



**ГБОУ ВПО «СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

# **РЕФЕРАТ**

**НА ТЕМУ : "ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ"**

Подготовила :  
Голоева В.Г  
ординатор-терапевт

**Владикавказ 2019г**

## Содержание

1. Определение
2. Коды по МКБ-10
3. Эпидемиология диабетической нефропатии.
4. Скрининг диабетической нефропатии и хронической болезни почек
5. Классификация диабетической нефропатии
6. Диагностика ДН
7. Дифференциальный диагноз диабетической нефропатии
8. Критерии ранней диагностики
9. Осложнения диабетической нефропатии
10. Лечение
11. Показания к консультации специалистов
12. Показания к началу заместительной почечной терапии у больных СД и ХПН
13. Профилактика.
14. Прогноз.
15. Мониторинг больных в зависимости от стадии ДН

## Список сокращений

АГ – артериальная гипертония  
АК – антагонисты кальция  
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент  
АР – адренорецепторы  
АРП – активность ренина плазмы  
АТ II – ангиотензин II  
БАБ –  $\beta$ -адреноблокаторы  
БРА - антагонисты рецепторов ангиотензина II  
ДН – диабетическая нефропатия  
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента  
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
МАУ – микроальбуминурия  
НАУ – нормоальбуминурия  
ОХ - общий холестерин  
ПУ – протеинурия  
РАС – ренин-ангиотензиновая система  
СД - сахарный диабет  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
ТГ – триглицериды  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХПН – хроническая почечная недостаточность  
ЭАМ – экскреция альбумина с мочой

- **Определение.** Диабетическая нефропатия (ДН) (синоним - «диабетический гломерулосклероз») – специфическое поражение почек при сахарном диабете (СД), сопровождающееся формированием узелкового или диффузного гломерулосклероза, терминальная стадия которого характеризуется развитием терминальной почечной недостаточности (ТПН)

- **Коды по МКБ**

N08.3 - Гломерулярные поражения при сахарном диабете (E10-E14 с общим четвертым знаком .2)

N18 - Хроническая почечная недостаточность

E10.2 - Инсулинозависимый сахарный диабет с поражением почек

E11.2 - Инсулиннезависимый сахарный диабет с поражением почек

E12.2 - Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания, с поражением почек

E14.2 - Сахарный диабет неуточненный с поражением почек

- **Эпидемиология диабетической нефропатии.**

Во всем мире ДН и развившаяся вследствие неё ХПН являются лидирующей причиной смертности больных СД 1 типа. У больных СД 2 типа ДН стоит на 2-ом месте среди причин смертности после сердечно-сосудистых заболеваний.

При СД 1 МАУ развивается через 5-15 лет от дебюта заболевания. Общепринято, что в первые 5 лет от начала СД 1 типа ДН, даже самая ранняя ее стадия микроальбуминурии не развивается. Через 5 лет от дебюта СД 1 типа МАУ определяется у 3-4% больных, через 10 лет – у 20%, через 20 лет – у 34% больных. Выявляемость ДН на стадии протеинурии через 15 лет составляет 5%, через 20 лет - уже 12-15%. Более раннее выявление ПУ свидетельствует либо о присоединении альтернативного поражения почек (пиелонефрит, гломерулонефрит), либо о высокой генетической предрасположенности к развитию ДН. Т.о., частота выявляемости ДН находится в тесной зависимости от длительности СД. Частота развития ДН зависит от возраста, в котором дебютировал СД 1 типа. Наибольшая частота обнаружения ДН приходится на больных с дебютом в пубертатном периоде – до 45%, а у больных с дебютом после 35 лет – составляет всего несколько процентов. У больных СД 1 типа, у которых МАУ не развилась при длительности заболевания более 30-35 лет, вероятность её возникновения составляет всего 1% новых случаев в год, что свидетельствует о некоей, возможно генетической защищенности этих больных от воздействия метаболических факторов на почки.

При СД 2 типа МАУ может быть выявлена при первом обращении пациента к врачу. Это связано с поздней диагностикой СД 2 типа (СД 2 в пожилом возрасте может протекать длительное время бессимптомно), а также с тем, что при СД 2 типа развитие ДН может наслаиваться на другие сопутствующие заболевания: артериальную гипертензию, сердечно-сосудистую патологию, пиелонефрит и др. К моменту выявления СД 2 до 30-40% больных уже имеют МАУ. А ДН на стадии протеинурии выявляется уже в дебюте СД 2 у

7-10% больных. При длительности СД 2 в течение 10-15 лет частота протеинурии составляет 15-20%, через 20 лет – 20-35%, а при более длительном течении СД 2 может достигать 50%.

Учитывая широкую распространенность СД, непрерывный рост заболеваемости СД, а также увеличение продолжительности жизни больных СД, прогнозируется существенный рост распространенности ДН. В развитых странах от 20 до 50% от общего количества поступающих для лечения заместительной почечной терапии (ЗПТ) являются пациентами с СД. В России СД, как причина терминальной почечной недостаточности (ТПН), составляет 11.3% от всех случаев заместительной почечной недостаточности (ЗПТ), что может объясняться рядом причин: дефицитом диализных мест, низкой продолжительностью жизни в популяции и высокой сердечно-сосудистой смертностью.

### • Скрининг ДН и ХБП при СД

В ходе первого обследования пациентов определяется уровень креатинина сыворотки и рассчитывается СКФ по формуле СКД-ЕРІ. Если СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, повторить исследование через 3 месяца или ранее. В случайной порции мочи определяется отношение А/Кр. Если отношение А/Кр > 30 мг/г (> 3 мг/ммоль), повторить исследование через 3 месяца или ранее. Если значения СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и/или отношение А/Кр > 30 мг/г (> 3 мг/ммоль) сохраняются, по крайней мере, 3 месяца диагностируется ХБП и проводится лечение. Если оба исследования соответствуют нормальным значениям, то их следует повторять ежегодно.

