarzeń ze strony układu krążenia.
- Zwiększenie o 30% stężenia kreatyniny w surowicy utrzymujące się mimo leczenia inhibitorem ACE lub sartanem można tolerować, ponieważ gdy ciśnienie tętnicze pozostaje pod kontrolą, wolniej pogarsza się czynność nerek.
- Rozpoznanie mikroalbuminurii lub albuminurii niewielkiego stopnia (30-299 mg/24 h) NIE świadczy o cukrzycowej chorobie nerek, ale wiąże się z upośledzeniem czynności śródbłonna i zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

padku gdy ryzyko wystąpienia powikłań w ciągu 10 lat przekracza 10%), a także u pacjentów z cukrzycą i współistniejącą chorobą układu krążenia (tab. 4). Profilaktyczne stosowanie kwasu acetylosalicylowego u innych pacjentów powinno zależeć od wyniku oceny klinicznej, uwzględniającej stopień ryzyka sercowo-naczyniowego. Trzeba też wziąć pod uwagę wszelkie przeciwwskazania do leczenia kwasem acetylosalicylowym oraz prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia. W przypadku nietolerancji kwasu acetylosalicylowego alternatywą jest kłopidogrel. Natomiast u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym zaleca się stosowanie przez rok dwóch leków antyagregacyjnych – kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu.

## Podsumowanie

Cukrzycowa choroba nerek jest częstym powikłaniem cukrzycy typu 2. Wyniki badań ankietowych wskazują, że PChN rozpoczyna się zwykle przed wystąpieniem cukrzycy w następstwie działania nadciśnienia tętniczego i innych czynników. Jest obecna u jednej trzeciej dorosłych pacjentów w momencie ustalenia rozpoznania cukrzycy. Badania przesiewowe w kierunku PChN należy wykonywać co roku od chwili rozpoznania cukrzycy (oznaczenie wydalanania albumin z moczem i obliczenie eGFR). Staranne prowadzenie badań przesiewowych ułatwia wczesne wykrycie upośledzenia czynności nerek, co zwiększa skuteczność działań podejmowanych w celu zapobiegania progresji choroby lub spowolnienia jej.

Optymalne leczenie pacjenta z cukrzycową chorobą nerek wymaga działań skojarzonych, obejmujących zmiany stylu życia oraz kontrolę glikemii, ciśnienia tętniczego i stężenia choleste-

rolu. Lekarz powinien dążyć do uzyskania docelowych parametrów wszystkich czynników ryzyka jednocześnie, starannie dobierając leki przeciwcukrzycowe, hipotensyjne i hipolipemizujące. Musi przy tym uwzględnić stopień uszkodzenia czynności nerek, cechy pacjenta oraz choroby współistniejące.

Ze względu na postępujący charakter cukrzycy konieczne jest ciągłe monitorowanie stanu pacjenta oraz korygowanie schematu leczenia w celu utrzymania kontroli nad czynnikami ryzyka. Takie złożone postępowanie opiera się na coraz lepszym rozumieniu złożonych interakcji między czynnikami ryzyka a pojawieniem się powikłań cukrzycy, zwłaszcza chorób układu krążenia i cukrzycowej choroby nerek. Rozczarowuje zatem to, że u znacznego odsetka chorych na cukrzycę typu 2 nie udaje się osiągnąć docelowych wartości glikemii, ciśnienia tętniczego ani cholesterolu LDL, a częstość występowania otyłości wzrasta.

W napisaniu i zredagowaniu tego artykułu pomogła Elaine Griffin, MA, DPhil, z Envision Scientific Solutions. Artykuł powstał na zlecenie Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.

Praca wspierana finansowo przez Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Dr Bakris jest konsultantem firm: Abbott, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Forest Laboratories, GlaxoSmithKline, Merck, Novartis i Walgreens (komisja ds. wykazu leków). Otrzymał grant lub finansowe wsparcie działalności badawczej od National Institutes of Health (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases/National Heart, Lung, and Blood Institute), GlaxoSmithKline i Forest Laboratories.

