

Πρόληψη διαβητικής νεφροπάθειας

Φ. Ηλιάδης¹
Δ. Καραμήτσος²

Περίληψη

Η διαβητική σπειραματοσκλήρυνση αποτελεί συχνή αιτία τελικού σταδίου νεφρικής νόσου και η πρόληψή της αποτελεί αληθινή πρόκληση για τη σύγχρονη ιατρική. Στην παρούσα βραχεία ανασκόπηση περιγράφονται οι τρέχουσες απόψεις για την πρόληψη της διαβητικής σπειραματοσκλήρυνσης, τη σημασία της ρύθμισης της αρτηριακής πίεσεως και τον ρόλο των υγιεινοδιαιτητικών μέτρων και ορισμένων φαρμάκων για τον σκοπό αυτό.

Εισαγωγή

Σε διαβητικούς ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν κάποια γενετική προδιάθεση για εμφάνιση χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ), η επίδραση της υπεργλυκαιμίας, υποβοηθούμενη και από τη συνύπαρξη αρτηριακής υπέρτασης, υπερλιπιδαιμίας, παχυσαρκίας και καπνίσματος, σε συνδυασμό με την προοδευτική αύξηση της ηλικίας, μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση διαβητικής νεφροπάθειας. Στο σύνολο των διαβητικών ασθενών, περίπου 40% έχει χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) και μάλιστα 25% έχει ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) < 60 ml/min/1,73 m². Σήμερα ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί την πρώτη αιτία χρόνιας νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (ΧΝΝΤΣ) και πάνω από 50% των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση πάσχει από ΣΔ.¹ Επιπλέον όταν η ΧΝΝ εμφανίζεται σε διαβητικούς ασθενείς η θνητότητα υπερδιπλασιάζεται λόγω αύξησης όλων των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.² Επομένως, η πρόληψη της διαβητικής νεφροπάθειας έχει μεγάλη σημασία και επιγραμματικά περιλαμβάνει υγιεινοδιαιτητικά μέτρα, όπως τη διακοπή του καπνίσματος και την απώλεια του σωματικού βάρους, την άριστη ρύθμιση του ΣΔ και τη διατήρηση φυσιολογικής αρτηριακής πίεσης. Σε πειραματικό επίπεδο ερευνώνται φάρμακα, π.χ., αυτά που παρεμποδίζουν τη γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών ή τη δράση της PKCβ, αντιοξειδωτικά φάρμακα και αναστολείς της αναγωγής της αλδόξης.³

Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα και πρόληψη διαβητικής νεφροπάθειας

Απώλεια σωματικού βάρους: Σε υπέρβαρους διαβητικούς ασθενείς η αύξηση της αποβαλλόμενης με τα ούρα λευκοματίνης σχετίζεται με την αύξηση του σωματικού βάρους, του BMI και της

¹ Α' ΠΡΠ Κλινική,
ΓΝΘ «ΑΧΕΠΑ»

² Ιατρική Σχολή ΑΠΘ,
Ομότ. Καθηγητής
Διαβητολογίας – Παθολογίας
Θεσσαλονίκη

περιμέτρου της μέσης.⁴ Σε μία μεταανάλυση με 552 ασθενείς, η μείωση του σωματικού βάρους κατά 1 Kg συσχετίστηκε με μείωση της λευκωματουρίας κατά 110 mg και με μείωση της λευκωματινουρίας κατά 1,1 mg.⁵

Διακοπή καπνίσματος: Από διάφορες μελέτες έχει φανεί ότι το κάπνισμα είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση και εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας.⁶ Επίσης έχει φανεί ότι η διακοπή του καπνίσματος μπορεί να μειώσει τη λευκωματινουρία σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.⁷