**Группы риска развития ДН** (показан ежегодный скрининг с определением МАУ и СКФ)

Категории больных	Начало скрининга
Больные СД 1 типа, заболевшие в раннем детском и постпубертатном возрасте	Через 5 лет от дебюта СД, далее – ежегодно (В)
Больные СД 1 типа, заболевшие пубертатном возрасте	Сразу при постановке диагноза, далее - ежегодно
Больные СД 2 типа	Сразу при постановке диагноза, далее – ежегодно (В)
Беременные на фоне СД или больные с гестационным СД	1 раз в триместр

*Факторы, связанные с риском развития и прогрессирования ДН:* недостаточный контроль гипергликемии, ранее начало СДТ1, АГ, дислиппротеидемию, табакокурение, мужской пол, наследственную предрасположенность

## • Классификация ДН

Впервые детальная классификация ДН была предложена датским исследователем С.Е. Mogensen в 1983 г. (см. таблицу 1). В ней выделены 5 стадий развития ДН, из которых две являются доклиническими и три клиническими стадиями развития ДН. Доклинические стадии в развитии ДН характеризуются функциональными и структурными изменениями почек: гиперфилтацией, утолщением базальных мембран клубочков, расширение мезангиального матрикса. Эти изменения обнаруживаются на ранних этапах болезни СД, являются обратимыми и в реальной клинической практике являются малозначимыми в диагностике ДН.

**Таблица 1. Стадии развития диабетической нефропатии, предложенные С.Е. Mogensen (1983).**

Стадии ДН	Основные характеристики	Время появления от начала диабета
I. Стадия гиперфункции	Гиперфилтация, гиперперфузия, гипертрофия почек, нормоальбуминурия (<30 мг/сут.)	Дебют сахарного диабета
II. Стадия начальных структурных изменений почек	Утолщение базальной мембраны клубочков, экспансия мезангия, гиперфилтация нормоальбуминурия (<30 мг/сут.)	>2лет <5лет
III. Стадия начинающейся ДН	Микроальбуминурия (от 30 до 300 мг/сут) Нормальная или умеренно повышенная СКФ	>5лет
IV. Стадия выраженной ДН	Протеинурия, артериальная гипертензия снижение СКФ, склероз 50-75% клубочков	> 10-15 лет
V. Стадия уремии	СКФ < 10 мл/мин, тотальный гломерулосклероз	> 15- 20 лет

К клиническим стадиям ДН относятся стадия начинающейся ДН (стадия микроальбуминурии), стадия выраженной ДН (стадия протеинурии) и стадия уремии.

Согласно концепции ХБП, оценка стадии почечной патологии осуществляется по величине СКФ, признанной как наиболее полно отражающей количество и суммарный объем работы нефронов, в том числе связанной с выполнением неэскреторных функций (таблица 2).

**Таблица 2. Стадии ХБП по уровню СКФ**

Стадия	Определение	СКФ (мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )
1	Высокая и оптимальная	>90
2	Незначительно сниженная	60-89
3а	Умеренно сниженная	45-59
3б	Существенно сниженная	30-44
4	Резко сниженная	15-29
5	Терминальная почечная недостаточность	<15

Последние данные позволили разделить сердечно-сосудистые и почечные риски в диапазоне 3 стадии ХБП (3а -СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и 3б - СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответственно), чему способствовали данные о депопуляции больных с почечной дисфункцией именно за счет кардиоваскулярных событий при относительно низкой ренальной смертности благодаря современным технологиям ЗПТ.

Уровень экскреции альбумина с мочой, отражающий системную эндотелиальную дисфункцию, состояние проницаемости гломерулярного барьера и реабсорбционную ёмкость проксимальных канальцев, является другим важным показателем почечной функции. Для количественного определения экскреции альбумина с мочой используются радиоиммунные, иммуноферментные и иммунотурбодимитрические методы. Альтернативным методом количественной оценки альбуминурии, не подверженным влиянию гидратации, служит измерение отношения альбумин/креатинин (А/Кр) в нефиксированном по времени произвольном образце мочи. Предпочтительна первая утренняя порция мочи, наилучшим образом коррелирующая с 24-часовой экскрецией белка. Выделяют три категории альбуминурии (таблица 3).

**Таблица 3. Классификация ХБП по уровню альбуминурии**

Категория	А/Кр мочи		СЭА (мг/24 час)	Описание
	мг/ммоль	мг/г		
A1	<3	<30	<30	Норма или незначительно повышена
A2	3-30	30-300	30-300	Умеренно повышена
A3	>30	>300	>300	Значительно повышена*

*Примечание: СЭА – скорость экскреции альбумина, А/Кр – отношение альбумин/креатинин,*

*\*включая нефротический синдром (эксекреция альбумина >2200 мг/24 час [А/Кр>2200 мг/г; >220 мг/ммоль])*

Традиционные градации альбуминурии: нормо- (<20 мкг/мин в утренней порции мочи), микро –(20-199 мкг/мин), макроальбуминурия ( $\geq$ 200 мкг/мин) в настоящее время используются реже.

В то же время, учитывая принятие новой классификации ХБП в настоящее время требуется коррекция формулировки диагноза ДН с указанием стадии ХБП, поскольку к стадиям МАУ и ПУ могут относиться пациенты с различным уровнем СКФ. Кроме того, могут встречаться пациенты с СД и сниженной СКФ без МАУ, протеинурии и других лабораторных признаков поражения почек.

