

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Μικρολευκωματινουρία και διαβητική νεφροπάθεια Επιδημιολογία, προγνωστική σημασία, πρόληψη

Η διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝ) είναι μια συχνή και σοβαρή επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη και αποτελεί την κύρια αιτία χρόνιας νεφρικής νόσου τελικού σταδίου, τουλάχιστον στις ΗΠΑ, την Ευρώπη και την Ιαπωνία. Η πρώιμη διάγνωση της διαβητικής νεφροπάθειας στηρίζεται στην ανίχνευση μικρών ποσών λευκωματίνης στα ούρα, που χαρακτηρίζονται ως μικρολευκωματινουρία (ΜΛ). Ως ΜΛ ορίζεται η απέκκριση στα ούρα 30–300 mg λευκωματίνης το 24ωρο (ή 20–200 μg/min ή 30–300 μg/mg κρεατινίνης) σε 2 από 3 συλλογές ούρων σε χρονικό διάστημα 3–6 μηνών. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός πρόκλησης της μικρολευκωματινουρίας δεν είναι επακριβώς γνωστός, αλλά για την εμφάνισή της έχουν ενοχοποιηθεί η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, η φλεγμονή και η ενδονεφρική ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Η ΜΛ αποτελεί προγνωστικό δείκτη διαβητικής νεφροπάθειας αλλά και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή 2. Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης μικρολευκωματινουρίας σε διαβητικούς ασθενείς με φυσιολογική απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα αποτελούν η διάρκεια του διαβήτη, ο ρυθμός απέκκρισης της λευκωματίνης, η αρτηριακή πίεση και η ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος. Η πρώιμη διάγνωση της ΜΛ επιτρέπει έγκαιρη παρέμβαση, με σκοπό την καθυστέρηση της εμφάνισης έκδηλης διαβητικής νεφροπάθειας. Στους θεραπευτικούς χειρισμούς της ΔΝ περιλαμβάνονται ο έλεγχος του σακχάρου του αίματος, η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, η διαίτα με χαμηλή περιεκτικότητα σε λεύκωμα και οι αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Μελέτες παρέμβασης με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ή αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II σε διαβητικούς ασθενείς έχουν δείξει ότι μπορεί να επιτευχθεί ύφεση της μικρολευκωματινουρίας. Επιπρόσθετα, η εφαρμογή εντατικοποιημένης πολυσυστηματικής παρέμβασης έχει συσχετιστεί με ύφεση ή υποχώρηση της ΜΛ και επιβράδυνση της εξέλιξης της νεφροπάθειας σε διαβητικούς ασθενείς. Η παρούσα ανασκόπηση συγκεντρώνει τα δεδομένα για τη συσχέτιση της ΜΛ με την εξέλιξη της νεφροπάθειας σε διαβητικούς ασθενείς και δίνει έμφαση στις παρεμβάσεις για πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη αυτού του σημαντικού δείκτη κινδύνου.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝ) είναι συχνή επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη, ως αποτέλεσμα λειτουργικών και δομικών μεταβολών, εμφανίζεται σε ποσοστό 20–30% των ασθενών και αποτελεί την κύρια αιτία χρόνιας νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (ΧΝΝΤΣ) στις αναπτυγμένες χώρες.¹ Στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1) η εξέλιξη της νεφρικής προσβολής έχει διαιρεθεί για λόγους απλοποίησης

σε πέντε στάδια (εικ. 1), ενώ η εμφάνιση της μικρολευκωματινουρίας (ΜΛ) χαρακτηρίζει το τρίτο στάδιο (στάδιο III), στο οποίο και θα αφιερωθεί το μεγαλύτερο μέρος αυτής της ανασκόπησης.

Ο όρος ΜΛ αναφέρθηκε για πρώτη φορά κατά τη δεκαετία του 1960 σε αντιδιαστολή με την πολύ πιο πρώιμη αναφορά της έκδηλης λευκωματινουρίας από την οποία διαφοροποιείται μόνον ποσοτικά και όχι ποιοτικά.^{2,3}

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2009, 26(3):316–330
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2009, 26(3):316–330

Ε. Σπανού,
Ι. Καραντζής,
Χ. Ιατρού

Νεφρολογικό Κέντρο, ΓΝ Νίκαιας «Γ.
Παπαδάκης», Νίκαια

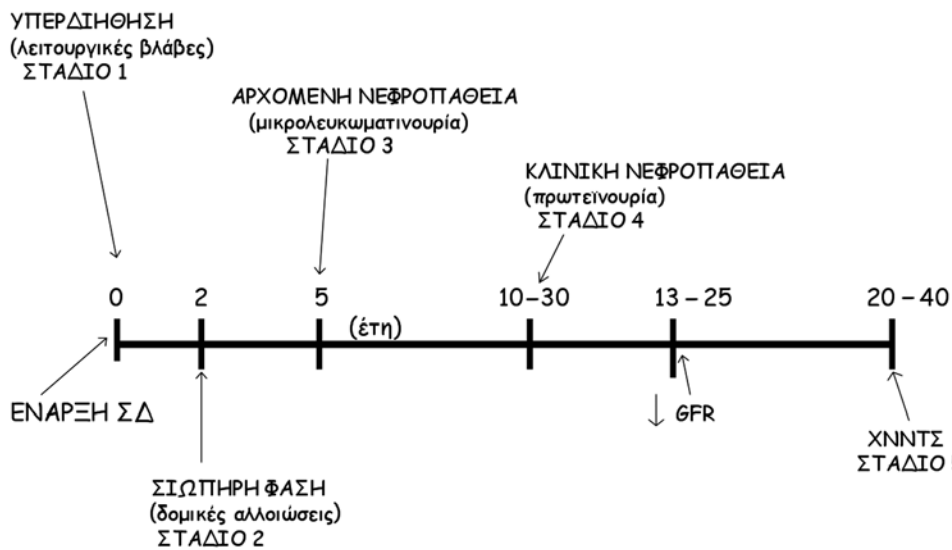
Microalbuminuria and diabetic
nephropathy: Epidemiology,
prognostic significance, prevention

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Διαβητική νεφροπάθεια
Μικρολευκωματινουρία
Πρωτογενής-δευτερογενής πρόληψη

Υποβλήθηκε 4.4.2008
Εγκρίθηκε 7.5.2008



Εικόνα 1. Στάδια της διαβητικής νεφροπάθειας. ΣΔ: Σακχαρώδης διαβήτης, ΧΝΝΤΣ: Χρόνια νεφρική νόσος τελικού σταδίου, GFR: Ρυθμός σπειραματικής διήθησης.

Η σημασία της ΜΛ έγκειται στο γεγονός ότι αποτελεί τον πιο πρώιμο, ευχερώς προσδιοριζόμενο δείκτη διάγνωσης διαβητικής νεφροπάθειας και γενικευμένης βλάβης του ενδοθηλίου των αγγείων του οργανισμού. Είναι λοιπόν αυτονόητο ότι η αναφορά των επιδημιολογικών στοιχείων της εμφάνισής της, των προδιαθεσικών παραγόντων εμφάνισης και εξέλιξης αυτής καθώς και των δυνατοτήτων παρέμβασης για πρωτογενή, δευτερογενή και τριτογενή πρόληψη αποκτά ιδιαίτερη βαρύτητα.

Με τον όρο πρωτογενής πρόληψη νοούνται οι παρεμβάσεις που εφαρμόζονται σε κάθε διαβητικό ασθενή σταδίου I ή II για την αναστολή εμφάνισης ΜΛ. Αντίθετα, η δευτερογενής πρόληψη αφορά στα μέτρα που εφαρμόζονται σε διαβητικό ασθενή με ήδη εγκατεστημένη ΜΛ για την αποτροπή επιδείνωσης και, εάν είναι δυνατόν, υποστροφής της ΜΛ και της νεφρικής ανεπάρκειας, ενώ η τριτογενής τις προσπάθειες σε ασθενείς με κλινική νεφροπάθεια προκειμένου να επιβραδυνθεί η εξέλιξη σε ΧΝΝΤΣ.

2. ΟΡΙΣΜΟΣ ΜΙΚΡΟΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΟΥΡΙΑΣ

Ως ΜΛ ορίζεται η σταθερή αύξηση του ρυθμού απέκκρισης λευκωματίνης (ΡΑΛ) στα ούρα στο εύρος των 20–200

μg/min ή 30–300 mg/24ωρο (Consensus Committee 1986, American Diabetes Association 2004).

Πρόκειται δηλαδή για μικρές συγκεντρώσεις λευκωματίνης στα ούρα που δεν προσδιορίζονται με τις συμβατικές εργαστηριακές μεθόδους. Έτσι, για παράδειγμα, η ταινία ανίχνευσης λευκώματος στη γενική ούρων θα δώσει αρνητικά αποτελέσματα. Ο ορισμός της ΜΛ ανάλογα με το είδος της συλλογής των ούρων που χρησιμοποιείται φαίνεται στον πίνακα 1. Τιμές λευκωματίνης ούρων >300 mg/ημέρα (20 μg/min) αντιπροσωπεύουν κλινική πρωτεϊνουρία.

3. ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΜΙΚΡΟΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΟΥΡΙΑΣ

Η απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα δεν είναι σταθερή κατά τη διάρκεια όλου του 24ωρου, με διακυμάνσεις >25% στη διάρκεια της ημέρας, ενώ παρατηρείται επίσης διαφορά της τάξης του 40% από ημέρα σε ημέρα. Λόγω των παραπάνω διακυμάνσεων, για τη διάγνωση της ΜΛ απαιτούνται 3 μετρήσεις, σε διάστημα 3–6 μηνών, από τις οποίες οι δύο πρέπει να εμφανίζουν αυξημένη απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα.

Διάφορες, μη παθολογικές ή παθολογικές καταστάσεις

Πίνακας 1. Ορισμός της μικρολευκωματινουρίας ανάλογα με το είδος της συλλογής των ούρων που χρησιμοποιείται.

	Τυχαίο δείγμα ούρων		Χρονομετρημένη συλλογή ούρων	
	Χωρίς διόρθωση (μg/mL)	Διόρθωση για κρεατινίνη (mg/g)	Νυκτερινή (8ωρη) (μg/min)	24ωρη (mg/24ωρο)
Φυσιολογική	<20	<30	<20	<30
Μικρολευκωματινουρία	20–200	30–300	20–200	30–300

μπορούν να προκαλέσουν παροδική, άλλοτε άλλης διάρκειας, αύξηση της απέκκρισης λευκωματίνης στα ούρα, όπως π.χ. άσκηση κατά το προηγούμενο 24ωρο, πυρετός, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA 4), υπεργλυκαιμία, λοίμωξη του ουροποιητικού (ακόμη και ασυμπτωματική), αιματοουρία, σοβαρή υπέρταση, λήψη μη διυδροπυριδινικών αναστολέων ασβεστίου.⁴ Μικρολευκωματοουρία όμως μπορεί να προκαλέσουν και άλλες, οξείες καταστάσεις, όπως θερμικά εγκαύματα, οξεία παγκρεατίτιδα, χειρουργικές επεμβάσεις, τραύματα, έμφραγμα μυοκαρδίου, διαλείπουσα χλωδότητα, θετική δοκιμασία κόπωσης, βακτηριακή μηνιγγίτιδα, φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου.