Adres do korespondencji: George L. Bakris, MD, University of Chicago Pritzker School of Medicine, 5841 S Maryland Ave, Chicago, IL 60637, USA. E-mail: gbakris@medicine.bsd.uchicago.edu

© Translated and reproduced with permission from Mayo Clinic Proceedings.

## Piśmiennictwo:

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Diabetes Fact Sheet, 2007. [www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs\\_2007.pdf](http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2007.pdf). Accessed January 28, 2011.
- Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, et al. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(suppl 1):S79-S83.
- National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49(2)(suppl 2):S12-S154.
- US Renal Data System (USRDS). Annual data report: 2009. Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2009. [http://www.usrds.org/adr\\_2009.htm](http://www.usrds.org/adr_2009.htm). Accessed January 28, 2011.
- Koro CE, Lee BH, Bowlin SJ. Antidiabetic medication use and prevalence of chronic kidney disease among patients with type 2 diabetes mellitus in the United States. *Clin Ther* 2009;31(11):2608-2617.
- Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(4):673-682.
- Laliberté F, Bookhart BK, Vekeman F, et al. Direct all-cause health care costs associated with chronic kidney disease in patients with diabetes and hypertension: a managed care perspective. *J Manag Care Pharm* 2009;15(4):312-322.
- Dronavalli S, Duka I, Bakris GL. The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4(8):444-452.
- Kramer CK, Leitao CB, Pinto LC, Silveiro SP, Gross JL, Canani LH. Clinical and laboratory profile of patients with type 2 diabetes with low glomerular filtration rate and normoalbuminuria. *Diabetes Care* 2007; 30(8):1998-2000.
- Gambara V, Mecca G, Remuzzi G, Bertani T. Heterogeneous nature of renal lesions in type II diabetes. *J Am Soc Nephrol* 1993;3(8):1458-1466.
- Balakumar P, Arora MK, Reddy J, Anand-Srivastava MB. Pathophysiology of diabetic nephropathy: involvement of multifaceted signalling mechanism. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009;54(2):129-138.
- Weir MR. Microalbuminuria and cardiovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(3):581-590.
- Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286(4):421-426.
- Mann JF, Yi QL, Gerstein HC. Albuminuria as a predictor of cardiovascular and renal outcomes in people with known atherosclerotic cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl* 2004 Nov;(92):S59-S62.
- Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(8):1813-1821.
- So WY, Kong AP, Ma RC, et al. Glomerular filtration rate, cardiorenal end points, and all-cause mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2006;29(9):2046-2052.
- Ei Nahas M. Cardio-kidney-damage: a unifying concept. *Kidney Int* 2010;78(1):14-18.
- Stehouwer CD, Smulders YM. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: analysis of potential mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(8):2106-2111.
- Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage: the Stenohypothesis. *Diabetologia* 1989;32(4):219-226.
- Khosla N, Sarafidis PA, Bakris GL. Microalbuminuria. *Clin Lab Med* 2006;26(3):635-653.
- Nobel MIM, Drake-Holland AJ. Hyperglycaemia and the vascular glycoalkalix: the key to microalbuminuria and cardiovascular disease in diabetes mellitus? *Br J Diabetes Vasc Dis* 2010;10(2):66-70.
- Mizobuchi M, Ogata H, Koike F, Kinugasa E, Akizawa T. Vitamin D and vascular calcification in chronic kidney disease. *Bone* 2009;45(suppl 1):S26-S29.
- Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-2497.
- Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121(7):e46-e215.



25. AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2007;13(suppl 1):1-68.
26. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2010. *Diabetes Care* 2010;33(suppl 1):S11-S61.
27. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomized study. *Lancet* 1999;353(9153):617-622.
28. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348(5):383-393.
29. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(6):580-591.
30. Saran R, Hedegeman E, Plantinga L, et al. Establishing a national chronic kidney disease surveillance system for the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(1):152-161.
31. Schoolwerth AC, Engelgau MM, Hostetter TH, et al. Chronic kidney disease: a public health problem that needs a public health action plan. *Prev Chronic Dis* 2006;3(2):A57.
32. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(1):180-188.
33. Plantinga LC, Tuot DS, Powe NR. Awareness of chronic kidney disease among patients and providers. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17(3):225-236.
34. Radbill B, Murphy B, LeRoith D. Rationale and strategies for early detection and management of diabetic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 2008;83(12):1373-1381.
35. Bilous R. Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic nephropathy? *Diabet Med* 2008;25(suppl 2):25-29.
36. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003;289(24):3273-3277.
37. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(1):195-200.
38. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D; Modification of Diet in Renal Disease Study Group. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130(6):461-470.
39. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145(4):247-254.
40. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604-612.
41. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. *Am J Kidney Dis* 2010;56(3):486-495.
42. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report [published online ahead of print December 8, 2010]. *Kidney Int*. doi:10.1038/ki.2010.483.
43. Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL. Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 1999;22(11):1887-1898.
44. Phisitkul K, Hegazy K, Chuahirun T, et al. Continued smoking exacerbates but cessation ameliorates progression of early type 2 diabetic nephropathy. *Am J Med Sci* 2008;335(4):284-291.
45. Cignarelli M, Lamacchia O, Di Paolo S, Gesualdo L. Cigarette smoking and kidney dysfunction in diabetes mellitus. *J Nephrol* 2008;21(2):180-189.
46. Chuahirun T, Simoni J, Hudson C, et al. Cigarette smoking exacerbates and its cessation ameliorates renal injury in type 2 diabetes. *Am J Med Sci* 2004;327(2):57-67.
47. Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL. Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(suppl 1):S74-S75.
48. Eknoyan G. Obesity, diabetes, and chronic kidney disease. *Curr Diab Rep* 2007;7(6):449-453.
49. Ting SM, Nair H, Ching I, Taheri S, Dasgupta I. Overweight, obesity and chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2009;112(3):c121-c127.
50. Kramer H, Cao G, Dugas L, Luke A, Cooper R, Durazo-Arviso R. Increasing BMI and waist circumference and prevalence of obesity among adults with type 2 diabetes: the National Health and Nutrition Examination Surveys. *J Diabetes Complications* 2010;24(6):368-374.
51. Afshinnia F, Wilt TJ, Duval S, Esmaeili A, Ibrahim HN. Weight loss and proteinuria: systematic review of clinical trials and comparative cohorts. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(4):1173-1183.
52. Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, et al. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care* 2004;27(8):2067-2073.
53. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.
54. Bakris GL, Sowers JR; American Society of Hypertension Writing Group. Treatment of hypertension in patients with diabetes—an update. *J Am Soc Hypertens* 2010;4(2):62-67.
55. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352(9131):837-853.
56. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359(15):1577-1589.
57. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2560-2572.
58. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360(2):129-139.
59. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329(14):977-986.
60. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions 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(6):381-389.
61. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(1):193-203.
62. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2545-2559.
63. Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, et al. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2010;33(5):983-990.
64. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010;340:b5444.
65. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010;340(5):b4909.
66. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA<sub>1c</sub> in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010; 375(9713):481-489.
67. Cheung BMY, Ong KL, Cherny SS, Sham PC, Tso AW, Lam KS. Diabetes prevalence and therapeutic target achievement in the United States, 1999 to 2006. *Am J Med* 2009;122(5):443-453.
68. Kramer H, Molitch ME. Screening for kidney disease in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(7):1813-1816.
69. Moen MF, Zhan M, Hsu VD, et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(6):1121-1127.
70. Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial* 2004;17(5):365-370.
71. Glucophage (metformin hydrochloride) tablets [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb; January 2009. [http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_glucofage.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_glucofage.pdf). Accessed January 28, 2011.
72. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334(9):574-579.
73. Vasisht KP, Chen SC, Peng Y, Bakris GL. Limitations of metformin use in patients with kidney disease: are they warranted? *Diabetes Obes Metab* 2010;12(12):1079-1083.
74. Starlix (nateglinide) tablets [prescribing information]. Stein, Switzerland: Novartis Pharmaceuticals; July 2008. [www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/Starlix.pdf](http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/Starlix.pdf). Accessed January 28, 2011.
75. Prandin (repaglinide) tablets [package insert]. Princeton, NJ: Novo Nordisk Pharmaceuticals; May 2010. [www.prandin.com/docs/prandin\\_insert.pdf](http://www.prandin.com/docs/prandin_insert.pdf). Accessed January 28, 2011.
76. Precose (acarbose tablets) [package insert]. Wayne, NJ: Bayer Health-Care Pharmaceuticals; August 2008. [www.univgraph.com/Bayer/inserts/Precose.pdf](http://www.univgraph.com/Bayer/inserts/Precose.pdf). Accessed January 28, 2011.
77. Glyset (miglitol tablets) [prescribing information]. New York, NY: Pfizer; revised October 2010. [www.pfizer.com/files/products/uspi\\_glyset.pdf](http://www.pfizer.com/files/products/uspi_glyset.pdf). Accessed January 28, 2011.
78. Actos (pioglitazone hydrochloride) tablets [prescribing information]. Deerfield, IL: Takeda Pharmaceuticals America; August 2008. <http://general.takedapharma.com/content/file/pi.pdf?applicationcode=8a9c4571-a123-447791de-b9cfe7d07e3&filetypecode=actospi>. Accessed January 28, 2011.
79. Avandia (rosiglitazone maleate) tablets [prescribing information]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; October 2008. [http://us-gsk.com/products/assets/us\\_avandia.pdf](http://us-gsk.com/products/assets/us_avandia.pdf). Accessed January 28, 2011.
80. Sarafidis PA, Stafylas PC, Georgianos PI, Saratzis AN, Lasaridis AN. Effect of thiazolidinediones on albuminuria and proteinuria in diabetes: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2010;55(5):835-847.