#### **Диагноз ДН в соответствии с классификацией ХБП**

При выявлении у больного СД микроальбуминурии или протеинурии будет ставиться диагноз с уточнением стадии ХБП (в зависимости от СКФ):

- ДН, ХБП 1,2,3 или 4, А2
- ДН, ХБП 1,2,3 или 4, А3
- ДН, ХБП 5 (лечение заместительной почечной терапией – ЗПТ).

При выявлении у больного СД снижения СКФ < 60 мл/мин, в отсутствие других признаков поражения почек (микроальбуминурии, протеинурии) будет ставиться диагноз:

- ХБП 3 или 4;
- ХБП 5 (лечение заместительной почечной терапией – ЗПТ).

#### **Клинико-лабораторная характеристика стадий диабетической нефропатии.**

##### **Стадия микроальбуминурии**

Данная стадия появляется обычно через 3-5 лет от начала заболеваемости при СД 1 типа, однако при СД 2 типа может быть выявлена при первом обращении больного. Морфологически данная стадия характеризуется гипертрофией клубочков и канальцев, утолщением базальной мембраны, увеличением мезангиального матрикса более 20% объёма клубочка. При рутинных клинических и лабораторных исследованиях на данной стадии общий анализ мочи в норме, однако у некоторых больных возможно умеренное повышение АД, также у 20-50% больных выявляется ретинопатия, у 30-50% больных – полинейропатия, у 20% - анемия. При специальных методах исследования выявляется микроальбуминурия – отличительный признак данной стадии, повышение СКФ, усиление почечного кровотока и гипертрофия почек.

Особенностью данной стадии является её полная обратимость при своевременном назначении патогенетической терапии. Однако при отсутствии должного лечения существует высокая вероятность того, что в дальнейшем показатель эксекреции альбумина с мочой будет постоянно повышаться примерно на 15%, что в конечном итоге приводит к появлению протеинурии через 8-10 лет.

При появлении микроальбуминурии начинается постепенное повышение АД, не всегда улавливаемое рутинными одноразовыми измерениями. В среднем

уровень АД при суточном мониторинге АД у больных с микроальбуминурией превышает таковой у больных с нормоальбуминурией на 10-15%. С момента появления МАУ уровень АД начинает повышаться примерно на 3% в год.

У больных СД 2 типа МАУ отражает не столько структурные изменения почечных клубочков, сколько является маркером повышенной проницаемости эндотелиальных клеток для альбумина и проявлением системного повреждения микрососудистого русла.

### **Стадия протеинурии.**

Протеинурия – это экскреция альбумина с мочой более 300 мг/сут или экскреция белка в рутинных исследованиях мочи более 0,5 г/сут.

Протеинурия при истинной диабетической нефропатии носит изолированный характер, т.е. не сопровождается измененным осадком мочи. Выявление эритроцитов и лейкоцитов в моче больного СД чаще всего указывает на присоединение мочевого инфекции. Если же микрогематурия сохраняется после проведенной антимикробной терапии, то в 70% случаев она может быть обусловлена недиабетическим поражением почек (гломерулонефрит, туберкулез почки, опухоль почки, мочевого инфекция и др.). При исключении всех других причин в 30% случаев гематурию можно объяснить истинной ДН.

Протеинурия обычно выявляется через 15-20 лет от начала СД. При отсутствии лечения с момента появления протеинурии начинается неуклонное снижение СКФ со скоростью 0.1-2,4 мл/мин/мес. (в среднем 1 мл/мин/мес., что приводит к развитию тХПН в среднем через 5-7 лет от момента появления протеинурии).

Морфологически стадия протеинурии характеризуется утолщением базальной мембраны, увеличением мезангиального матрикса более 40% объема клубочка, тубулоинтерстициальным фиброзом, склерозом 25-50% клубочков. При лабораторном обследовании на данной стадии у всех больных выявляется протеинурия, снижение СКФ при нормальных показателях креатинина и калия крови, нормальный размер почек, умеренное снижение почечного кровотока.

Протеинурическая стадия характеризуется быстрым подъемом АД. С момента появления протеинурии уровень АД в среднем повышается на 7% в год и развивается у 80-90% больных. Начиная со стадии протеинурии, прогрессирование поражения почек зависит от контроля уровня АД в большей степени, чем от уровня компенсации углеводного обмена.

Протеинурическая стадия характеризуется нарастанием тяжести других микро- и макрососудистых осложнений СД: нейропатии, ретинопатии, ИБС. Частота ретинопатии у больных с протеинурией достигает 100%, при этом у 70% больных выявляются уже тяжелые стадии ретинопатии (препролиферативная и пролиферативная), влекущие за собой потерю зрения. Содружественное прогрессирование нефропатии и ретинопатии позволило клиницистам выделить симптомокомплекс, названный нефроретинальным синдромом, причем изменения сосудов глазного дна выявляются всегда раньше, чем появляется протеинурия.

На стадии протеинурии у всех больных выявляется периферическая нейропатия с частым формированием синдрома диабетической стопы. У многих больных можно выявить симптомы автономной нейропатии, проявляющиеся ортостатической гипотонией, безболевым ишемией миокарда, энтеропатией, атонией мочевого пузыря, эректильной дисфункцией.

Протеинурическая стадия ДН сопровождается быстрым развитием сердечно-сосудистой патологией. Гиперлипидемия выявляется у 60-80%, ИБС - у 50-70% больных, причем не только у пожилых больных СД 2 типа, но и у 20-30-летних больных СД 1 типа. Особенностью ИБС при СД является бессимптомное течение с безболевыми формами инфаркта миокарда. Потеря белка с мочой приводит к избыточному синтезу атерогенных фракций липидов, что усугубляет прогрессирование сердечно-сосудистой патологии. Связь между протеинурией и быстрым прогрессированием ИБС носит название кардиоренального синдрома.