Οι ανωτέρω καταστάσεις θα πρέπει επομένως να αποκλείονται όταν εξετάζεται η πιθανότητα απόδοσης της ΜΛ σε εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας, ενώ από την άλλη πλευρά θα πρέπει να τονιστεί και η σημασία της ΜΛ ως δείκτη σοβαρής αιμοδυναμικής κινητοποίησης και αγγειακής βλάβης.

Ο προσδιορισμός της λευκωματίνης γίνεται σε ούρα:

- 24ώρου
- Νυκτός ή 4ώρου
- Πρωινού δείγματος (ανοσοενζυμική μέθοδος ή ταινία εμβάπτισης [dipstick] ειδική για ΜΛ ή λόγος λευκωματίνης/κρεατινίνη)
- Τυχαίου δείγματος.

Η συλλογή ούρων 24ώρου αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τον προσδιορισμό της ΜΛ παρά τη δυσκολία συμμόρφωσης του ασθενούς, ιδιαίτερα των γυναικών, στις οδηγίες. Ο λόγος λευκωματίνης/κρεατινίνη σε τυχαίο δείγμα ούρων θεωρείται η δεύτερη σε αξιοπιστία μέθοδος για την παρακολούθηση των διαβητικών ασθενών καθώς το αποτέλεσμα δεν επηρεάζεται από το ρυθμό της διούρησης. Βέβαια, επειδή η απέκκριση κρεατινίνης στα ούρα εξαρτάται από τη μυϊκή μάζα των ασθενών, θεωρείται σωστό να χρησιμοποιούνται διαφορετικές τιμές ανάλογα με το φύλο του ασθενούς (>2,5 mg/mg για τους άνδρες και >3,5 mg/mg για τις γυναίκες). Έχει παρατηρηθεί στενή συσχέτιση του λόγου λευκωματίνης/κρεατινίνη σε τυχαίο δείγμα ούρων με τις μετρήσεις της λευκωματίνης σε συλλογή ούρων 24ώρου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2.⁵

Η ολονύκτια συλλογή ούρων ελαχιστοποιεί την επίδραση των διακυμάνσεων απέκκρισης λευκωματίνης που λαμβάνουν χώρα κατά τη διάρκεια της ημέρας και είναι περισσότερο εύχρηστη, αλλά υποτιμά το μέγεθος της ΜΛ σε σχέση με τα ούρα 24ώρου. Τέλος, ο προσδιορισμός της λευκωματίνης σε τυχαίο δείγμα ούρων ενέχει τον

κίνδυνο ψευδώς θετικών ή αρνητικών αποτελεσμάτων προκαλούμενων από τις διακυμάνσεις της συγκέντρωσης των ούρων. Η χρησιμοποίηση όμως των πρώτων πρωινών ούρων περιορίζει την επίδραση της συγκέντρωσής τους και το αποτέλεσμα επηρεάζεται λιγότερο από την κατάσταση ενυδάτωσης του ασθενούς ή τη φυσική δραστηριότητα αλλά δεν ευνοεί τη σύγκριση των αποτελεσμάτων διαφορετικών ημερών.

Η ανίχνευση λευκωματίνης στα ούρα πραγματοποιείται με μεθόδους ραδιοανοσολογικές (αντισώματα), ανοσοενζυμικές (ELISA), κροκυδωτικές, ανοσοεφελομετρικές, καθώς και με τη χρωματογραφία υψηλής πίεσης (high pressure liquid chromatography, HPLC), η οποία είναι και ακριβέστερη αφού προσδιορίζει τόσο το ανοσοαντιδραστικό όσο και το μη ανοσοαντιδραστικό κλάσμα της λευκωματίνης και οδηγεί σε πρωιμότερη διάγνωση της ΜΛ. Σε τυχαίο δείγμα ούρων, όταν δεν υπάρχει δυνατότητα ποσοτικού προσδιορισμού της λευκωματίνης, χρησιμοποιείται ημιποσοτική δοκιμασία (π.χ. Micral-Test II strip, Clinitek Microalbumin dipstick), η οποία όμως πρέπει πάντοτε να επιβεβαιώνεται στη συνέχεια με ποσοτική μέθοδο. Η ευαισθησία και η ειδικότητα των ημιποσοτικών μεθόδων κυμαίνεται από 80–97% και 33–80%, αντίστοιχα, με βάση τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών.⁶

4. ΜΙΚΡΟΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΟΥΡΙΑ ΩΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ

Η πρόληψη της εξέλιξης της διαβητικής νεφροπάθειας αποτελεί σημαντικό στόχο για τη δημόσια υγεία, καθώς το 30% και πλέον των ασθενών σε θεραπεία υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας είναι διαβητικοί, ιδίως τύπου 2. Για την εφαρμογή οποιασδήποτε αγωγής είναι καθοριστικής σημασίας η έγκαιρη αναγνώριση των διαβητικών με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης νεφροπάθειας. Σειρά μελετών, ήδη από τις αρχές του 1980, έδειξαν ότι η ΜΛ είναι πρώιμος δείκτης ανάπτυξης διαβητικής νεφροπάθειας και μάλιστα δυνητικά αναστρέψιμη. Για το ΣΔ1, οι αρχικές μελέτες έδειξαν ότι το 80% περίπου των ασθενών εξελίσσεται σε κλινική νεφροπάθεια μετά από χρονικό διάστημα 10 ετών, ενώ νεότερες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν αυτό το υψηλό ποσοστό.^{7–9}

Στο ΣΔ2 υπάρχουν όμως λιγότερα δεδομένα. Το ποσοστό ανάλογης εξέλιξης αναφέρεται σημαντικά χαμηλότερο (20–25%), γεγονός που αποδίδεται στην υψηλή θνητότητα από καρδιαγγειακή νόσο των ασθενών.^{10–12}

Ο βαθμός της λευκωματοουρίας φαίνεται ότι σχετίζεται με επακόλουθη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, ενώ η μείωσή της βελτιώνει τη νεφρική πρόγνωση (βλέπε παρακάτω).

Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι η ΜΛ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων¹³ και θανάτων από αυτά, παρατηρείται ισχυρή συσχέτιση βαθμού ΜΛ και σχετικού κινδύνου,⁹ ενώ η μείωσή της μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων.¹⁴ Η συσχέτιση αυτή παρατηρείται όχι μόνο σε διαβητικούς αλλά τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και καρδιαγγειακά νοσήματα,^{15,16} προφανώς στα πλαίσια της αγγειοπάθειας την οποία εκφράζει. Η συνύπαρξή της με καταστάσεις όπως:

- πάχος των καρωτιδικών χιτώνων¹⁷
- παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια
- υπερτροφία αριστερής κοιλίας
- δυσλειτουργία ενδοθηλιακών κυττάρων
- καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου
- ινωδογόνο, αυξημένα επίπεδα παράγοντα vWF, ολική χοληστερόλη, VLDL, LDL, Lp(a), ↓HDL
- περιφερική νευροπάθεια

ερμηνεύει αυτή τη συσχέτιση και τη σημασία αναζήτησης της ΜΛ, της οποίας η μείωση αποτελεί θεραπευτικό στόχο για την αποτροπή ή την επιβράδυνση της εξέλιξης αυτών των επιπλοκών, όχι μόνο σε ασθενείς με ΣΔ αλλά και σε άτομα με υπέρταση και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας ή προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο.

Σήμερα, συνιστάται έλεγχος για ΜΛ των ασθενών με ΣΔ1 πέντε έτη μετά από την έναρξη του διαβήτη και μία φορά το χρόνο στη συνέχεια, ενώ αυτών με ΣΔ2 αρχικά

κατά τη διάγνωση του διαβήτη και στη συνέχεια μία φορά το χρόνο. Το σχέδιο παρακολούθησης της ΜΛ στους διαβητικούς ασθενείς συνοψίζεται στην εικόνα 2.

Ανεξάρτητα από τη διαπίστωση λευκωματουρίας, ιδίως όμως μετά από την ανίχνευσή της, στους διαβητικούς ασθενείς θεωρείται επιβεβλημένος ο συστηματικός έλεγχος της HbA1c, της αρτηριακής πίεσης, των λιπιδίων και της κρεατινίνης ανά εξάμηνο ή συχνότερα, ενώ συνιστάται επίσης και τακτικός έλεγχος για αμφιβληστροειδοπάθεια, νευροπάθεια και αγγειοπάθεια (στεφανιαία, περιφερική).

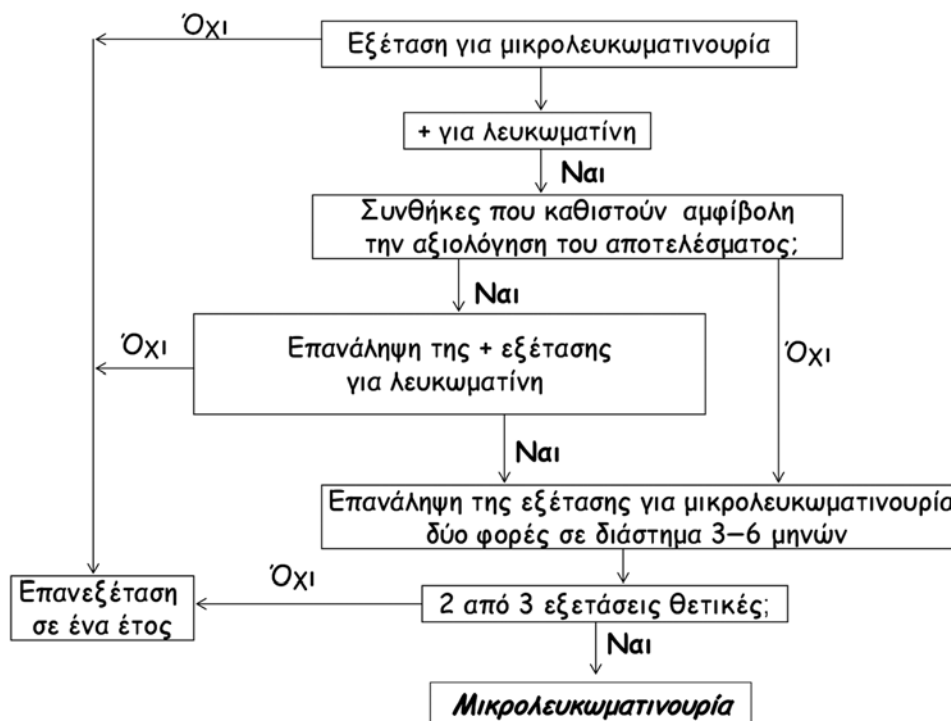
5. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΜΙΚΡΟΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΟΥΡΙΑΣ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Η ΜΛ εμφανίζεται σε ποσοστό 10–30% περίπου των διαβητικών ασθενών. Στο 1/3 περίπου αυτών υποστρέφει σε νορμολευκωματινουρία (NM), ενώ σε ποσοστό 20–40% εξελίσσεται σε πρωτεϊνουρία.^{10,18,19}

6. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΟΥΡΙΑΣ

Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός πρόκλησης της λευκωματινουρίας παραμένει άγνωστος, έχουν όμως ενοχοποιηθεί διάφορες λειτουργικές και δομικές μεταβολές του σπειράματος, όπως:

- Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, στην πρόκληση της



Εικόνα 2. Πλάνο παρακολούθησης της μικρολευκωματινουρίας.