Αποφυγή υπερλευκωματούχου διαίτας: Η διατροφή με αυξημένα ποσά πρωτεϊνών αυξάνει τον GFR, την RPF (Renal Plasma Flow) και προκαλεί ενδοσπειραματική υπέρταση. Αντίθετα αποτελέσματα έχει η δίαιτα με μικρή αναλογία σε πρωτεΐνες. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι η δίαιτα με χαμηλή αναλογία σε πρωτεΐνες βοηθάει στην πρόληψη και στην επιβράδυνση της εξέλιξης της διαβητικής νεφροπάθειας.⁸ Έτσι, η Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία συστήνει την πρόσληψη φυσιολογικής ποσότητας λευκώματος (16-18% των συνολικά προσλαμβανόμενων θερμίδων).⁹ Μόνο σε ασθενείς με GFR <30 ml/min/1,73 m² και σε ασθενείς με ταχέως επιδεινούμενη XNN παρά την ενδεικνυόμενη θεραπευτική αγωγή συστήνεται μείωση της πρόσληψης στα <0,8 g/Kg/ημέρα.¹⁰

Ωστόσο, σε κάθε περίπτωση, η αυξημένη πρόσληψη λευκωμάτων (>20% των συνολικά προσλαμβανόμενων θερμίδων ή >1,3 g/Kg/ημέρα) πρέπει γενικά να αποφεύγεται σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια γιατί έχει φανεί ότι επιταχύνει την εξέλιξη της νόσου.¹¹

Ρύθμιση του διαβήτη και διαβητική νεφροπάθεια

Η ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ) πρέπει να αποτελεί αρχικό και διαρκή στόχο και όχι απόφαση της τελευταίας φάσης, προ της τελικής καταστροφής των σπειραμάτων. Οι αλλοιώσεις της βασικής μεμβράνης και του μεσαγγείου είναι υποστρέψιμες σε αρχικά μόνο στάδια, όπως έδειξαν παρατηρήσεις βιοψιών νεφρού πριν και μετά από επιτυχή μεταμόσχευση παγκρέατος.¹² Έχει μάλιστα παρατηρηθεί ότι για να υποστραφούν οι αλλοιώσεις απαιτούνται τουλάχιστον πέντε έτη. Η ρύθμιση του διαβήτη, σε εγκατεστημένη κλινική νεφροπάθεια, ίσως επιβραδύνει λίγο την επιδείνωση

της νεφρικής λειτουργίας, δεν μπορεί όμως να σταματήσει την πορεία της προς την τελική κατάληξη της (XNNTΣ). Είναι επομένως λογικό να επιδιώκεται εξαρχής άριστη ρύθμιση της γλυκαιμίας, ώστε να μην αρχίσουν οι αλλοιώσεις στα σπειράματα.

Στη μεγάλη μελέτη DCCT (ρύθμισης του ΣΔ τύπου 1 και επιπλοκών του) ο εντατικός μεταβολικός έλεγχος (μέση τιμή HbA1c: 7,1% στην ομάδα της εντατικοποιημένης θεραπείας έναντι μέσης τιμής HbA1c: 9,0% στην ομάδα της μη εντατικοποιημένης θεραπείας), μείωσε την εμφάνιση μικρολευκωματινουρίας κατά 39% και την εμφάνιση μακρολευκωματινουρίας κατά 54%.¹³ Το ότι στην DCCT δεν υπήρξαν 100% τα αποτελέσματα που θα επιθυμούσε ο καθένας, πιθανώς οφείλεται στο ότι η ρύθμιση δεν ήταν απόλυτα ιδανική, όπως για παράδειγμα είναι μετά από την επιτυχή μεταμόσχευση παγκρέατος. Όμως το ευνοϊκό αποτέλεσμα της εντατικής ρύθμισης της γλυκαιμίας είχε επιπλέον παρατεταμένο χαρακτήρα, όπως έδειξε η επανεκτίμηση της κατάστασης των ασθενών 8 χρόνια αργότερα κατά τη διάρκεια της μελέτης EDIC.¹³ Παρόλο που κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης, που ήταν μία μελέτη παρακολούθησης των ασθενών της DCCT, η τιμή της HbA1c στις δύο ομάδες εξισώθηκε, η ομάδα των ασθενών που ανήκαν στο εντατικοποιημένο σκέλος της DCCT παρουσίασε 59% μείωση στην εμφάνιση μικρολευκωματινουρίας, 84% μείωση στην εμφάνιση της μακρολευκωματινουρίας και 50% μείωση στην εμφάνιση XNN με GFR <60 ml/min/1,73 m². Επίσης στη μελέτη UKPDS που αφορούσε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 μετά από 10 έτη στην ομάδα της εντατικοποιημένης θεραπείας (HbA1c: 7,0%), υπήρξε μείωση της εμφάνισης της μικρολευκωματινουρίας κατά 24%, της μακρολευκωματινουρίας κατά 33% και του διπλασιασμού της τιμής κρεατινίνης κατά 67% σε σχέση με την ομάδα της συμβατικής θεραπείας (HbA1c: 7,9%).¹⁴ Σύμφωνα με παρατηρήσεις που έγιναν στη μελέτη UKPDS, η ανάπτυξη της λευκωματουρίας ή η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας σχετίστηκαν στατιστικά με πολλούς παράγοντες όπως: με την αυξημένη αρχικά αρτηριακή συστολική πίεση, την ύπαρξη λευκωματινής στα ούρα, την κρεατινίνη πλάσματος και την ασιατική προέλευση. Οι πρόσθετοι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για τη λευκωματουρία ήταν το άρρεν φύλο, η κεντρική παχυσαρκία, τα τριγλυκερίδια πλάσματος, η LDL χοληστερόλη, η HbA1c, η λευκοκυττάρωση, το ιστορικό σοβαρού καπνιστή και ιστορικό προηγούμενης νεφροπάθειας.