#### **Стадия почечной недостаточности.**

Данная стадия характеризуется неуклонным снижением фильтрационной функции почек и нарастанием концентрации в крови токсичных азотистых шлаков. Снижение СКФ происходит за счет прогрессирующего склероза почечных клубочков, морфологически проявляющегося диффузным или узелковым гломерулосклерозом. Однако объем почек даже на этой стадии может оставаться нормальным или умеренно сниженным за счет того, что изначально почки были резко увеличены. На этой стадии выявляются повышенные уровни креатинина и мочевины в крови, гиперкалиемия, гиперфосфатемия и гипокальциемия. Терминальная стадия поражения почек характеризуется трудно контролируемой артериальной гипертензией, часто присоединяется отечный синдром, сердечная недостаточность вплоть до отека легких.

Тяжесть больных с почечной недостаточностью усугубляется прогрессированием других микро- и макрососудистых осложнений. У всех больных на стадии почечной недостаточности выявляются тяжелые формы ретинопатии, а у 30-40% больных развивается полная потеря зрения. Синдром диабетической стопы приводит к развитию глубоких незаживающих язв стопы и, как следствие, ампутациям конечностей. Прогрессирование автономной нейропатии приводит к ортостатической гипотензии в положении стоя при выраженной гипертензии в положении лежа, что затрудняет подбор адекватной дозы гипотензивных препаратов. Прогрессирование ИБС приводит к развитию инфаркта миокарда и инсульта, являющиеся основными причинами смерти больных на стадии почечной недостаточности.

На стадии уремии присоединяется почечная анемия вследствие нарушенного синтеза эритропоэтина в почках. При повышении креатинина до 250-300 мкмоль/л почечная анемия диагностируется у 80% больных, при уровне креатинина более 700 мкмоль/л – у всех больных. В результате нарушения синтеза активной формы витамина Д в почках и нарушения фосфорно-кальциевого обмена развивается почечная остеодистрофия. Вторичный гиперпаратиреоз как следствие хронической гипокальциемии и гиперфосфатемии выявляется даже при умеренном снижении СКФ до 60-40 мл/мин. При

дальнейшем снижении СКФ развиваются признаки остеомалации, проявляющиеся клинически болями в костях, мышечной слабостью, патологическими переломами. В тоже время в мягких тканях, органах, стенках сосудов обнаруживаются кальцинаты – фосфорно-кальциевые соли.

При снижении СКФ менее 10 мл/мин и повышении креатинина более 600 мкмоль/л развивается уремическая интоксикация азотистыми шлаками в виде зуда, тошноты, рвоты, метаболический ацидоз, вызывающий дыхание Куссмауля. Такое состояние требует немедленного перевода больного на экстракорпоральные методы лечения.

### • Диагностика ДН

Обязательные методы исследования:

- альбуминурия, предпочтительно в утренней порции мочи
- протеинурия в общем анализе мочи, собранной за сутки
- осадок мочи
- креатинин, мочевины, калий сыворотки
- расчет СКФ

Дополнительные методы исследования:

- Дуплексное ультразвуковое исследование почек и почечных сосудов
- ангиография почечных сосудов

В случае затруднений этиологической диагностики почечной патологии и/или ее стремительного прогрессирования необходима консультация нефролога (IV).

### • Дифференциальный диагноз ДН

Несмотря на то, что ДН – типичное позднее сосудистое осложнение СД, необходимо учитывать, что спектр почечной патологии чрезвычайно разнообразен и у больных СД.

Варианты поражения почек при СД

1. Гипертонический нефросклероз
2. Гломерулонефрит
3. Интерстициальный нефрит
4. Ишемическая нефропатия
5. Инфекция мочевыводящих путей
6. Папиллярный некроз
7. Токсическая нефропатия

Дифференциальная диагностика ДН и других заболеваний почек

Диабетическая нефропатия	Другое поражение почек
Не развивается у детей СД 1 типа младше 12 лет	Может развиваться в раннем детском возрасте
ПУ появляется через 8-10 лет от начала СД 1 типа	ПУ появляется менее чем через 5 лет от начала СД 1

Постепенное нарастание ПУ и снижение СКФ	Быстрое нарастание ПУ, быстрое снижение СКФ, внезапное развитие нефротического синдрома
Скудный мочевой осадок	Гематурия, лейкоцитурия, зернистые цилиндры
Почки большого или нормального размера на стадии ХПН	Сморщенные почки на стадии ХПН
Симметричное поражение почек	Ассиметричное поражение (кроме Гл/н)
Связь со стадией ретинопатии, нейропатии	Отсутствие микрососудистых осложнений

**Критерии ранней диагностики ДН.** Метод определения альбуминурии вошел как обязательный скрининговый тест для диагностики бессимптомных стадий поражения почек (не только при СД, но и при других факторах риска поражения почек – артериальной гипертензии, ожирении, метаболическом синдроме), а также как маркер сердечно-сосудистого риска.

- **Осложнения ДН** включают развитие терминальной почечной недостаточности, анемии, метаболического ацидоза, нарушений фосфатно-кальциевого метаболизма, дисэлектролитемии. У больных ДН выявление и лечение осложнений прогрессирующей дисфункции почек следует проводить в соответствии с международными и национальными рекомендациями по хронической болезни почек.
- **Лечение ДН.**

Основной целью терапии развившейся ДН является предупреждение развития ТПН и снижение сердечно-сосудистых рисков.

Лечебные мероприятия должны воздействовать на основные патогенетические механизмы и факторы риска, влияющие на развитие и прогрессирование ДН; наибольшая эффективность в отношении замедления прогрессирования ДН может быть достигнута при многофакторном подходе (2С).