οποίας συμβάλλει η υπεργλυκαιμία μέσω παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου και οξειδωτικού stress

- Η αύξηση της ενδοσπειραματικής πίεσης
- Η μείωση του ανιονικού φορτίου του σπειράματος,²⁰ της οποίας όμως η σημασία στην πρόκληση ΜΛ αμφισβητείται²¹
- Η διαταραχή του φραγμού μεγέθους στο σπείραμα (αύξηση στον αριθμό των μεγάλων πόρων, η οποία επιτρέπει τη διόδο μεγάλων πρωτεϊνών του πλάσματος στα ούρα)²²
- Η ενδονεφρική ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αθηρωματοσκλήρυνση²³ μέσω διαφόρων οδών, όπως IL-6, ROS, ICAM, αύξηση των υποδοχέων οξειδωμένης LDL, και αυξάνει την ενδοσπειραματική πίεση. Η μείωση της λευκωματουρίας με τη χορήγηση αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης ενισχύει τη σημασία των ανωτέρω
- Η μειωμένη επαναρρόφηση και διάσπαση της λευκωματίνης από το εγγύς σωληναριακό επιθηλιακό κύτταρο λόγω της επίδρασης αυξητικών παραγόντων και κυτταροκινών, όπως ο TGF-β.²⁴

7. ΜΙΚΡΟΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΟΥΡΙΑ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΒΛΑΒΗ

Η ΜΛ αντικατοπτρίζει κατάσταση γενικευμένης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, η οποία εκδηλώνεται στο νεφρό ως λευκωματινουρία και στα αγγεία ως αθηροσκλήρυνση. Αν το σπείραμα είναι διαπερατό στη λευκωματίνη, ο έσω χιτώνας των μεγάλων αρτηριών θα είναι διαπερατός στις λιποπρωτεΐνες.

Συχνά, η ΜΛ συνδυάζεται με αύξηση των δεικτών φλεγμονής (CRP, ινωδογόνο, IL-6, ICAM) καθώς και των δεικτών που υποδεικνύουν κατάσταση προπηκτικότητας (παράγοντας VIII, D-διμερή), συνδυασμός ο οποίος υποδηλώνει τη συμμετοχή φλεγμονώδους παράγοντα στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και συνοδεύεται από ακόμη μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων.²⁵

8. ΜΙΚΡΟΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΟΥΡΙΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1

8.1. Επιδημιολογία μικρολευκωματινουρίας σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1

Ο κίνδυνος εκδήλωσης κάποια στιγμή ΜΛ στο ΣΔ1 είναι 60%, ενώ συνήθως αυτή εμφανίζεται μετά από 7–10 χρόνια από την έναρξη του διαβήτη και σπάνια πριν από την πενταετία.

Η επίπτωση της ΜΛ είναι περίπου 4,8 περιπτώσεις/100

άτομα το χρόνο, ενώ ο επιπολασμός, που σχετίζεται άμεσα με τη διάρκεια του ΣΔ, υπολογίζεται σε 21% (10–28%) στη 15ετία^{26,27} και 33,6% στη 18ετία.²⁸

8.2. Η μικρολευκωματινουρία ως παράγοντας κινδύνου διαβητικής νεφροπάθειας σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1

Η ΜΛ αυξάνει κατά 400–500% τον κίνδυνο εξέλιξης σε κλινική νεφροπάθεια, ενώ χωρίς παρέμβαση το 50% των ασθενών με κλινική νεφροπάθεια θα οδηγηθεί σε ΧΝΝΤΣ στην επόμενη δεκαετία. Δεδομένα από σχετικά πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν εξέλιξη της ΜΛ σε κλινική πρωτεϊνουρία σε ασθενείς με ΣΔ1 σε ποσοστό 30–45% εντός 10 ετών. Ποσοστό 20–40% εμφανίζουν ύφεση της ΜΛ σε νορμολευκωματινουρία, ενώ 30–50% παραμένουν μικρολευκωματινουρικοί στο ίδιο χρονικό διάστημα.²⁹

Η εξέλιξη της ΜΛ σε κλινική νεφροπάθεια εξαρτάται από το χρόνο εμφάνισής της. Έτσι, οι περισσότεροι ασθενείς που αναπτύσσουν ΜΛ μέσα στα πρώτα 10 χρόνια από την έναρξη του ΣΔ1 εξελίσσονται σε μακρολευκωματινουρία, ενώ εξέλιξη παρατηρείται μόνο στο 25–50% των ασθενών με μεταγενέστερη εμφάνιση ΜΛ.^{30,31} Ασθενείς χωρίς ΜΛ εμφανίζουν σε πολύ χαμηλό ποσοστό κλινική νεφροπάθεια (4% σε χρονικό διάστημα 14 ετών).¹¹

8.3. Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης και εξέλιξης της μικρολευκωματινουρίας σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1

Οι παράγοντες κινδύνου αναφορικά με την εμφάνιση και την εξέλιξη της ΜΛ σε ΣΔ1 είναι:

- Κακή ρύθμιση σακχάρου (HbA1c)
- Αυξημένα επίπεδα λευκωματινουρίας
- Κάπνισμα
- Άρρεν φύλο
- Ηλικία
- Υψηλή αρτηριακή πίεση
- Χαμηλό ανάστημα
- Μακρά διάρκεια σακχαρώδους διαβήτη
- Αυξημένα LDL, τριγλυκερίδια
- Γενετικοί παράγοντες (οικογενειακό ιστορικό νεφροπάθειας, αρτηριακής υπέρτασης, ACE πολυμορφισμός).^{26,28,32–34}

8.3.1. Ρύθμιση σακχάρου. Μελέτες έχουν αναδείξει εμφάνιση ΜΛ σε μεγαλύτερο ποσοστό σε ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα HbA1c, δηλαδή πτωχότερη ρύθμιση του σακχάρου του αίματος. Στη μελέτη των Hovind et al, όπου συμπεριλήφθηκαν 1.613 ασθενείς με ΣΔ1, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ΜΛ σε τιμές HbA1c >8,1%.³⁵

Στη μελέτη αυτή, σημαντικός κλινικός προγνωστικός παράγοντας εμφάνισης ΜΛ ήταν επίσης και οι υψηλότερες τιμές μέσης αρτηριακής πίεσης.²⁸ Φαίνεται, λοιπόν, ότι υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις σχετικά με τη σημασία της επαναφοράς των επιπέδων γλυκόζης στα φυσιολογικά ή περίπου στα φυσιολογικά επίπεδα για την πρόληψη εκδήλωσης διαβητικής νεφροπάθειας. Χρειάζεται όμως μακρά περίοδος άριστης ρύθμισης του σακχάρου για να επιτευχθεί αυτό το αποτέλεσμα και όσο το δυνατόν πιο έγκαιρη εφαρμογή αυτής της παρέμβασης όταν δεν έχει ακόμη εκδηλωθεί νεφροπάθεια ή τουλάχιστον όταν βρίσκεται ακόμη σε προκλινικό στάδιο.

8.3.2. Διάρκεια σακχαρώδους διαβήτη. Έχει βρεθεί συσχέτιση ανάμεσα στη διάρκεια του ΣΔ και την εμφάνιση ΜΛ. Έτσι, διάρκεια ΣΔ 10–15 έτη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΜΛ, κίνδυνος που μειώνεται όμως μετά τα 14 έτη από την εμφάνιση του ΣΔ.²⁸ Ασθενείς που δεν εμφάνισαν πρωτεϊνουρία σε χρονικό διάστημα 20 ετών από την έναρξη του ΣΔ, έχουν πολύ μικρό κίνδυνο ανάπτυξης κλινικής νεφροπάθειας (1% ετησίως).³⁶

8.3.3. Αρτηριακή υπέρταση. Δεν έχει βρεθεί σταθερή συσχέτιση της αρτηριακής υπέρτασης (ΑΠ) με τη ΜΛ. Μελέτες έχουν δείξει εξέλιξη της ΝΛ σε ΜΛ σε ασθενείς με υψηλότερες τιμές μέσης αρτηριακής πίεσης.²⁸ Αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) και διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) ακόμη και στα ανώτερα φυσιολογικά όρια σχετίζεται με εμφάνιση ΜΛ. Ασθενείς με ΣΔ1 και ΝΛ έχουν συνήθως αρτηριακή πίεση <130/80 mmHg, ενώ η εμφάνιση ΜΛ συνοδεύεται σε ποσοστό 15–25% με αρτηριακή υπέρταση, η οποία επιτείνεται καθώς η νόσος εξελίσσεται προς κλινική νεφροπάθεια.

8.3.4. Υπερλιπιδαιμία. Η υπερλιπιδαιμία παίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής βλάβης γενικότερα αφενός σε παθήσεις που χαρακτηρίζονται από βλάβη του σπειραματικού τριχοειδικού τοιχώματος λόγω αυξημένης παροχής λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών στο μεσάγγειο και αφετέρου λόγω της άμεσης πρόκλησης από την υπερχοληστερολαιμία αυξημένης σύνθεσης αγγειοδιασταλτικών νεφρικών εικοσανοειδών. Μελέτες σε ασθενείς με ΣΔ1 και 2 έχουν δείξει συσχέτιση της υπερλιπιδαιμίας με την εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας.

8.4. Ύφεση/υποστροφή της μικρολευκωματινουρίας σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1

Σειρά μελετών έχουν δείξει υποστροφή της ΜΛ σε ΝΛ σε ασθενείς με ΣΔ1 σε ποσοστά 20–60% σε χρονική περίοδο παρακολούθησης 5–18 έτη.^{28,37} Σημαντική είναι η παρακάτω, σχετικά πρόσφατη, προοπτική μελέτη του

Perkins σε 386 διαβητικούς τύπου 1 με σταθερή ΜΛ, οι οποίοι βρίσκονταν υπό παρακολούθηση για 6 έτη (ανά διητή διαστήματα). Ως υποστροφή της ΜΛ ορίστηκε η μείωση κατά 50% του ποσού αποβολής λευκωματίνης από τη μία διητία στην επόμενη.

Η εξαετής αθροιστική επίπτωση της υποστροφής της ΜΛ ήταν 58% και έτσι, στο τέλος της εξαετίας, το 40% των ασθενών ήταν νορμολευκωματινουρικοί, ενώ μόνο το 15% εξελίχθηκε σε κλινική νεφροπάθεια. Η υποστροφή της ΜΛ σχετίστηκε ανεξάρτητα με ΜΛ μικρής διάρκειας, νεαρή ηλικία, HbA1c <8%, ΣΑΠ <115 mmHg, χοληστερόλη <198 mg/dL και τριγλυκερίδια <145 mg/dL, ενώ δεν σχετίστηκε με τη λήψη αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (α-MEA). Από αυτή τη μελέτη εξάγεται το συμπέρασμα ότι ΜΛ μικρής διάρκειας (ανεξάρτητα από τη διάρκεια του διαβήτη) είναι πιο πιθανό να υποστρέψει απ' ό,τι η εγκατεστημένη επί μακρόν και ότι με πολυπαράγοντική παρέμβαση το ποσοστό ύφεσής της μπορεί να αυξηθεί σημαντικά.³⁸

8.5. Ο ρόλος των αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 με μικρολευκωματινουρία

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι οι α-MEA μειώνουν τη ΜΛ και αναστέλλουν ή επιβραδύνουν την εξέλιξη προς λευκωματουρία στους ασθενείς με ΣΔ1 με ή χωρίς αρτηριακή υπέρταση. Η δράση τους αυτή είναι ανεξάρτητη από την αντιυπερτασική τους δράση.