Σε τρεις νεότερες τυχαιοποιημένες μελέτες σε ασθενείς με μεγαλύτερη διάρκεια ΣΔ τύπου 2, τις VADT, ADVANCE και ACCORD, η επίτευξη αυστηρότερου γλυκαιμικού ελέγχου (HbA1c: 6,9% έναντι 8,4%, 6,5% έναντι 7,3%, 6,4% έναντι 7,5% αντίστοιχα) παρόλο που μείωσε την εμφάνιση της μικρολευκωματινουρίας (32%, 9% και 21% αντίστοιχα) δεν είχε καμία επίδραση στον διπλασιασμό της κρεατινίνης, στην εμφάνιση ΧΝΝΤΣ και στη θνητότητα από νεφρικά αίτια.¹⁵ Επιπλέον στη μελέτη ACCORD η υψηλή ολική και καρδιαγγειακή θνητότητα στην ομάδα της εντατικοποιημένης θεραπείας οδήγησε στην πρόωμη διακοπή της μελέτης μετά από 3,5 έτη παρακολούθησης. Η αύξηση των σοβαρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων, ιδίως σε ασθενείς ηλικιωμένους, με μεγάλη διάρκεια διαβήτη και με παρουσία επιπλοκών από τον διαβήτη, θεωρήθηκε η κύρια αιτία της αυξημένης θνητότητας.

Φαίνεται ότι ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος έχει ευνοϊκή επίδραση στη λευκωματινουρία και η επίδραση αυτή είναι ευνοϊκότερη στα αρχικά στάδια της διαβητικής νεφροπάθειας. Αν εμφανισθεί ΔΝ με μείωση της σπειραματικής λειτουργίας, ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος δεν φαίνεται να μπορεί να επηρεάσει την εξέλιξη της νόσου. Άρα μεγάλη σημασία έχει ο πρώιμος γλυκαιμικός έλεγχος από την έναρξη του διαβήτη. Η αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας με στόχο HbA1C κάτω ή γύρω στο 7% στα πρώτα χρόνια μετά τη διάγνωση του διαβήτη σχετίζεται με μακροχρόνια μείωση του κινδύνου εμφάνισης διαβητικής νεφροπάθειας.⁹ Η ανάλυση υποομάδων ασθενών από τις μελέτες DCCT, UKPDS, VADT, ADVANCE και ACCORD δείχνει μικρό αλλά αυξανόμενο όφελος στη διαβητική νεφροπάθεια όσο η τιμή της HbA1c πλησιάζει το φυσιολογικό. Έτσι για επιλεγμένους ασθενείς μπορεί να απαιτηθεί στόχος HbA1c < 6,5% αν αυτό είναι εφικτό χωρίς αύξηση του κινδύνου σοβαρής υπογλυκαιμίας ή άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω της θεραπείας.⁹ Τέτοιοι ασθενείς είναι αυτοί με μικρή διάρκεια διαβήτη, με μεγάλο προσδόκιμο επιβίωσης, χωρίς σημαντική καρδιαγγειακή και μικροαγγειακή νόσο. Λιγότερο αυστηροί στόχοι (HbA1c < 8%) μπορεί να είναι κατάλληλοι για ασθενείς με ιστορικό σοβαρής υπογλυκαιμίας, περιορισμένο προσδόκιμο επιβίωσης, εκτεταμένη μικροαγγειακή ή μακροαγγειακή νόσο, σοβαρές συνυπάρχουσες παθήσεις και σε ασθενείς με μακροχρόνια διάρκεια διαβήτη, στους οποίους ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος είναι δύσκολο να επιτευχθεί παρά την κατάλληλη παρακολούθηση και αντι-