Основные принципы лечения ДН заключаются в коррекции углеводного обмена, АД, липидного обмена. Как уже было сказано, достижение оптимальной компенсации гликемии ( $HbA1c < 7\%$ ) имеет ведущее значение на стадии микроальбуминурии, тогда как на стадии протеинурии более значимым становится нормализация АД. На более поздних стадиях поражения почек присоединяется необходимость коррекции анемии и фосфорно-кальциевого обмена. Начиная со стадии микроальбуминурии, особое внимание уделяется соблюдению почечной диеты.

### **Особенности почечной диеты.**

Большинство исследователей склоняются к целесообразности ограничения потребления белка до 1,0 г/кг/сутки при ДН на стадии МАУ, ХБП 1-3; до 0,8 г/кг/сутки при протеинурии, ХБП 1-4. Целесообразно частично заменять животные белки растительными. Целью подобных ограничений является снижение гемодинамической нагрузки на почки и уменьшение фильтрационной нагрузки белком на почки.

Низкобелковая диета противопоказана при острых инфекционных заболеваниях, детском и подростковом периоде, беременности.

В случае присоединения артериальной гипертензии важным фактором лечения является ограничение поваренной соли. Для больных СД данная рекомендация особо эффективна, так как эти больные отличаются высокой сольчувствительностью. Согласно последним Европейским рекомендациям больным СД даже при нормальном АД следует ограничивать употребление соли до 5-6 г/сутки (следует помнить, что 1 чайная ложка содержит 5 г поваренной соли). При повышении АД ограничение должно быть более строгим (до 3 гр в сутки), что предполагает приготовление пищи из натуральных продуктов без досаливания.

При снижении функции почек важно контролировать употребление с пищей калия (не более 2,4 г/день) и фосфатов (0,8-1,0 г/день) и достаточное потребление кальция за счет продуктов с его высоким содержанием

Отказ от табакокурения является одним из необходимых моментов изменения стиля жизни пациента с СД, поскольку определенно показано, что эта вредная привычка ассоциирована и с риском развития ДН, и с ее ускоренным прогрессированием.

Снижение массы тела необходимо при ИМТ > 27 кг/м<sup>2</sup>.

### **Коррекция гипергликемии.**

Рекомендация 1. Длительный контроль гликемии на уровне HbA1c менее 7% способен предупредить и замедлить прогрессирование ХБП у больных СД. (1A)

Рекомендация 2. допускается поддержание HbA1c более 7% для больных, имеющих высокий риск развития гипогликемии (1B) и больным с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни (2C)

Показано, что у больных с микроальбуминурией, у которых не достигался оптимальный контроль гликемии, уже через 5-8 лет развивается выраженная протеинурия и артериальная гипертензия. У больных, у которых микроальбуминурия была менее 100 мг/сут, интенсивная инсулинотерапия приводила к снижению экскреции альбумина с мочой до нормальных значений.

Несмотря на предположения большинства авторов, что на стадии протеинурии патологические механизмы в почках протекают уже независимо от качества компенсации углеводных обменов, все же контроль гликемии и на

стадии протеинурии продолжает играть немаловажную роль в прогрессировании ДН. Так, результаты исследования у больных СД с поражением почек, перенесшим трансплантацию поджелудочной железы, показали, что после 10 лет после трансплантации и стойкого поддержания нормогликемии наблюдалось обратное развитие структурных изменений почек, подтвержденные данными биопсии почек.

Нормализация углеводного обмена обеспечивается при выборе интенсифицированного режима инсулинотерапии, что имитирует физиологическую секрецию инсулина у здоровых людей: введение короткого инсулина перед каждым приемом пищи и инсулина продленного действия один или два раза в день.

Следует помнить, что в отличие от эндогенного экзогенный инсулин выводится почками. При снижении СКФ до 20 мл/мин отмечается снижение фильтрации инсулина и увеличение периода его полувыведения. Этот феномен требует снижения суточной дозы инсулина на 25% при снижении СКФ от 50 до 10 мл/мин и на 50% при СКФ менее 10 мл/мин.

При лечении больных СД 2 типа с диабетической нефропатией пероральными сахароснижающими препаратами необходимо учитывать их фармакодинамические особенности и пути выведения (таблица 4).

Таким образом, у пациентов с длительным течением СД 2 и патологией почек требуется пересмотр и коррекция сахароснижающей терапии. Препараты бигуаниды противопоказаны при почечной недостаточности вследствие опасности развития лактат-ацидоза; тиазолиндиионы (пиоглитазон) несмотря на безопасный фармакокинетический профиль, не рекомендуются при патологии почек, так как имеют побочные действия в виде задержки жидкости, развитие сердечной недостаточности. Такие препараты из группы сульфонилмочевины как глибенкламид, глимепирид не рекомендуются больным с почечной недостаточностью из-за риска развития гипогликемических состояний. У больных СД 2 типа с ДН и почечной недостаточностью могут применяться препараты гликлазид, гликвидон и репаглинид без коррекции дозы в том случае, если эти пациенты имеют удовлетворительный гликемический контроль. В противном случае требуется перевод на инсулинотерапию. Гликлазид обеспечивает низкий риск гипогликемических эпизодов и нефропротективный эффект, что подтверждено в рандомизированном клиническом исследовании ADVANCE, завершеном в 2008 году, показавшем достоверное снижение риска ТПН на 65%, развития или прогрессирования ДН на 21% и макроальбуминурии на 30% в группе интенсивного контроля гликемии (HbA<sub>1c</sub> 6,5%) гликлазидом модифицированного высвобождения. Дополнительный анализ данных этого исследования, представленный на конгрессе Европейской ассоциации эндокринологов в 2010 г., показал, что интенсивный контроль гликемии позволили не только достоверно снизить риск развития ПУ, но и обеспечить регрессию ДН у 57% больных.