Σύμφωνα με τη μελέτη EUCLID σε 530 νορμοτασικούς ασθενείς με ΣΔ1 και ΝΛ ή ΜΛ, η χορήγηση λισινοπρίλης μείωσε το ποσό απέκκρισης λευκωματίνης στους ασθενείς με ΜΛ, ενώ το ποσό αυτό αυξήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν placebo (μέση διαφορά 50 mg/ημέρα). Στους ασθενείς με ΝΛ παρατηρήθηκε μικρή αύξηση στο ποσό απέκκρισης λευκωματίνης (μέση διαφορά 1,4 mg/ημέρα). Αξιοσημείωτο είναι ότι η ομάδα των ασθενών που έλαβαν λισινοπρίλη εμφάνιζε χαμηλότερη ΔΑΠ σε σχέση με την ομάδα που έλαβε placebo.³⁹

Σύμφωνα με τη Microalbuminuria Captopril Study Group, η χορήγηση καπτοπρίλης σε 317 ασθενείς με ΣΔ1 και φυσιολογική ΑΠ μείωσε σημαντικά το ποσοστό εμφάνισης κλινικής πρωτεϊνουρίας σε σχέση με την ομάδα που έλαβε placebo (7,6% έναντι 23,1%). Επίσης, μείωσε την απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα κατά 9,6% ετησίως, ενώ, αντίθετα, στην ομάδα που έλαβε placebo παρατηρήθηκε αύξηση της απέκκρισης κατά 14,2%. Επιπλέον, ο ρυθμός μείωσης της κάθαρσης κρεατινίνης ήταν ταχύτερος στην ομάδα του placebo σε σχέση με την ομάδα που έλαβε καπτοπρίλη (6,4 έναντι 1,4 mL/min/1,73 m²/έτος).⁴⁰

Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι οι α-MEA υπερέχουν σε σχέση με άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών σε ασθενείς με ΜΛ. Έχει φανεί υπεροχή της περινδοπρίλης σε σχέση με τη νιφεδιπίνη όσον αφορά στη μείωση της εξέλιξης της ΜΛ σε κλινική νεφροπάθεια σε διαβητικούς τύπου 1 ασθενείς με φυσιολογική ΑΠ.⁴¹

Γενικεύοντας τα συμπεράσματα μελετών σε ασθενείς με ΣΔ2, μπορούμε να πιθανολογήσουμε ότι οι α-MEA και οι αναστολείς των υποδοχέων αγγειοτασίνης (ΑΥΑ) είναι εξίσου αποτελεσματικοί όσον αφορά στη νεφροπροστατευτική τους δράση και σε ασθενείς με ΣΔ1.^{42,43}

8.6. Πρόληψη διαβητικής νεφροπάθειας σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1

Η πρωτογενής και η δευτερογενής πρόληψη συνίσταται σε:

8.6.1. Έλεγχος της αρτηριακής πίεσης. Η απέκκριση λευκωματίνης και η εξέλιξη σε κλινική νεφροπάθεια μπορεί να περιοριστούν με επιθετική αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης, ειδικά με α-MEA. Όταν μάλιστα η ΜΛ είναι εγκατεστημένη, η ΑΠ είναι ισχυρότερος δείκτης του κινδύνου εξέλιξης απ' ό,τι η HbA1c.³⁹ Όσον αφορά στην πρωτογενή πρόληψη, δεν συνιστάται χορήγηση α-MEA σε ασθενείς με ΝΛ και ΑΠ <130/80 mmHg. Εκείνο που συνιστάται είναι παρακολούθηση του λόγου λευκωματίνης/κρεατινίνη ανά 6–12 μήνες και, αν παρατηρείται τάση αύξησης στο ρυθμό απέκκρισης λευκωματίνης (ΡΑΛ) ή και στην ΑΠ, τότε χορηγείται ο α-MEA.

8.6.2. Έλεγχος σακχάρου αίματος. Η DCCT Trial (The Diabetes Control and Complications Trial) περιέλαβε 1.441 διαβητικούς ασθενείς, μισοί από τους οποίους αντιμετωπίστηκαν με εντατικοποιημένο σχήμα, ενώ οι υπόλοιποι με συμβατικό σχήμα ινσουλινοθεραπείας. Στην αρχή της μελέτης μόνο 73 ασθενείς εμφάνιζαν ΜΛ. Στο τέλος, η μελέτη ανέδειξε μείωση κατά 34% στη συνολική επίπτωση της ΜΛ σε νορμολευκωματιναιικούς ασθενείς χωρίς αμφιβληστροειδοπάθεια στην ομάδα της εντατικοποιημένης χορήγησης ινσουλίνης. Όμως, ακόμη και με καλή ρύθμιση του σακχάρου περίπου 16% των ασθενών εμφάνισαν ΜΛ κατά τη διάρκεια της μελέτης (6,5 έτη), γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι γενετικοί παράγοντες προδιαθέτουν επίσης στην εμφάνιση της ΜΛ.⁴⁴

Όσον αφορά στους ασθενείς που είχαν ΜΛ, ο ρυθμός απέκκρισης λευκωματίνης αυξήθηκε κατά 6,5% ετησίως στην ομάδα της συμβατικής χορήγησης ινσουλίνης, ενώ δεν παρουσίασε μεταβολή στην ομάδα της εντατικοποιημένης παρέμβασης. Η διαφορά στην εμφάνιση μακρο-

λευκωματινουρίας ανάμεσα στις δύο ομάδες όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Παρότι η εντατικοποιημένη χορήγηση ινσουλίνης δεν επέφερε σημαντική μείωση στην εξέλιξη της ΜΛ σε πρωτεϊνουρία και στην εμφάνιση μακροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ, εντούτοις συνιστάται επειδή επιβραδύνει την ανάπτυξη άλλων μικροαγγειακών επιπλοκών.³²

Τέλος, μετα-ανάλυση 7 τυχαιοποιημένων μελετών σε ασθενείς με ΣΔ1 και ΝΛ ή ΜΛ ανέδειξε μείωση του κινδύνου εξέλιξης της νεφροπάθειας (οριζόμενης ως αύξηση του ΡΑΛ) με την εντατικοποιημένη χορήγηση ινσουλίνης σε σχέση με τη συμβατική χορήγηση. Το 80% των ασθενών ήταν νορμολευκωματινουρικοί.⁴⁵

8.6.3. Αναστολείς συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης (ΣΡΑ). Οι αναστολείς ΣΡΑ συνιστώνται τόσο σε υπερτασικούς, όσο και σε νορμοτασικούς ασθενείς με ΣΔ1 και ΜΛ. Πέρα από την ευεργετική δράση των α-MEA, καθώς και σε μη ανοχή αυτών, χορηγούνται ΑΥΑ, παρόλο που δεν υπάρχουν μεγάλης κλίμακας μακροχρόνιες μελέτες χορήγησής τους. Αντίθετα, η λήψη α-MEA για πρωτογενή πρόληψη της διαβητικής νεφροπάθειας (ΔΝ) συνιστάται μόνο στους υπερτασικούς, ενώ δεν υπάρχει τεκμηριωμένη άποψη χορήγησής τους για νεφροπροστασία σε ασθενείς με φυσιολογική ΑΠ. Για τη διερεύνηση της ευεργετικότητας ή μη χορήγησης ΑΥΑ στην πρωτογενή πρόληψη βρίσκεται σε εξέλιξη η μελέτη ROADMAP, της οποίας τα αποτελέσματα αναμένονται το 2012.⁴⁶

8.6.4. Έλεγχος λιπιδίων. Χορήγηση στατινών ενδείκνυται, με στόχο τη μείωση της LDL <70 mg/dL για καρδιαγγειακή προστασία. Οι στατίνες βελτιώνουν τη νεφρική επιβίωση μειώνοντας τα κυκλοφορούντα επίπεδα της LDL, εμποδίζοντας την οξειδωση της LDL και βελτιώνοντας την ενδοθηλιακή λειτουργία. Εκτός των ανωτέρω, φαίνεται επίσης ότι οι στατίνες μπορούν άμεσα να μειώσουν και τη λευκωματινουρία σε ασθενείς με ΣΔ1.⁴⁷

8.6.5. Διακοπή καπνίσματος. Το κάπνισμα έχει συσχετιστεί με πρώιμη ανάπτυξη μικροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη και μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο στην εμφάνιση του ΣΔ2.

8.6.6. Άσκηση. Συνιστάται σταδιακή έναρξη της άσκησης. Προτιμάται το περπάτημα, το τρέξιμο, το ποδήλατο και τα ομαδικά αθλήματα με μπάλα. Προτείνεται η καθημερινή προγραμματισμένη άσκηση διάρκειας 30 min–1 ώρας. Να αποφεύγονται αυστηρά οι καταδύσεις στους διαβητικούς ασθενείς.

8.6.7. Ασπιρίνη. Συνιστάται η χορήγησή της σε χαμηλές δόσεις (75–162 mg/ημέρα) για καρδιοπροστασία σε διαβητικούς ασθενείς με ΜΛ.

9. ΜΙΚΡΟΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΟΥΡΙΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

9.1. Επιδημιολογία μικρολευκωματινουρίας σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Ποσοστό 20–40% των ασθενών με ΣΔ2 αναπτύσσουν ΜΛ μέσα σε 10–15 χρόνια από την εισβολή του ΣΔ. Ποσοστό όμως 5–10% των ασθενών με ΣΔ2 έχουν ΜΛ τη στιγμή της διάγνωσης του διαβήτη λόγω του γεγονότος ότι ο ΣΔ2 μπορεί να προϋπάρχει για χρόνια πριν από τη διάγνωση του, αλλά και γιατί αφορά σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας με πολλά συνυπάρχοντα προβλήματα, όπως αρτηριακή υπέρταση, αθηρωμάτωση κ.ά. Ο επιπολασμός της ΜΛ σε ΣΔ2 κυμαίνεται από 7–47% στις διάφορες μελέτες. Η μεγάλη αυτή διακύμανση των αποτελεσμάτων οφείλεται σε εθνικές/γενετικές διαφορές και σε διαφορές στη μεθοδολογία και το σχεδιασμό των διαφόρων μελετών. Σε μια μελέτη σε Ιάπωνες ασθενείς με ΣΔ2, ο οποίος διαγνώστηκε πριν από το 2003, ο επιπολασμός της ΜΛ ήταν 32%.⁴⁸