81. Byetta (exenatide injection) [prescribing information]. San Diego, CA: Amylin Pharmaceuticals; October 2009. <http://pi.lilly.com/us/byetta-pi.pdf>. Accessed January 28, 2011.
82. Victoza (liraglutide [rDNA origin] injection), solution for subcutaneous use [prescribing information]. Princeton, NJ: Novo Nordisk Pharmaceuticals; January 2010. [www.victozapro.com/pdf/victoza\\_comboPI\\_5.24.pdf](http://www.victozapro.com/pdf/victoza_comboPI_5.24.pdf). Accessed January 28, 2011.
83. Januvia (sitagliptin) tablets [prescribing information]. Pavie, Italy: Merck Sharp & Dohme (a subsidiary of Merck & Co); February 2010. [http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/j/januvia/januvia\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/j/januvia/januvia_pi.pdf). Accessed January 28, 2011.
84. Onglyza (saxagliptin) tablets [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb; July 2009. [http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_onglyza.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_onglyza.pdf). Accessed January 28, 2011.
85. Heise T, Graefe-Mody EU, Huttner S, Ring A, Trommeshauser D, Dugi KA. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of multiple oral doses of linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in male type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab* 2009;11(8):786-794.
86. Wajchenberg BL.  $\beta$ -Cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev* 2007;28(2):187-218.
87. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317(7160):703-713.
88. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321(7258):412-419.
89. Maki DD, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL. Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med* 1995;155(10):1073-1080.
90. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Hommel E, Mathiesen ER, Svendsen PA. Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294(6585):1443-1447.
91. Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995;346(8982):1080-1084.
92. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
93. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351(9118):1755-1762.
94. Nelson RG, Bennett PH, Beck GJ, et al. Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1996;335(22):1636-1642.
95. Kalaitzidis R, Bakris G. Pathogenesis and treatment of microalbuminuria in patients with diabetes: the road ahead. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009;11(11):636-643.
96. Steinke JM, Sinaiko AR, Kramer MS, Suissa S, Chavers BM, Mauer M. The early natural history of nephropathy in type 1 diabetes; III: predictors of 5-year urinary albumin excretion rate patterns in initially normoalbuminuric patients. *Diabetes* 2005;54(7):2164-2171.
97. Bakris GL, Gaxiola E, Messeri FH, et al. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the International VErampil SR-Trandolapril study. *Hypertension* 2004;44(5):637-642.
98. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362(17):1575-1585.
99. Kalaitzidis R, Bakris GL. Lower blood pressure goals for cardiovascular and renal risk reduction: are they defensible? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009;11(7):345-347.
100. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005;142(5):342-351.
101. Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363(10):918-929.
102. Roy M, Mahmood N, Rosendorff C. Evidence for aggressive blood pressure-lowering goals in patients with coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep* 2010;12(2):134-139.
103. Ruilope L, Kjeldsen SE, de la Sierra A, et al. The kidney and cardiovascular risk – implications for management: a consensus statement from the European Society of Hypertension. *Blood Press* 2007;16(2):72-79.
104. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):851-860.
105. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345(12):861-869.
106. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):870-878.
107. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008;148(1):30-48.
108. Hopkins KA, Bakris GL. Lower blood pressure goals in high-risk cardiovascular patients: are they defensible? *Cardiol Clin* 2010;28(3):447-452.
109. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(suppl 2):B54-B64.
110. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361(1):40-51.
111. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL. Combination therapy in hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2010;4(1):42-50.
112. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358(15):1547-1559.
113. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372(9638):547-553.
114. Fried LF, Duckworth W, Zhang JH, et al. Design of combination angiotensin receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor for treatment of diabetic nephropathy (VA NEPHRON-D). *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(2):361-368.
115. Lacquaniti A, Bolignano D, Donato V, Bono C, Fazio MR, Buemi M. Alterations of lipid metabolism in chronic nephropathies: mechanisms, diagnosis and treatment. *Kidney Blood Press Res* 2010;33(2):100-110.
116. Dalrymple LS, Kaysen GA. The effect of lipoproteins on the development and progression of renal disease. *Am J Nephrol* 2008;28(5):723-731.
117. Muntner P, Coresh J, Smith JC, Eckfeldt J, Klag MJ. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int* 2000;58(1):293-301.
118. Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC, et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(8):2084-2091.
119. Zoppini G, Targher G, Chonchol M, Perrone F, Lippi G, Muggeo M. Higher HDL cholesterol levels are associated with a lower incidence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19(8):580-586.
120. Ozsoy RC, van der Steeg WA, Kastelein JJ, Arisz L, Koopman MG. Dyslipidaemia as predictor of progressive renal failure and the impact of treatment with atorvastatin. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(6):1578-1586.
121. SHARP Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010;160(5):785-794.e10.
122. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the Treating to New Targets (TNT) study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(6):1131-1139.
123. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study. *J Clin Pathol* 2004;57(7):728-734.
124. Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, Cole T, Curhan GC. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(6):1605-1613.
125. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(7):2006-2016.
126. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(15):1448-1454.
127. Luk AO, Yang X, Ma RC, et al. Association of statin use and development of renal dysfunction in type 2 diabetes-The Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;88(3):227-233.
128. Athyros VG, Mitsios EK, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Impact of managing atherogenic dyslipidemia on cardiovascular outcome across different stages of diabetic nephropathy. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(5):723-730.
129. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2004;66(2):753-760.
130. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2010;121(24):2694-2701.