μετώπιση.⁹ Τέλος, ως προς τον ρόλο της μεταβλητότητας των τιμών της γλυκόζης στο αίμα στις διάφορες ώρες του 24ώρου, από υπομελέτη της DCCT φάνηκε ότι δεν είναι σημαντική και ότι υπάρχει εξίσου συμβολή της προγευματικής και της μεταγευματικής γλυκόζης, για την πρόκληση νεφροπάθειας.

Αντιυπερτασική θεραπευτική αγωγή και πρόληψη διαβητικής νεφροπάθειας

Σήμερα πλέον έχειδειχθεί ότι η αρτηριακή πίεση είναι ο κυριότερος παράγων που καθορίζει τη μελλοντική εκδήλωση νεφροπάθειας γενικώς, αλλά και της διαβητικής νεφροπάθειας. Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 αν υπάρχει κληρονομικό αναμνηστικό αρτηριακής υπέρτασης υπάρχει αυξημένη προδιάθεση για διαβητική νεφροπάθεια. Η ενδοσπειραματική πίεση θεωρείται ότι παίζει σημαντικό παθογενετικό ρόλο στη σπειραματοσκλήρυνση και στη λευκωματουρία. Η ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης ατόμων με ΣΔ προστατεύει από την εξέλιξη σε διαβητική νεφροπάθεια.¹⁶ Η μελέτη UKPDS έδειξε ότι με την αντιυπερτασική αγωγή στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 επιφέρεται μείωση των μικροαγγειακών επιπλοκών κατά 37% περίπου.¹⁷

Η επίδραση αυτή φαίνεται ότι είναι ανεξάρτητη από το είδος των αντιυπερτασικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται, αλλά οι α-MEA θεωρείται ότι πλεονεκτούν στα διαβητικά άτομα, γιατί ελαττώνουν την ενδοσπειραματική πίεση με μηχανισμό άσχετο από την επίδρασή τους στη συστηματική αρτηριακή πίεση. Εξάλλου οι α-MEA δεν έχουν δυσμενείς μεταβολικές επιδράσεις στη γλυκαιμία και τα λιπίδια (όπως αντιθέτως έχουν οι αναστολείς του συμπαθητικού και τα διουρητικά).

Στη μελέτη BENEDICT, η χορήγηση τραντολαπρίλης σε υπερτασικούς ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, χωρίς λευκωματουρία, μείωσε την εμφάνιση λευκωματινουρίας περίπου κατά 50% μετά από 3 έτη.¹⁸ Στη μελέτη HOPE, η χορήγηση ραμιπρίλης για 4-5 έτη σε άτομα ηλικίας 55 ετών ή μεγαλύτερα με διαγνωσμένο ΣΔ και αρτηριακή υπέρταση – χωρίς πρωτεϊνουρία – μείωσε την εκδήλωση κλινικής νεφροπάθειας κατά 25%.¹⁹ Στη μελέτη ADVANCE η συνδυασμένη χορήγηση περινδοπρίλης και ινδαπαμίδης μείωσε την εμφάνιση λευκωματινουρίας κατά 21% μετά από 4 έτη σε υπερτασικούς ασθενείς με ΣΔ τύπου 2.²⁰

Υπάρχουν σήμερα σημαντικά δεδομένα που δείχνουν ότι η χορήγηση φαρμάκων που αποκλείουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης,