9.2. Η μικρολευκωματινουρία ως προγνωστικός δείκτης διαβητικής νεφροπάθειας σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Εξέλιξη της ΜΛ σε μακρολευκωματινουρία λαμβάνει χώρα στο 20–40% των ασθενών της Καυκάσιας φυλής σε 15–20 χρόνια από την έναρξη του διαβήτη,^{10,49} ενώ ποσοστό 20% των ασθενών θα καταλήξει σε ΧΝΝΤΣ σε διάστημα 20 ετών από την έναρξη της πρωτεϊνουρίας. Γενικά, ο ΣΔ2 έχει περισσότερο καλοήγη πορεία όσον αφορά στην εξέλιξη της νεφροπάθειας σε σχέση με το ΣΔ1, προφανώς λόγω της πιθανής συνύπαρξης άλλων αιτιών πρωτεϊνουρίας, όπως η καλοήγη νεφροσκλήρυνση, που εμφανίζουν μικρότερο ποσοστό εξέλιξης σε κλινική νεφροπάθεια. Μελέτες σε Ινδιάνους Pima με ΣΔ2 ανέδειξαν εξέλιξη της ΜΛ σε κλινική νεφροπάθεια σε 37–42% σε 4–5 χρόνια, υποδεικνύοντας ότι γενετικοί παράγοντες παίζουν ρόλο στην εξέλιξη της ΜΛ. Ίσως όμως στο αποτέλεσμα αυτό να συμβάλλει και η νεαρότερη ηλικία των ανωτέρω ασθενών, που αποκλείει τη συνύπαρξη άλλων ενοχοποιητικών παραγόντων και θέτει ως πλέον πιθανή διάγνωση της νεφροπάθειας το διαβήτη.⁵⁰

Ο Mogensen επιβεβαίωσε ότι η ΜΛ στους διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 όχι μόνο σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε κλινική νεφροπάθεια αλλά και με αυξημένη θνητότητα –κυρίως λόγω καρδιαγγειακής νόσου– πριν φθάσουν σε ΧΝΝΤΣ. Όμως, αν οι ασθενείς αυτοί επιβιώσουν, εξελίσσονται από το στάδιο της ΜΛ σε πρωτεϊνουρία και ΧΝΝΤΣ σε όμοιο βαθμό με τους ασθενείς με ΣΔ1.¹⁰

Η μεγαλύτερη μελέτη σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΣΔ2 είναι η UKPDS. Μέσα στα 10 έτη από τη διάγνωση του διαβήτη, ποσοστό 24,9% των ασθενών εμφάνισαν ΜΛ και 3,8% μακρολευκωματινουρία. Ο κίνδυνος μετάπτωσης από το ένα στάδιο νεφροπάθειας στο επόμενο ήταν 2–3% το χρόνο. Όσο προχωρούσε η νεφροπάθεια σε μεταγενέστερο στάδιο, ο κίνδυνος θανάτου ήταν μεγαλύτερος από τον κίνδυνο εξέλιξης σε ΧΝΝΤΣ. Έτσι, ο ετήσιος ρυθμός θανάτου για άτομα με ΜΛ ήταν 2%, γι' αυτά με πρωτεϊνουρία 3,5% και για εκείνα με ΧΝΝΤΣ 12,1%.¹⁸

Μείωση της ΜΛ κατά 50% σχετίστηκε με ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών και νεφρικών συμβαμάτων και του ετήσιου ρυθμού μείωσης του δείκτη σπειραματικής διήθησης σε ασθενείς με ΣΔ2.⁵¹

9.3. Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης και εξέλιξης της μικρολευκωματινουρίας σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Οι παράγοντες εμφάνισης και εξέλιξης της ΜΛ είναι ίδιοι με εκείνους που αναφέρθηκαν στο ΣΔ1 (υπεργλυκαιμία, υπέρταση, κάπνισμα).⁵²

9.4. Ο ρόλος των αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με μικρολευκωματινουρία

Μελέτες έδειξαν ευνοϊκά αποτελέσματα με τη χορήγηση α-MEA σε ΝΛ (μελέτη Benedict) και ΜΛ (μελέτη HOPE). Αντίθετα, τα φάρμακα αυτά δεν φαίνεται να έχουν ευεργετική δράση στο στάδιο της πρωτεϊνουρίας όσον αφορά στην επιβράδυνση της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας (μελέτη REIN). Από την άλλη πλευρά, η χορήγηση ΑΥΑ επιδρά ευνοϊκά σε διαβητικούς ασθενείς με ΜΛ (μελέτες IRMA, MARVAL)^{42,43} και πρωτεϊνουρία (μελέτες IDNT,^{53,54} RENAAL).⁵⁵ Σε ασθενείς με ΣΔ2 και ΜΛ, οι α-MEA και ΑΥΑ φαίνεται ότι έχουν ισοδύναμη νεφροπροστατευτική δράση. Επιπλέον, οι αναστολές ΣΡΑ έχουν και καρδιοπροστατευτική δράση.

Σύμφωνα με τη μελέτη Micro-HOPE, η χορήγηση ραμιπρίλης σε διαβητικούς ασθενείς (ΣΔ2) με ΜΛ ή ΝΛ, ηλικίας >55 ετών, με έναν επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου, οδήγησε σε μείωση της λευκωματινής στα ούρα και του κινδύνου εμφάνισης κλινικής νεφροπάθειας, καθώς επίσης και σε μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας μετά από 4 χρόνια παρακολούθησης.⁵⁶

Τα τελευταία χρόνια, δημοσιεύτηκαν και τα αποτελέσματα μελετών με χρήση ΑΥΑ. Από τη μελέτη IRMA II προέκυψε το συμπέρασμα ότι η χορήγηση ιρμπεσαρτάνης σε υπερτασικούς ασθενείς με ΣΔ2, ΜΛ και υπέρταση μείωσε σημαντικά το

ποσοστό εξέλιξης της ΜΛ σε κλινική νεφροπάθεια μετά από τα 2 χρόνια παρακολούθησης και μάλιστα το αποτέλεσμα ήταν ευνοϊκότερο με 300 mg ιμπεσαρτάνης σε σχέση με τα 150 mg και ακόμη περισσότερο σε σχέση με το placebo. Έτσι, το ποσοστό εξέλιξης σε διαβητική νεφροπάθεια μετά από 2 χρόνια ήταν 5%, 10% και 15%, με τα 300 mg, 150 mg και το placebo, αντίστοιχα. Επίσης, με τη χορήγηση 300 mg ιμπεσαρτάνης παρατηρήθηκε σε μεγαλύτερο ποσοστό ύφεση της ΜΛ σε ΝΛ. Η νεφροπροστατευτική της δράση ήταν ανεξάρτητη της αντιυπερτασικής της δράσης.⁴² Από τη μελέτη αυτή φάνηκε επίσης ότι μεγαλύτερη δόση ΑΥΑ σχετίστηκε με καλύτερη νεφρική έκβαση ανεξάρτητα από την αντιυπερτασική δράση. Παρόλα αυτά, η ιδανική δόση των α-MEA και ΑΥΑ για τη μείωση της ΜΛ και τη βελτίωση της νεφρικής επιβίωσης δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί. Πολλές μελέτες διεξάγονται με αυτόν το στόχο. Οι Rossing et al διερεύνησαν τις επιδράσεις της ιμπεσαρτάνης 600 ή 900 mg/ημέρα, σε σύγκριση με την επικρατούσα έως τώρα μέγιστη δόση της, δηλαδή τα 300 mg/ημέρα, σε ασθενείς με ΣΔ2 και αρτηριακή υπέρταση. Δόση των 900 mg ιμπεσαρτάνης επέφερε 15% επιπρόσθετη μείωση της ΜΛ σε σύγκριση με τα 300 mg, παρά το γεγονός ότι δεν υπήρχε περαιτέρω αντιυπερτασική δράση.⁵⁷

Ο βαθμός μείωσης της πρωτεϊνουρίας με αναστολείς ΣΡΑ ποικίλλει, αλλά κατά μέσον όρο είναι περίπου 40%. Η αύξηση της δόσης των α-MEA ή ΑΥΑ οδηγεί σε περαιτέρω μείωση της λευκωματινουρίας ακόμη και αν έχει επιτευχθεί ο στόχος της ΑΠ. Οι μελέτες συνδυασμού α-MEA και ΑΥΑ δείχνουν ευνοϊκά αποτελέσματα από την άποψη της μεγαλύτερης μείωσης της ΑΠ και περαιτέρω μείωσης της απέκκρισης λευκωματίνης στα ούρα, αλλά απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες, μακρύτερης διάρκειας, που θα εκτιμήσουν την επίδραση του συνδυασμού στην επιβράδυνση της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας. Η μελέτη CALM σε ασθενείς με ΣΔ2, ΜΛ και ΑΥ που τυχαιοποιήθηκαν σε μονοθεραπεία με λισινοπρίλη 20 mg/ημέρα, καντεσαρτάνη 16 mg/ημέρα ή συνδυασμένη θεραπεία στις ίδιες δόσεις ανέδειξε σημαντική μείωση της ΑΠ και μεγαλύτερη μείωση στην απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα με το συνδυασμό σε σχέση με τη μονοθεραπεία.⁵⁸

Δεν υπάρχουν ολοκληρωμένες μελέτες σύγκρισης ούτε και οριστική άποψη για την υπεροχή κάποιας από τις δύο κατηγορίες τόσο σε αρχόμενη όσο και σε κλινική νεφροπάθεια σε ΣΔ1 και 2. Πιο δημοφιλείς είναι οι ΑΥΑ λόγω καλύτερης ανοχής και λιγότερων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Στη μελέτη DETAIL, ασθενείς με ΣΔ2, αρτηριακή υπέρταση και πρώιμα στάδια νεφροπάθειας (το 80% είχαν ΜΛ) τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα λήψης τελμισαρτάνης 80 mg/ημέρα και στην ομάδα της εναλαπρίλης 20 mg/ημέρα.

Μετά από 5 έτη παρατηρήθηκε ισότιμη μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR), άρα τα δύο φάρμακα ήταν εξίσου αποδοτικά στην επιβράδυνση της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε αύξηση του ρυθμού απέκκρισης λευκωματίνης στα ούρα. Χαμηλά ποσοστά καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας παρατηρήθηκαν και στις δύο ομάδες.⁶⁰ Φαίνεται λοιπόν ότι στους ασθενείς με ΣΔ2 και ΜΛ οι α-MEA είναι τουλάχιστον το ίδιο αποδοτικοί με τους ΑΥΑ.

9.5. Ύφεση μικρολευκωματινουρίας σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Έχει παρατηρηθεί ύφεση της ΜΛ σε ποσοστό 50% των ασθενών, δηλαδή μεγαλύτερο από το ποσοστό που εμφάνισε εξέλιξη σε πρωτεϊνουρία (28%). Η ΜΛ μικρής διάρκειας, η ρύθμιση του σακχάρου, της ΑΠ, η λήψη α-MEA, ΑΥΑ, τα χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων σχετίστηκαν, ανεξάρτητα, με την υποχώρηση της ΜΛ.