**Таблица 4. Применение пероральных сахароснижающих средств на стадиях ХБП.**

Препарат	Применение у больных с ХБП 3-5 стадии
метформин	Противопоказан при СКФ < 45 мл/мин
Пиоглитазон, росиглитазон	Коррекции дозы не требуется. Противопоказан при сердечной недостаточности
Глибенкламид	Не рекомендуется при СКФ < 60 мл/мин
Глимепирид	Требуется коррекция дозы при СКФ < 60 мл/мин
Гликлазид	Коррекции дозы требуется при СКФ < 15 мл/мин
Репаглинид	Коррекции дозы не требуется
Гликвидон	Коррекции дозы не требуется
Акарбоза	Противопоказан при СКФ < 30 мл/мин (отсутствие данных)
Ситаглиптин	Коррекции дозы при СКФ < 30 мл/мин (1/4 сут.дозы-25мг) при СКФ < 50 мл/мин (1/2 сут.дозы- 50 мг)
Вильдаглиптин	Коррекции дозы при СКФ < 15 мл/мин (1/2 сут.дозы-50 мг)
Саксаглиптин	Коррекции дозы при СКФ ≤ 50 мл/мин (1/2 сут.дозы-2.5 мг)
Линаглиптин	Коррекции дозы не требуется
Лираглутид	Противопоказан при СКФ < 60 мл/мин
Эксенатид	Противопоказан при СКФ < 30 мл/мин

### **Коррекция артериальной гипертензии и контроль альбуминурии.**

#### **Рекомендации**

1. Целевой уровень систолического АД у больных с СД составляет <140 мм рт.ст (**2В**)
2. Целевой уровень диастолического АД у больных с СД составляет <85 мм рт.ст. (целевой уровень 80-90 мм рт. ст.) (**1А**)
3. Более низкие значение систолического АД (<130 мм рт. ст.) могут рассматриваться у пациентов с явной протеинурией, у которых польза от ренопротективного эффекта перевешивает потенциальные риски (более

- молодые с высокой протеинурией/альбуминурией) при условии мониторинга динамики СКФ **(2В)**
4. Антигипертензивная терапия должна быть индивидуализирована, а снижения систолического АД <120 мм рт. ст. и диастолического АД <70 мм рт.ст. следует избегать **(2В)**.
  5. Препаратами выбора при лечении АГ с любой стадией ДН являются средства блокирующие РААС: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецептора ангиотензина **(1А)**
  6. При непереносимости ИАПФ и БРА взаимозаменяемы.
  7. Второй линией гипотензивной терапии являются салуретики, блокаторы медленных кальциевых каналов (БМК), ингибиторы ренина; в качестве последних ступеней терапии АГ следует рассматривать бета-блокаторы, альфа-блокаторы и препараты центрального действия
  8. Больным с экскрецией альбумина более 30 мг/сутки рекомендовано использование ИАПФ или БРА **(1А)**
  9. Ингибитор АПФ или БРА не рекомендуется для первичной профилактики диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом с нормальным артериальным давлением и экскрецией альбумина <30 мг/сутки. **(В)**
  10. Комбинация двух блокаторов РААС не рекомендуется, несмотря на потенциальную эффективность в снижении протеинурии **(3А)**
  11. Антагонисты альдостерона не могут быть рекомендованы при СКФ < 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, особенно в комбинации с блокатором РААС **(3С)**
  12. При недостаточной эффективности средств, блокирующих компоненты РАС, антипротеинурический эффект может быть усилен при добавлении недигидропиридиновых АК **(2В)**
  - 13.
  14. При применении ИАПФ или БРА, и диуретиков рекомендуется контроль уровня креатинина и калия сыворотки. **(2С)**
  15. Рекомендуется постоянный контроль экскреции альбумина с мочой для оценки эффективности терапии и темпов прогрессирования заболевания. **(2С)**

**Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы к рецептору АТ II** рекомендуются как препараты первого ряда выбора для лечения диабетической нефропатии не только при повышении АД, но и при появлении МАУ без артериальной гипертензии.

Целесообразность использования блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РАС) определяется влиянием на ангиотензин II – фактор констрикции выносящей почечной артериолы

ИАПФ доказали свою эффективность в качестве и первичной, так и вторичной профилактики диабетической нефропатии. По результатам одного из самых крупных исследований по СД 2 типа ADVANCE показано, что снижение почечных осложнений, общей и сердечно-сосудистой смертности в группе больных, получавших комбинированное интенсивное гипотензивное и сахароснижающее лечение, был достоверно выше, чем в группах обычного

лечения. В качестве базового препарата в группе интенсивного контроля гликемии использовали гликлазид МВ, в группе интенсивного контроля АД – периндоприл в комбинации с индапамидом ретард. В группе интенсивного лечения риск развития коронарных осложнений снизился на 14 %, а всех почечных осложнений – на 21 %. Терапия комбинацией периндоприл с индапамидом обеспечивала нефропротекцию у всех больных СД2, даже у пациентов с исходным АД меньше 120/70 мм рт. ст.

К настоящему времени имеется достаточное количество международных исследований, подтверждающих нефропротективные свойства группы БРА. Препараты данной группы эффективны в качестве как первичной профилактики нефропатии у нормотензивных больных СД 2 типа (исследование ABCD-2V с валсартаном), так и вторичной профилактики – предупреждения прогрессирования нефропатии на стадиях МАУ, протеинурии и ХПН (исследование IRMA II с ирбесартаном, MARVAL с валсартаном, CALM с кандесартаном, DETAIL, INNOVATION с телмисартаном).

Клинически эффект от назначения блокаторов РАС следует определять по снижению (ранее повышенного АД) и уменьшению экскреции белка с мочой. Отсутствие подобной динамики не является причиной для отмены препарата данной группы, поскольку даже в этом случае его ренопротективное действие будет частично сохраняться.