όπως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (α-MEA) και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ARBs), δεν εμποδίζει την εμφάνιση μικροαλβουμινουρίας, ούτε επηρεάζει τον ρυθμό εξέλιξης των διαπιστωμένων με βιοψία νεφρικών βλαβών σε νορμοαλβουμινουρικούς, νορμοτασικούς ασθενείς με ΣΔ τύπου 1.¹⁵ Οι μελέτες σε νορμοαλβουμινουρικούς νορμοτασικούς ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 είναι λιγότερες, αλλά επίσης δείχνουν ότι δεν υπάρχει όφελος.¹⁵ Στη μελέτη DIRECT, η καντεσαράνη μετά από 5 έτη δεν εμπόδισε την εμφάνιση μικροαλβουμινουρίας σε νορμοτασικούς ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και τύπου 2.²¹ Επίσης η λοσαρτάνη και η εναλαπρίλη δεν μπόρεσαν να εμποδίσουν την εμφάνιση λευκωματινουρίας μέσα σε 5 έτη σε νορμοτασικούς ασθενείς με ΣΔ τύπου 1.²²

Σε νορμοτασικούς ασθενείς με ΣΔ και λευκωματουρία συστήνεται η χορήγηση αΜΕΑ ή ARBs σε αυτούς που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση διαβητικής νεφρικής νόσου ή για γρήγορη εξέλιξη αυτής (ασθενείς με αύξηση της λευκωματινουρίας στα όρια της μικρολευκωματινουρίας, μακρολευκωματινουρία, μείωση του GFR, αύξηση της ΑΠ, παρουσία αμφιβληστροειδοπάθειας, υπερχοληστερολαιμία ή/και υπερούριαιμία, οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης, μακροαγγειακής νόσου ή ΧΝΝ).^{9,15} Οι αναστολείς του ΜΕΑ έχει φανεί ότι μειώνουν σημαντικά τα καρδιαγγειακά συμβάματα (εμφράγματα μυοκαρδίου, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, καρδιαγγειακή θνητότητα) σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, γεγονός που υποστηρίζει τη χρησιμοποίηση αυτών των φαρμάκων σε όσους έχουν λευκωματινουρία, η οποία αποτελεί καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου.

Η αντιυπερτασική αγωγή, με την υπερβολική πτώση της αρτηριακής πίεσης, θα μπορούσε να δράσει βλαπτικά στη νεφρική κυκλοφορία. Ωστόσο, για να γίνει κάτι τέτοιο, απαιτείται πτώση της πίεσης τόσο μεγάλη, που θα εμπόδιζε την ομαλή ευστάθεια και ισορροπία των ασθενών. Με την αντιυπερτασική αγωγή που εφαρμόζεται στα διαβητικά άτομα με α-MEA παρατηρείται μία αρχική μικρή πτώση της GFR και ελάττωση της μικρολευκωματινουρίας. Όμως, η πτώση αυτή της GFR δεν συνεχίζεται και η νεφρική λειτουργία σταθεροποιείται.

Ο συνδυασμός ευγλυκαιμίας — με κριτήριο την HbA1c περίπου 6 έως 7% — και φυσιολογικής αρτηριακής πίεσης (130/80 mmHg) θεωρείται ότι προσφέρει σημαντική έως απόλυτη προστασία από τις επιπλοκές του διαβήτη. Σε ΣΔ τύπου 2 ένας στόχος της θεραπείας ΣΑΠ 130 έως 135 χιλιοστά Hg

είναι αποδεκτός. Ωστόσο, με πιο επιθετικούς στόχους (< 130 mmHg), ενώ ο κίνδυνος ΑΕΕ μειώνεται, δεν υπάρχει όφελος ως προς τον κίνδυνο άλλων μακροαγγειακών ή μικροαγγειακών επιπλοκών, και ο κίνδυνος σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών αυξάνεται. Με εντατική αντιυπερτασική αγωγή μειώνεται η εξέλιξη σε ΧΝΑ τελικού σταδίου κατά 11%. Συμπερασματικά, επίπεδα αρτηριακής πίεσης < 140/80 mmHg φαίνεται ότι μειώνουν την εμφάνιση λευκωματινουρίας σε υπερτασικούς διαβητικούς ασθενείς χωρίς διαβητική νεφροπάθεια. Σε αυτούς τους ασθενείς η χρησιμοποίηση των αΜΕΑ και ARBs φαίνεται ότι πλεονεκτεί έναντι των υπόλοιπων αντιυπερτασικών φαρμάκων καθώς φαίνεται να προσφέρει επιπρόσθετο όφελος στη μείωση της εμφάνισης της διαβητικής νεφροπάθειας. Αντίθετα σε ασθενείς χωρίς υπέρταση και χωρίς λευκωματινουρία οι αΜΕΑ και οι ARBs δεν φαίνεται να προλαμβάνουν την εμφάνιση διαβητικής νεφροπάθειας.