Όσο περισσότεροι παράγοντες ήταν κάτω από το παθολογικό όριο, τόσο μεγαλύτερη ήταν η πιθανότητα ύφεσης της ΜΛ. Επομένως, απαιτείται πολυπαραγοντική παρέμβαση (ΣΑΠ <130 mmHg, αναστολή ΣΡΑ, LDL <100 mg/dL, HbA1c <7%, διακοπή καπνίσματος, απώλεια βάρους, άσκηση, περιορισμός αλάτος) για πρόληψη της ΔΝ και των καρδιαγγειακών επιπλοκών και στο ΣΔ2.⁶⁰

9.6. Εντατικοποιημένη συνδυασμένη παρέμβαση σε ασθενείς με μικρολευκωματινουρία και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Η μελέτη STENO 2 συνέκρινε τη μακροχρόνια επίδραση μιας εντατικοποιημένης αγωγής, η οποία περιελάμβανε πολλούς τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου, σε σχέση με τη συνήθως εφαρμοζόμενη αγωγή σε ασθενείς με ΣΔ2 και ΜΛ. Οι 160 ασθενείς που περιελήφθησαν στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, δηλαδή της συμβατικής και της εντατικής συνδυασμένης παρέμβασης που περιελάμβανε δίαιτα με χαμηλά λιπαρά, άσκηση, διακοπή καπνίσματος, α-MEA ή ΑΥΑ ανεξαρτήτως επιπέδου ΑΠ και ασπιρίνη. Οι θεραπευτικοί στόχοι της αγωγής ήταν: ΑΠ <130/80 mmHg, χοληστερόλη <175 mg/dL, τριγλυκερίδια <150 mg/dL και HbA1c <6,5%. Η ομάδα εντατικοποιημένης παρέμβασης εμφάνισε:

- Μετά από 4 έτη, μείωση της εμφάνισης μακρολευκωματινουρίας σε ποσοστό 61%, μείωση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας κατά 58% και μείωση της νευροπάθειας κατά 63%
- Μετά από 8 έτη, μείωση κατά 55% του καρδιαγγειακού θανάτου και των μακροαγγειακών επιπλοκών.

Επίσης, παρατηρήθηκε ύφεση της ΜΛ στο 31,4% των ασθενών.⁶¹⁻⁶³

9.7. Πρόληψη διαβητικής νεφροπάθειας σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Η πρωτογενής και η δευτερογενής πρόληψη συνίσταται σε:

9.7.1. Έλεγχος αρτηριακής πίεσης. Είναι γνωστό ότι αρτηριακή υπέρταση παρατηρείται στο 30% των ασθενών με ΣΔ2 τη στιγμή της διάγνωσής του, ενώ το ποσοστό των ατόμων με πρωτεϊνουρία και ΣΔ2 που έχει και υπέρταση είναι περίπου 70%. Η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης έχει συσχετιστεί με μείωση της εξέλιξης των μικροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη, των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και των θανάτων.⁶⁴ Στη μελέτη UKPDS, η μείωση της ΑΠ σχετίστηκε επίσης με μείωση της ΜΛ κατά 30%.⁶⁵

9.7.2. Έλεγχος σακχάρου αίματος. Σύμφωνα με τη μελέτη UKPDS, εντατικοποιημένος γλυκαιμικός έλεγχος (HbA1c 7% σε σχέση με 7,9% στην ομάδα της συμβατικής παρέμβασης), σε χρονικό διάστημα 9 ετών, μείωσε τον κίνδυνο μικροαγγειακών επιπλοκών (μείωση της εμφάνισης ΜΛ, αλλά όχι σε σημαντικό βαθμό την εξέλιξη της ΜΛ σε πρωτεϊνουρία), χωρίς να μειώσει όμως τον κίνδυνο μακροαγγειακών επιπλοκών.⁶⁵ Η μελέτη Kumamoto έδειξε μείωση της εμφάνισης ή της εξέλιξης της νεφροπάθειας στην ομάδα της εντατικοποιημένης χορήγησης ινσουλίνης (≥ 3 ενέσεις ινσουλίνης, HbA1c $7,1 \pm 1,1\%$) σε σχέση με την ομάδα της συμβατικής χορήγησης ινσουλίνης (HbA1c $9,41 \pm 1,5\%$). Ο μικρός αριθμός ασθενών όμως περιορίζει τη βαρύτητα αυτής της μελέτης.⁶⁶

9.7.3. Αναστολείς ΣΡΑ. Η χορήγηση αναστολέων ΣΡΑ σε νορμολευκωματουρικούς και υπερτασικούς ασθενείς με ΣΔ2 έχει προστατευτική δράση όσον αφορά στην πρόληψη ή την καθυστέρηση της εμφάνισης νεφροπάθειας (μελέτη Benedict). Στη μελέτη αυτή, που διεξήχθη σε 1.204 άτομα με ΣΔ2, αρτηριακή υπέρταση και νορμολευκωματουρία, η χορήγηση τραντολαπρίλης ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με βεραπαμίλη καθυστέρησε την εμφάνιση ΜΛ σε όμοιο βαθμό και μάλιστα σε βαθμό μεγαλύτερο από τον αναμενόμενο λόγω μείωσης της αρτηριακής πίεσης.⁶⁷ Σε νορμοτασικούς όμως ασθενείς δεν έχει επιβεβαιωθεί η ευνοϊκή τους επίδραση.

Όσον αφορά στη δευτερογενή πρόληψη, δηλαδή σε ασθενείς με υπάρχουσα ΜΛ, η χορήγηση αυτής της κατηγορίας φαρμάκων συνιστάται ανεξάρτητα από τη συνύπαρξη ή όχι αρτηριακής υπέρτασης. Παρότι δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία για τη δράση των α-MEA σε αυτή την κατηγορία, χωρίς δηλαδή συνύπαρξη υπέρτασης, η τάση είναι να χορηγούνται, ιδιαίτερα αν υπάρχουν και άλλοι παράγοντες

του μεταβολικού συνδρόμου (δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία). Γενικά, οι ενδείξεις χορήγησης α-MEA ή ΑΥΑ σε ασθενείς με ΣΔ2 περιλαμβάνουν τη ΜΛ, ΑΠ >130/80 mmHg ή και αύξηση της συγκέντρωσης της κρεατινίνης πλάσματος.

9.7.4. Έλεγχος λιπιδίων

9.7.5 Διακοπή καπνίσματος. Το κάπνισμα, εκτός από το γεγονός ότι αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, αποτελεί και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη νεφροπάθειας στο ΣΔ2. Διακοπή του καπνίσματος, μόνο, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εξέλιξης της νεφροπάθειας κατά 30%.

9.7.6. Άσκηση

9.7.7. Ασπιρίνη

9.7.8. Περιορισμό οινοπνεύματος. Γενικά, θα πρέπει να αποφεύγονται τα οινοπνευματώδη. Οι ασθενείς μπορούν να καταναλώνουν λίγο ξηρό κρασί (1-2 ποτήρια) ή λίγο ούισκι. Δεν επιτρέπονται τα ηδύποτα και η μπύρα.

9.8. Αναστολείς διαύλων ασβεστίου και διαβητική νεφροπάθεια

Οι διυδροπυριδινικοί αναστολείς ασβεστίου ως αρχική θεραπεία δεν είναι περισσότερο αποδοτικοί από το placebo. Η χορήγησή τους στη νεφροπάθεια συνιστάται μόνον ως επιπρόσθετη θεραπεία για περαιτέρω μείωση της ΑΠ σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη α-MEA ή ΑΥΑ. Συνιστώνται μόνο εφόσον οι άλλες κατηγορίες αντενδείκνυνται ή είναι ανεπιτυχείς στη ρύθμιση της ΑΠ.

Οι μη διυδροπυριδινικοί αναστολείς ασβεστίου ασκούν ίδια νεφροπροστατευτική δράση με τους α-MEA και μειώνουν τη λευκωματουρία.⁶⁸ Πιο συγκεκριμένα, τα φάρμακα αυτά έχουν αντιπρωτεϊνουρική δράση αποκαθιστώντας την εκλεκτικότητα της σπειραματικής μεμβράνης για τη διέλευση μακρομορίων, επιβραδύνουν την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης και εκδηλώνουν συνεργική δράση με τους α-MEA.

9.9. β-αποκλειστές και μικρολευκωματουρία

Σύμφωνα με τη μελέτη UKPDS, οι β-αποκλειστές επιφέρουν ίδιο αποτέλεσμα με τους α-MEA όσον αφορά στη μείωση της επίπτωσης της ΜΛ και της μακρολευκωματουρίας και στην καρδιοπροστασία σε ασθενείς με ΣΔ2.⁶⁹

10. ΡΥΘΜΙΣΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΜΕ ΜΙΚΡΟΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΟΥΡΙΑ

Πρωταρχικός στόχος είναι η μείωση της ΑΠ, η οποία έχει

μεγαλύτερη σημασία έναντι της κατηγορίας φαρμάκων που χρησιμοποιούνται και της πιθανής νεφροπροστατευτικής τους δράσης.

Φάρμακα πρώτης εκλογής είναι οι αναστολείς ΣΡΑ, οι οποίοι παρέχουν επιπρόσθετο όφελος στη νεφρική λειτουργία.

Σε ασθενείς με ΣΔ και υπέρταση, η μελέτη CAPPP (captopril prevention project) έδειξε υπεροχή της καπτοπρίλης στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σχέση με β-αποκλειστές/διουρητικά, παρά την ελαφρώς μεγαλύτερη αρτηριακή πίεση στην ομάδα της καπτοπρίλης, ειδικά σε ασθενείς με πτωχή ρύθμιση του σακχάρου αίματος.

Στη μελέτη MARVAL, η οποία διεξήχθη σε ασθενείς με ΣΔ2 και ΜΛ με ή χωρίς αρτηριακή υπέρταση, η χορήγηση βαλσαρτάνης οδήγησε σε μείωση της ΜΛ στο 44% και υποστροφή της σε ΝΛ σε σημαντικό ποσοστό (30%). Στην ομάδα χορήγησης αμλοδιπίνης παρατηρήθηκε μείωση της ΜΛ σε ποσοστό 8% και υποστροφή σε ΝΛ στο 15%.⁴⁴ Η δράση αυτή της αμλοδιπίνης οφείλεται μόνο στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Έτσι, αν η ΑΠ δεν ελέγχεται με α-MEA ή ΑΥΑ, θα πρέπει να επιδιώκεται επίτευξη του στόχου της ΑΠ με προσθήκη άλλων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων.

Φάρμακα πρώτης εκλογής σε διαβητικούς, υπερτασικούς ασθενείς με ΜΛ είναι οι α-MEA/ΑΥΑ. Απαιτείται τιτλοποίηση της δόσης, έτσι ώστε η ΑΠ να μειωθεί <130/80 mmHg και η ΜΛ να μειωθεί >50%. Γενικά, ο θεραπευτικός στόχος είναι η όσο το δυνατόν μεγαλύτερη μείωση της λευκωματινουρίας, αφού ο κίνδυνος για νεφρική και καρδιαγγειακή νόσο αυξάνεται ακόμη και στο επίπεδο της φυσιολογικής διαβάθμισης της απέκκρισης λευκωματίνης. Αν ο στόχος δεν επιτευχθεί, αρχικά προστίθεται θειαζιδικό διουρητικό και στη συνέχεια, προοδευτικά, αναστολείς ασβεστίου (κατά προτίμηση μη διυδροπυριδινικοί), β-αποκλειστές. Επιμονή της αρτηριακής υπέρτασης απαιτεί παραπομπή σε ειδικό κέντρο.