Обнадёживающие предварительные данные получены для алискирена (селективного ингибитора ренина). Возможно сочетание алискирена и БРА для усиления антипротеинурического эффекта. Такую сочетанную терапию необходимо проводить под строгим контролем калия сыворотки крови для избежания гиперкалиемии.

**Диуретики.** Больным СД не рекомендовано применение тиазидных диуретиков в дозе свыше 25 мг/сутки в связи дозозависимым диабетогенным эффектом. Механизм данного эффекта связан с выраженным калийвыводящим действием этих препаратов, что приводит к потере внеклеточного и внутриклеточного калия в бета-клетках поджелудочной железы с последующим нарушением секреции инсулина и развитием гипергликемии. Однако в масштабном популяционном исследовании ARIC, включавшем более 12000 лиц без СД, было показано, что приём тиазидных диуретиков в дозе 12,5-25 мг в сутки в течение 6 лет не сопровождается увеличением риска развития СД 2.

Тиазидоподобный диуретик индапамид благодаря минимальному калийвыводящему эффекту не оказывает диабетогенного эффекта и безопасен у пациентов с высоким риском развития СД. В исследовании NESTOR было показано сравнимое с эналаприлом нефропротективное и кардиопротективное действие индапамида-ретард.

Тиазидные диуретики/индапамид в низких дозах целесообразно использовать при СКФ > 50 мл/мин, при более низких значениях СКФ показано применение петлевых диуретиков (фуросемид, торасемид).

**Антагонисты кальция.** Многочисленные клинические исследования по использованию антагонистов кальция (АК) у больных с АГ подтвердили метаболическую нейтральность этих препаратов. В терапевтических дозах АК не оказывают отрицательного влияния на углеводный и липидный обмен, поэтому широко могут использоваться у больных СД для лечения АГ.

Дигидропиридиновые АК в качестве монотерапии нецелесообразно использовать в качестве монотерапии из-за их неблагоприятного влияния на гломерулярную гемодинамику, однако они могут быть использованы в комбинации с ИАПФ/БРА для усиления антигипертензивного эффекта.

Напротив, антипротеинурический эффект может быть усилен при добавлении недигидропиридиновых АК при недостаточной эффективности средств, блокирующих компоненты РАС (по результатам крупного метаанализа, обобщившего многочисленные рандомизированные исследования по применению АК данной группы, показано снижение экскреции альбумина с мочой в среднем на 30%).

**β-адреноблокаторы.** У больных СД, а также у лиц, входящих в группу высокого риска развития СД 2 (с ожирением или метаболическим синдромом), необходимо учитывать спектр метаболических побочных эффектов БАБ. В основном все метаболические эффекты БАБ связаны с блокадой β<sub>2</sub>-адренорецепторов и в меньшей степени выражены у селективных БАБ. Однако необходимо помнить, что селективность БАБ носит дозозависимый характер и исчезает при назначении больших доз β<sub>1</sub>-селективных БАБ.

В отношении замедления темпов снижения СКФ при ДН, снижения альбуминурии или протеинурии практически все проведенные исследования отмечают большую эффективность ИАПФ по сравнению с БАБ. Однако препараты группы БАБ с сосудорасширяющей активностью – небиволол и карведилол – могут оказывать дополнительное нефропротективное действие.

#### **Гликозаминогликаны и контроль протеинурии.**

Показано, что, несмотря на многофакторный подход в лечении ДН (жесткий контроль гликемии, поддержание целевого уровня АД с помощью блокады РАС, применение статинов и аспирина), развитие альбуминурии предотвращается только у части больных. Применение препарата сулодексида, содержащего смесь гликозаминогликанов, обеспечивает восстановление зарядоселективного барьера почечного фильтра и оказывает нефропротективное действие. Исследование Di.N.A.S. показало, что использование сулодексида в дозе 200 мг/сут в течение 4-х месяцев приводит к уменьшению экскреции альбумина с мочой более чем на 50 % у 60% пациентов СД с МАУ. Помимо нефропротективного эффекта препарат обладает антитромботическим и антиагрегационным эффектом, улучшая гемодинамику в микроциркуляторном русле, а также способствует снижению липидов плазмы в связи с активацией липопротеинлипазы. Согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2013 г. на стадиях альбуминурии А2 и А3 могут использоваться гликозаминогликаны (сулодексид).

#### **Коррекция дислипидемии.**

### Рекомендации по лечению дислипидемии у больных СД и ХБП:

1. гиполипидемическая терапия статинами или комбинацией статины / эзетимиб показана для уменьшения риска сердечно-сосудистых событий, в том числе больным после трансплантации почки (**1B**)
2. У больных ДН целью гиполипидемической терапии является уровень ЛПНП <2,5 ммоль/л и <1,8 ммоль/л для пациентов с сердечно-сосудистой патологией (**2B**)
3. Не рекомендуется начинать гиполипидемическую терапию у больных СД на гемодиализе при отсутствии специфических сердечно-сосудистых показаний для их применения (**1B**)

Пациенты с СД, ХБП и дислипидемией имеют наиболее высокий риск развития сердечно-сосудистой патологии. Поэтому все международные рекомендации, определяющие целевые значения уровня липидов крови при СД, прежде всего ориентируют врачей на снижение сердечно-сосудистого риска.

**Таблица 5. Показатели контроля липидного обмена у больных СД.**

Показатели, ммоль/л (мг/дл)	Целевые значения	
	мужчины	женщины
Общий холестерин	< 4,5 (<175)	
Холестерин ЛНП	<2,5 (<100) (для лиц с ССЗ <1,8 (<70))	
Холестерин ЛВП	>1,0 (>35)	>1,2 (>46)
Триглицериды	<1,7 (<150)	

Статины или их комбинация с эзетимибом является лечением выбора, снижая ОХ, триглицериды и несколько повышая ЛПВП. При СКФ<30 мл/мин дозировка аторвастатина и правастатина остается прежней, дозу других статинов необходимо снижать в 2-3 раза.