Υπολιπιδαιμική αγωγή και πρόληψη διαβητικής νεφροπάθειας

Σε μελέτες παρατήρησης έχει φανεί ότι τόσο σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, όσο και σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 η υπερχοληστερολαιμία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση διαβητικής νεφρικής νόσου.²³ Ωστόσο ο ρόλος της υπολιπιδαιμικής αγωγής στην πρόληψη της διαβητικής νεφροπάθειας δεν έχει διευκρινιστεί, διότι δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες προοπτικές μελέτες παρέμβασης που να αποδεικνύουν την ευεργετική επίδραση της μείωσης των λιπιδίων.

Γενικά μπορούμε να πούμε ότι η πρόληψη της διαβητικής νεφροπάθειας αποτελεί δύσκολο έργο αλλά και πραγματική πρόκληση για τη διαβητολογική κοινότητα και τους ερευνητές.

Abstract

Iliadis F, Karamitsos D. Prevention of diabetic nephropathy. *Hellenic Diabetol Chron* 2014; 4: 185-189.

Diabetic glomerulosclerosis is a common cause of end-stage renal disease and its prevention is a real challenge for modern medicine. This short review describes the current views on the prevention of diabetic glomerulosclerosis, the importance of regulation of blood pressure, the role of diet and certain drugs for this purpose.

Βιβλιογραφία

1. Williams M. Diabetic CKD/ESRD 2010: A Progress Report? *Seminars in Dialysis* 2010; 23: 129-33.
2. Collins AJ, Li S, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC, Herzog CA. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population. *Kidney Int Suppl* 2003; 87: S24-31.
3. Mima A, Qi W, King G. Implications of Treatment That Target Protective Mechanisms Against Diabetic Nephropathy. *Semin Nephrol* 2012; 32: 471-8.
4. Maric-Bilkan C. Obesity and Diabetic Kidney Disease. *Clin North Am* 2013; 97: 59-74.
5. 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: 1173-83.
6. Chakkarwar VA. Smoking in diabetic nephropathy: sparks in the fuel tank? *World J Diabetes* 2012; 3: 186-95.
7. Voulgari C, Katsilambros N, Tentolouris N. Smoking cessation predicts amelioration of microalbuminuria in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective study. *Metabolism* 2011; 60: 1456-64.
8. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37, Suppl 1: s120-43.
9. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2014. *Diabetes Care* 2014; 37: Suppl 1, s14-80.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1-150.
11. Tuttle K, Bakris G, Bilous R. Diabetic Kidney Disease: A Report From an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* 2014; 37: 2864-83.
12. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998; 339: 69-75.
13. de Boer I. Kidney Disease and Related Findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabetes Care* 2014; 37: 24-30.
14. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
15. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 850-86.
16. Lv J, Neal B, Ehteshami P, et al. Effects of Intensive Blood Pressure Lowering on Cardiovascular and Renal Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med* 2012; 9: e1001293.
17. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 7-13.
18. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941-51.
19. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
20. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829-40.
21. Bilous R, Chaturvedi N, Sjølie AK, et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes. *Ann Intern Med* 2009; 151: 11-20.
22. 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: 40-51.
23. Chen H, Guh J, Chang J, et al. Role of lipid control in diabetic nephropathy. *Kidney International* 2005; 67: S60-2.

Λέξεις-κλειδιά:

Μικρολευκωματινουρία
Μακρολευκωματινουρία
Ενδοσπειραματική πίεση
Γλυκαιμικός έλεγχος

Key-words:

Microalbuminuria
Macroalbuminuria
Intraglomerular pressure
Glycemic control