Στην επιλογή της αντιυπερτασικής αγωγής απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή για την αποφυγή ανεπιθύμητων συνεπειών. Για παράδειγμα, οι β-αποκλειστές καλύπτουν τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας, ενώ τα θειαζιδικά διουρητικά επιδεινώνουν τη μεταβολική διαταραχή.

11. Η ΜΙΚΡΟΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΟΥΡΙΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2 ΚΑΙ ΟΙ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΤΗΣ ΑΠΟ ΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1

Αξίζει να σημειωθεί ότι η ΜΛ στο ΣΔ2 δεν υποδηλώνει μόνο ΔΝ. Αν συνυπάρχει διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, ο ΣΔ αναγνωρίζεται ως υποκείμενη αιτία της νεφροπάθειας

σε περίπου 85% των περιπτώσεων. Επομένως, η ΜΛ αποτελεί το πρωιμότερο στάδιο διαβητικής νεφροπάθειας σε ΣΔ1 και δείκτη ανάπτυξης νεφροπάθειας στο ΣΔ2.

Επιπλέον, η ΜΛ μπορεί να εμφανιστεί πριν από την έναρξη του ΣΔ2 σε άτομα με μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη και ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε άτομα με ιστορικό γονέων με ΣΔ.

12. ΝΕΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ

Ως τέτοιες θεωρείται η χορήγηση:

- **Θειαζολιδινεδιόνων:** Επιφέρουν μείωση της ΜΛ σε ασθενείς με ΣΔ2 και ίδιο έλεγχο σακχάρου αίματος που έχει επιτευχθεί με άλλες κατηγορίες αντιδιαβητικών δισκίων. Η πιο λιταζόνη έχει συσχετιστεί με μείωση του ΡΑΛ και του καρδιαγγειακού κινδύνου σε διαβητικούς τύπου 2 ασθενείς⁷⁰
- **Θειαμίνης:** Αναστέλλει την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κίνησης C
- **Παράγοντα ALT-711:** Αποτελεί cross-link breaker και εμποδίζει τη δράση των AGEs
- **Sulodexid:** Αποτελείται από τέσσερις πολυσακχαριδικές ομάδες γλυκοζαμινογλυκανών και αποκαθιστά τις θέσεις αρνητικού φορτίου της σπειραματικής μεμβράνης. Σε μια μελέτη χορήγησής του σε ασθενείς με ΣΔ2 που ελάμβαναν ήδη α-MEA ή ΑΥΑ, σε μια πρώτη αξιολόγηση μετά από 6 μήνες παρακολούθησης διαπιστώθηκε μείωση κατά 50% στο ποσό απέκκρισης λευκωματίνης στην ομάδα που έλαμβανε sulodexid σε σχέση με 13% στους ασθενείς που έλαβαν placebo⁷¹
- **Pimagedin:** Αποτελεί αναστολέα των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs)
- **Ανταγωνιστές αλδοστερόνης:** Φαίνεται ότι έχουν αντιπρωτεϊνουρική δράση σε διαβητικούς ασθενείς, κάτι που είναι αναμενόμενο, αφού η αλδοστερόνη θεωρείται ότι έχει παθογενετικό ρόλο στην πρόκληση νεφρικής βλάβης⁷²
- **Αναστολείς ρενίνης σε συνδυασμό με α-MEA/ΑΥΑ:** Αναμένεται να προκαλέσουν μεγαλύτερη αναστολή του ΣΡΑ και να επιφέρουν μεγαλύτερη μείωση της απέκκρισης λευκωματίνης. Υπάρχουν πολύ λίγα δεδομένα μέχρι τώρα. Μια μικρή μελέτη χορήγησης remikiren σε 14 υπερτασικούς ασθενείς ανέφερε σημαντική μείωση της λευκωματινουρίας⁷³
- **Ανταγωνιστές θρομβοξάνης (picotamide):** Μειώνουν τη λευκωματινουρία μετά από 6 μήνες χορήγησής τους σε ασθενείς με ΣΔ2 και ΜΛ⁷⁴

- Η κατανόηση της γενετικής βάσης της ΔΝ: Θα επιτρέψει στο μέλλον τη γονιδιακή παρέμβαση για αναχαίτιση της εμφάνισής της.

13. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο περιοδικός και ο συστηματικός έλεγχος των διαβητικών ασθενών για τη διαπίστωση πρώιμων ευρημάτων νεφρικής βλάβης είναι επιβεβλημένος, με σκοπό την έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση, ώστε να μειωθεί ο επιπολασμός της διαβητικής νεφροπάθειας.

Αν ο έλεγχος για ΜΛ είναι θετικός, συνιστάται:

- Καλή ρύθμιση σακχάρου (HbA1c <7%)
- Έλεγχος ΑΠ (<130/80 mmHg)
- α-MEA ή ΑΥΑ (φάρμακο πρώτης εκλογής)
- Διακοπή καπνίσματος
- Απώλεια βάρους
- Άσκηση
- Μείωση λιπιδίων (LDL <100, τριγλυκερίδια <150 mg/dL)
- Περιορισμός πρωτεϊνών δίαιτας (0,8 g/kg/ημέρα)
- Περιορισμός άλατος, οίνοπνεύματος
- Ασπιρίνη.

Τα βασικά βήματα για την πρόληψη της διαβητικής νεφροπάθειας συνοψίζονται στον πίνακα 2.

Η ΜΛ παραμένει ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας νεφρικού και καρδιαγγειακού κινδύνου στο σακχαρώδη

διαβήτη. Παρόλα αυτά, το μικρότερο ποσοστό εξέλιξης της ΜΛ σε ΔΝ, το μεγάλο ποσοστό ύφεσης σε ΝΛ και ο κίνδυνος εμφάνισης διαβητικών επιπλοκών από το στάδιο της ΝΛ θέτουν ερωτηματικά για την προγνωστική αξία της ΜΛ και οδηγούν στην αναζήτηση δεικτών με μεγαλύτερη διαγνωστική αξία. Τα αυξημένα επίπεδα στα ούρα IgG, σερούλοπλασμίνης και τρανσφερίνης προβλέπουν την ανάπτυξη ΜΛ σε ασθενείς με ΣΔ2 και αποτελούν περισσότερο ευαίσθητους δείκτες των αιμοδυναμικών αλλαγών του σπειράματος. Επίσης, τα αυξημένα επίπεδα διαστολικής αρτηριακής πίεσης αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα ανάπτυξης ΜΛ.⁷⁵ Η έρευνα για την ανεύρεση πρωιμότερων και περισσότερο ευαίσθητων δεικτών ΔΝ βρίσκεται υπό εξέλιξη και ίσως επιφέρει επανάσταση τα επόμενα χρόνια στο ιδιαίτερα σημαντικό κεφάλαιο της συγκεκριμένης οντότητας.

Πίνακας 2. Πρόληψη διαβητικής νεφροπάθειας.

Πρωτογενής πρόληψη	Δευτερογενής πρόληψη	Τριτογενής πρόληψη
Γλυκαιμικός έλεγχος	α-MEA σε ΣΔ1 και ΣΔ2	*α-MEA σε ΣΔ1
Έλεγχος ΑΠ με α-MEA σε ΣΔ1 και ΣΔ2	ΑΥΑ σε ΣΔ2 Έλεγχος αρτηριακής πίεσης	ΑΥΑ σε ΣΔ2 Έλεγχος αρτηριακής πίεσης

* Στην κατηγορία αυτή είναι άγνωστο αν οι α-MEA και ΑΥΑ είναι εξίσου αποδοτικοί ή αν είναι περισσότερο αποδοτικοί όταν συνδυαστούν

ΣΔ1: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, ΣΔ2: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, ΑΠ: Αρτηριακή πίεση, ΑΥΑ: Αναστολείς υποδοχών αγγειοτασίνης

ABSTRACT

Microalbuminuria and diabetic nephropathy: Epidemiology, prognostic significance, prevention

E. SPANOU, I. KARANTZIS, C. IATROU

Center for Nephrology, "G. Papadakis" General Hospital of Nikea, Pireus, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2009, 26(3):316–330

Diabetic nephropathy is a serious complication of diabetes and the leading cause of end-stage renal disease, at least in the US, Europe and Japan. Early detection of diabetic nephropathy relies upon tests for the urinary excretion of small quantities of albumin, known as microalbuminuria. Microalbuminuria is defined as excretion of 30–300 mg of albumin/24h (or 20–200 µg/min or 30–300 µg/mg creatinine) in two of three collections. The pathophysiological process of microalbuminuria is not exactly understood, but it may be related to endothelial dysfunction, inflammation and abnormalities of the renin-angiotensin system. Microalbuminuria has been recognized as a predictor of progression of diabetic nephropathy but also as an independent risk factor for cardiovascular disease in both type 1 and type 2 diabetic patients. Predictors of microalbuminuria in normoalbuminuric diabetic patients include the duration of diabetes, the albumin excretion rate, blood pressure and HbA1c. Early detection of microalbuminuria allows early intervention designed to delay the onset of overt diabetic nephropathy. Therapy may include improved glycemic control, control of hypertension, dietary protein restriction and treatment with renin-angiotensin system inhibitors. Intervention studies with ACE inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers (ARBs) in diabetic patients have

shown that reduction of microalbuminuria can be induced. Intensified multifactorial intervention results in remission or regression of microalbuminuria and slows progression to nephropathy in diabetic patients. This review summarizes the current data about the association between albuminuria and adverse renal outcome in diabetic patients, and the possible interventions for primary and secondary prevention of this important risk marker.