**Komentarz:**  
dr hab. med.  
**Dariusz Moczulski**  
Klinika Chorób Wewnętrznych  
i Nefrodiabetologii,  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

W ostatnich dekadach na całym świecie zwiększyła się znacząco liczba chorych na cukrzycę typu 2. Spowodowało to także istotny wzrost zachorowań na cukrzycową chorobę nerek, która stała się najczęstszą przyczyną schyłkowej choroby nerek wymagającej leczenia nerkozastępczego. Jednak dzięki postępowi w leczeniu cukrzycy, jaki dokonał się w ostatnich latach, ryzyko wystąpienia cukrzycowej choroby nerek się zmniejszyło.<sup>1</sup>

Leczenie cukrzycowej choroby nerek jest stosunkowo proste w początkowych stadiach, natomiast wraz z postępem choroby staje się coraz mniej skuteczne. W każdym kolejnym stadium choroby zwiększa się znacząco ryzyko zgonu. Gdy dojdzie do schyłkowej choroby nerek i konieczne jest leczenie dializami, połowa chorych na cukrzycę typu 2 umiera w ciągu pierwszych trzech lat. Wszystkie te fakty wyraźnie pokazują, że należy dołożyć starań, aby zapobiegać cukrzycowej chorobie nerek, a nie czekać na jej rozwój.

Najskuteczniejszą metodą zapobiegania cukrzycowej chorobie nerek jest optymalne wyrównanie glikemii, dlatego ważne jest, aby jak najwcześniej rozpoznać cukrzycę typu 2. W Polsce nie prowadzi się powszechnych badań przesiewowych w kierunku cukrzycy i opóźnienie w jej rozpoznaniu wynosi średnio 5-7 lat. Powoduje to, że u części pacjentów cukrzycowa choroba nerek obecna jest już w chwili rozpoznania cukrzycy typu 2. W leczeniu cukrzycy typu 2 niedostateczne wyrównanie glikemii wynika często z opóźnienia w intensyfikacji leczenia. Przełomowym momentem jest rozpoczęcie leczenia insuliną, co z różnych przyczyn opóźnia się czasem la-

tami. Podejmując starania, aby jak najwcześniej rozpoznawać cukrzycę typu 2 i wdrażać w odpowiednim momencie leczenie insuliną, można w wielu przypadkach zapobiec rozwojowi cukrzycowej choroby nerek.

Innym ważnym sposobem zapobiegania cukrzycowej chorobie nerek jest leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów chorych na cukrzycę typu 2; z niektórych obserwacji wynika nawet, że jest to skuteczniejsza metoda niż optymalne wyrównanie glikemii. U większości chorych na cukrzycę typu 2 nie osiąga się jednak optymalnego wyrównania ciśnienia tętniczego. Wynika to głównie z nieregularnego przyjmowania leków hipotensyjnych. Podwyższone ciśnienie tętnicze zwykle nie daje żadnych objawów, co powoduje, że pacjent czuje się dobrze i nie stosuje się w dostateczny sposób do zaleceń lekarza.

U każdego chorego na cukrzycę typu 2 przynajmniej raz w roku od chwili rozpoznania tej choroby należy ocenić wydalanie albumin w moczu oraz obliczyć szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR), korzystając z oznaczenia stężenia kreatyniny w surowicy. Na podstawie tych badań ustala się rozpoznanie cukrzycowej choroby nerek. Badania nie są swoiste dla tej choroby, rozpoznanie polega więc na domniemaniu, że mamy do czynienia z chorobą nerek, której przyczyną jest cukrzyca. U pacjentów z cukrzycą typu 2 rzadko wykonuje się biopsję nerek. Zwiększone wydalanie albumin z moczem może towarzyszyć również innym, niecukrzycowym chorobom nerek. Z kolei obniżenie wskaźnika przesączania kłębuszkowego może też być objawem starzenia się nerek. U chorych na cukrzycę typu 2 objawy cukrzycowej choroby nerek mogą nakładać się na objawy naturalnego procesu starzenia się nerek. Trudno wówczas wyraźnie rozróżnić te dwie choroby. Cukrzycowej chorobie nerek towarzyszy zwykle retinopatia cukrzycowa, w przeciwnym razie powinno się rozważyć, czy nie mamy do czynienia z niecukrzycową chorobą nerek.

Podsumowując, w celu wydłużenia życia pacjentów z cukrzycą typu 2 należy zapobiegać wystąpieniu cukrzycowej choroby nerek przez optymalne wyrównanie glikemii i leczenie nadciśnienia tętniczego.

**Piśmiennictwo:**

1. Friedman EA, Friedman AL. Is there really good news about pandemic diabetic nephropathy? *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:681-3.