Key words: Diabetic nephropathy, Microalbuminuria, Primary-secondary prevention

Βιβλιογραφία

- ANDERSEN AR, SANDAHL CHRISTIANSEN J, ANDERSEN JK, KREINER S, DECKERT T. Diabetic nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes: An epidemiological study. *Diabetologia* 1983, 25:496–501
- KEEN H, CHLOUVERAKIS C. An immunoassay method for urinary albumin at low concentration. *Lancet* 1963, ii:913–914
- KEEN H, CHLOUVERAKIS C, FULLER J, JARRETT RJ. Urinary albumin excretion, blood pressure and their relation to blood sugar levels. *Guys Hosp Rep* 1969, 118:237–246
- MOGENSEN CE, VESTBO E, POULSEN PL, CHRISTIANSEN C, DAMSGAARD EM, EISKJAER H ET AL. Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care* 1995, 18:572–581
- NATHAN DM, ROSENBAUM C, PROTASOWICKI VD. Single-void urine samples can be used to estimate quantitative microalbuminuria. *Diabetes Care* 1987, 10:414–418
- COMPER WD, OSICKA TM. Detection of urinary albumin. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005, 12:170–176
- VIBERTI GC, HILL RD, JARRETT RJ, ARGYROPOULOS A, MAHMUD U, KEEN H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982, i:1430–1432
- PARVING HH, OXENBØLL B, SVENDSEN PA, CHRISTIANSEN JS, ANDERSEN AR. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982, 100:550–555
- MOGENSEN CE, CHRISTENSEN CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 1984, 311:89–93
- MOGENSEN CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984, 310:356–360
- MOGENSEN CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1987, 31:673–689
- SCHMITZ A, VAETH M. Microalbuminuria: A major risk factor in non-insulin-dependent diabetes. A 10-year follow-up study of 503 patients. *Diabet Med* 1988, 5:126–134
- GERSTEIN HC, MANN JF, YI Q, ZINMAN B, DINNEEN SF, HOOGWERF B ET AL. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and non-diabetic individuals. *JAMA* 2001, 286:421–426
- ASSELBERGS FW, DIERCKS GF, HILLEGE HL, VAN BOVEN AJ, WILBERT MT, ADRIAAN A ET AL. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004, 10:2809–2816
- YUDKIN JS, FORREST RD, JACKSON CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. Islington Diabetes Survey. *Lancet* 1988, ii:530–533
- HILLEGE HL, FIDLER V, DIERCKS GF, VAN GILST WH, DE ZEEUW D, VAN VELDHIJSEN DJ ET AL. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and non-cardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002, 106:1777–1782
- DCCT/EDIC RESEARCH GROUP. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2003, 348:2294–2303
- ADLER AI, STEVENS RJ, MANLEY SE, BILOUS RW, CULL CA, HOLMAN RR ET AL. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003, 63:225–232
- JONES CA, FRANCIS ME, EBERHARDT MS, CHAVERS B, CORESH J, ENGELGAU M ET AL. Microalbuminuria in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2002, 39:445–459
- TAMSMA JT, VAN DEN BORN J, BRUIJN JA, ASSMANN KJM, WEENING JJ, BERDEN JHM ET AL. Expression of glomerular extracellular matrix components in human diabetic nephropathy: Decrease of heparan sulphate in the glomerular basement membrane. *Diabetologia* 1994, 37:313–320
- RUSSO LM, BAKRIS GL, COMPER WD. Renal handling of albumin: A critical review of basic concepts and perspective. *Am J Kidney Dis* 2002, 39:899–919
- SCANDLING JD, MYERS BD. Glomerular size-selectivity and microalbuminuria in early diabetic glomerular disease. *Kidney Int* 1992, 41:840–846
- NICKENIG G. Central role of the AT(1)-receptor in atherosclerosis. *J Hum Hypertens* 2002, 16(Suppl 3):S26–S33
- RUSSO LM, COMPER WD, OSICKA TM. Mechanism of albuminuria associated with cardiovascular disease and kidney disease. *Kidney Int* 2004, 92(Suppl):S67–S68
- RITZ E. Renal dysfunction as a novel risk factor: Microalbuminuria and cardiovascular risk. *Kidney Int* 2005, 93(Suppl):S25–S28
- COONROD BA, ELLIS D, BECKER DJ, BUNKER CH, KELSEY SF, LLOYD CE ET AL. Predictors of microalbuminuria in individuals with IDDM. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 1993, 16:1376–1383
- AUGUSTINE JJ, VIDT DG. Diabetic nephropathy, an update Cleveland. Clinic Foundation Cleveland, Clinic Disease Management Website, June, 2003
- HOVIND P, TARNOW L, ROSSING P, JENSEN BR, GRAAE M, TORP I ET AL. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: Inception

- cohort study. *Br Med J* 2004, 328:1105
29. CARAMORI L, FIORETTO P, MAUER M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: Is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes* 2000, 49:1399–1408
 30. WARRAM JH, GEARIN G, LAFFEL L, KROLEWSKI AS. Effect of duration of type 1 diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol* 1996, 7:930–937
 31. FORSBLOM CM, GROOP PH, EKSTRAND A, GROOP LC. Predictive value of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes of long duration. *Br Med J* 1992, 305:1051–1053
 32. DCCT RESEARCH GROUP. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 1995, 47:1703–1720
 33. STEPHENSON JM, FULLER JH, VIBERTI GC, SJOLIE AK, NAVALESI R. Blood pressure, retinopathy and urinary albumin excretion in IDDM: The EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1995, 38:599–603
 34. ROSSING P, HOUGAARD P, PARVING HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients: A 10-year prospective observational study. *Diabetes Care* 2002, 25:859–864
 35. KROLEWSKI AS, LAFFEL M, LORI B, KROLEWSKI M, QUINN M, WARRAM JH. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995, 332:1251–1255
 36. KROLEWSKI AS, WARRAM JH, RAND LI, KAHN CR. Epidemiologic approach to the etiology of type 1 diabetes mellitus and its complications. *N Engl J Med* 1987, 317:1390–1398
 37. GIORGINO F, LAVIOLA L, CAVALLO PERIN PB, SOLNICA B, FULLER J, CHATURVEDI N. Factors associated with progression to macroalbuminuria in microalbuminuric type 1 diabetic patients: The EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2004, 47:1020–1028
 38. PERKINS BA, FICOCIELLO L, SILVA KH, FINKELSTEIN DM, WARRAM JH, KROLEWSKI AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003, 348:2285–2293
 39. ANONYMOUS. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet* 1997, 349:1787–1792
 40. ANONYMOUS. Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. The Microalbuminuria Captopril Study Group. *Diabetologia* 1996, 39:587–593
 41. JERUMS G, ALLEN TJ, CAMPBELL DJ, COOPER ME, GILBERT RE, HAMMOND JJ ET AL. Long-term comparison between perindopril and nifedipine in normotensive patients with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Am J Kidney Dis* 2001, 37:890–899
 42. PARVING HH, LEHNERT H, BROCHNER-MORTENSEN J, GOMIS R, ANDERSEN S, ARNER P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001, 345:870–878
 43. VIBERTI G, WHELDON NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: A blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002, 106:672–678
 44. ANONYMOUS. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993, 329:977–986
 45. WANG PH, LAU J, CHALMERS TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type 1 diabetes. *Lancet* 1993, 341:1306–1309
 46. HALIMI S. Primary cardiorenal prevention in patients with type 2 diabetes. The Roadmap study. *Presse Med* 2005, 34:1300–1302
 47. SINZINGER H, KRITZ H, FURBERG CD. Atorvastatin reduces microalbuminuria in patients with familial hypercholesterolemia and normal glucose tolerance. *Med Sci Monit* 2003, 9:PI88–PI92
 48. YOKOYAMA H, KAWAI K, KOBAYASHI M, ON BEHALF OF THE JAPAN DIABETES CLINICAL DATA MANAGEMENT STUDY GROUP. Microalbuminuria is common in Japanese type 2 diabetic patients: A nationwide survey from the Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group (JDDM 10). *Diabetes Care* 2007, 30:989–992
 49. KLEIN R, KLEIN BE, MOSS SE, CRUICKSHANKS KJ. Ten-year incidence of gross proteinuria in people with diabetes. *Diabetes* 1995, 44:916–923
 50. NELSON RG, BENNETT PH, BECK GJ, TAN M, KNOWLER WC, MITCHELL WE ET AL. Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetic Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1996, 335:1636–1642
 51. ARAKI S, HANEDA M, KOYA D, HIDAKA H, SUGIMOTO T, ISONO M ET AL. Reduction in microalbuminuria as an integrated indicator for renal and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2007, 56:1727–1730
 52. ROSSING K, CHRISTENSEN PK, HOVIND P, TARNOW L, ROSSING P, PARVING HH. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2004, 66:1596–1605
 53. LEWIS EJ, HUNSICKER LG, CLARKE WR, BERL T, POHL MA, LEWIS JB ET AL. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001, 345:851–860
 54. ATKINS RC, BRIGANTI EM, LEWIS JB, HUNSICKER LG, BRADEN G, CHAMPION DE CRESPIGNY PJ. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005, 45:281–287
 55. CHAN JC, WAT NM, SO WY, LAM KS, CHUA CT, WONG KS ET AL. Renin-angiotensin aldosterone system blockade and renal disease in patients with type 2 diabetes: An Asian perspective from the RENAAL study. *Diabetes Care* 2004, 27:874–879
 56. 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, 355:253–259
 57. ROSSING K, SCHJOEDT KJ, JENSEN BR, BOOMSMA F, PARVING HH. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 2005, 68:1190–1198
 58. MOGENSEN CE, NELDAM S, TIKKANEN I, OREN S, VISKOPER R, WATTS RW ET AL. Randomized controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system with hypertension, microalbuminuria

- and non-insulin-dependent diabetes: The candesartan lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Br Med J* 2002, 321:1440–1444
59. BARNETT AH, BAIN SC, BOUTER P, KARLBERG B, MASBAD S, JAK JERVELL ET AL. Angiotensin-receptor blockade versus converting enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004, 351:1952–1962
 60. ARAKI S, HANEDA M, SUGIMOTO T, ISONO M, ISSHIKI K, KASHIWAGI A ET AL. Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005, 54:2983–2987
 61. 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, 353:617–622
 62. GAEDE P, VEDEL P, JENSEN GVH, PARVING HH, PEDERSEN O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003, 348:383–393
 63. GAEDE P, TARNOW L, VEDEL P, PARVING HH, PEDERSEN O. Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 2004, 19:2784–2788
 64. BAKRIS GL, WILLIAM M, DWORKIN L, ELLIOTT WJ, EPSTEIN M, TOTO R ET AL. Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Am J Kidney Dis* 2000, 36:646–661
 65. UKPDS GROUP. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998, 317:703–713
 66. OHKUBO Y, KISHIKAWA H, ARAKI E, MIYATA T, ISAMI S, MOTOYOSHI S ET AL. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: A randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995, 28:103–117
 67. RUGGENENTI P, FASSI A, ILIEVA AP, BRUNO S, ILIEV IP, BRUSEGAN V ET AL. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004, 351:1941–1951
 68. VELASCO PLP, MARTIN FJM. Effects of losartan and diltiazem on blood pressure, insulin sensitivity, lipid profile and microalbuminuria in hypertensive type 2 diabetic patients. *Clin Drug Investig* 1998, 5:361–370
 69. UKPDS STUDY. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *Br Med J* 1998, 317:713–720
 70. YOKOHAMA H, KATAKAMI N, YAMASAKI Y. Recent advances of intervention to inhibit progression of carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Stroke* 2006, 37:2420–2427
 71. LEWIS EJ, LEWIS JB, HUNSICKER LG. Interim analysis of a pilot trial of sulodexid in type 2 diabetic nephropathy with microalbuminuria. Free communication: Novel clinical markers and therapy in diabetes. Abstract presented at: American Society of Nephrology, 38th Annual Renal Week. F-FC 092, 2005. Available at: www.abstracts2view.com/asn. Accessed January 1, 2006
 72. EPSTEIN M. Aldosterone receptor blockade and the role of eplerenone: Evolving perspectives. *Nephrol Dial Transplant* 2003, 18:1984–1992
 73. VAN PASSEN P, DE ZEEUN D, NAVIS G, DE JONG PE. Renal and systemic effects of continued treatment with renin inhibitor remikiren in hypertensive patients with normal and impaired renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2000, 15:637–643
 74. GIUSTINA A, PERINI P, DESENZANI P, BOSSONI S, IANNIELLO P, MILANI M ET AL. Long-term treatment with the dual antithrombotic agent picotamide decreases microalbuminuria in normotensive type 2 diabetic patients. *Diabetes* 1998, 47:423–430
 75. TAKUMA N, HOSOBATA M, KAKEI M. Increased urinary excretions of immunoglobulin G, ceruloplasmin and transferrin predict development of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes I to S. *Diabetes Care* 2006, 29:142–144
- Corresponding author:*
- C. Iatrou, 32–34 E1 Amarysias Artemidos street, GR-151 24 Marousi, Greece
e-mail: ciatrou@otenet.gr
-