**Таблица 6. Принципы лечения на разных стадиях ДН**

	ХБП 1-3, А2	ХБП 1-3, А3	ХБП 4
Достижение индивидуальных целевых значений HbA1c	Менее 7%	Менее 7-8 %	Менее 8 %
Умеренное ограничение животного белка	не более 1,0 г/кг в сутки	не более 0,8 г/кг в сутки	не более 0,8 г/кг в сутки
Ингибиторы АПФ или БРА	+	+	+
Комбинированная АГ-терапия для достижения АД < 130/80 мм рт. ст		+	+
Гликозаминогликаны (сулодексид) при отсутствии противопоказаний	+	+(доказательства недостаточны)	
Коррекция дислипидемии	+	+	+
Коррекция анемии		+	+
Коррекция нарушений фосфорно-кальциевого обмена			+

Коррекция гиперкалиемии				+
Избегать применения нефротоксических средств(аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные препараты		+	+	+
Осторожность при проведении рентгеноконтрастных процедур		+	+	+

### •Показания к консультации специалистов

Консультация эндокринолога – коррекция гликемии на всех стадиях ХБП, подбор сахароснижающей терапии с учетом противопоказаний на стадиях ХБП 3-5.

Консультация нефролога:

- во всех случаях впервые выявленной протеинурии у больных с любым типом СД, поскольку не все случаи протеинурии у пациентов с СД связаны с ДН;
- снижения СКФ до уровня менее 60 мл/мин
- при недостаточном контроле гипертензии

### •Показания к началу заместительной почечной терапии у больных СД и ХПН

- СКФ < 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>
- Гиперкалиемия (> 6,5 ммоль/л), не корригируемая консервативными методами лечения
- Тяжелая гипергидратация с риском развития отека легких
- Нарастание белково-энергетической недостаточности

*Подготовка больных к началу ЗПТ* включает психологический тренинг, обучение, информацию родственников больных, решение вопросов трудоустройства, формирование сосудистого доступа при СКФ 25 мл/мин, а также вакцинацию против гепатита В.

Целевые значения HbA1c у больных СД на диализе - менее 8,0 %

### •Профилактика.

Общими принципами превентивной нефрологии являются как можно более раннее обнаружение почечных осложнений СД и связанных с ними состояний, поскольку эффективность терапевтических интервенций тем выше, чем раньше назначено лечение. Практический опыт показывает, что совместное ведение

больного с ДН диabetологом и нефрологом, начиная с ранних стадий заболевания, является наиболее эффективным в отношении максимального замедления темпов прогрессирования болезни и отдаления сроков развития ТПН.

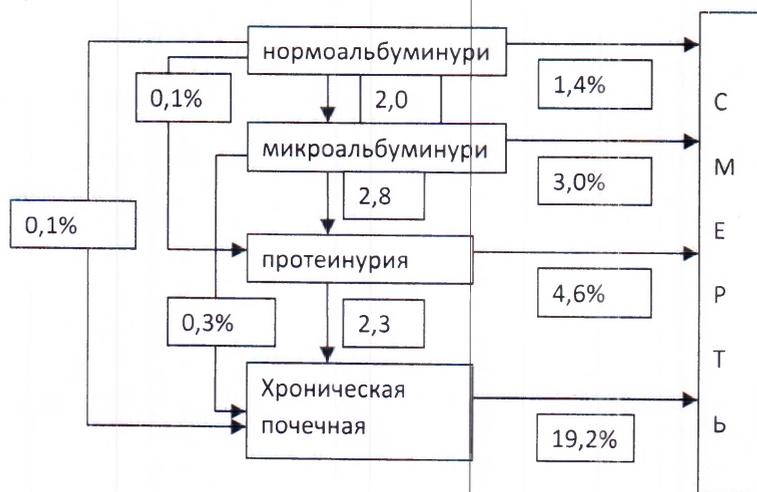
Повышение АУ, стойкая протеинурия, а также снижение СКФ являются мощными факторами риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии у больных СД, поэтому параллельное решение вопросов кардиопротекции должно входить в объем лечебно-диагностических мероприятий, наряду с профилактикой и терапией почечного процесса.

### •Прогноз.

Оценку долгосрочного прогноза ДН следует, в первую очередь, основывать на качестве метаболического контроля диабета, уровни альбуминурии/протеинурии и АД (1А)

Для больных СД выявление МАУ и протеинурии имеет высокое прогностическое значение, позволяющее оценить ежегодный риск прогрессирования патологии почек и наступление конечных точек (терминальной хронической почечной недостаточности и смерти)

### Ежегодная трансформация стадий диабетической нефропатии (K/DOQI, 2007)



**Таблица 7. Мониторинг больных в зависимости от стадии ДН**

Параметры контроля	Частота определения		
	ХБП 1-2, А2 или 3	ХБП 3 А2 или 3	ХБП 4. А2 или 3
НвА1с	1 раз в 3 мес.		
Альбуминурия	1 раз в 6 мес.		1 раз в 3 мес.
АД	Ежедневно		
Креатинин и мочевины сыворотки	1 раз в год	1 раз в 6 мес.	1 раз в месяц
СКФ	1 раз в год	1 раз в 6 мес.	1 раз в месяц
Альбумин сыворотки		1 раз в 6 мес.	1 раз в месяц
Кальций плазмы, фосфор			1 раз в 3 мес.
Липиды сыворотки	1 раз в 3 мес. При лечении статинами	1 раз в 3 мес. При лечении статинами	1 раз в 3 мес. При лечении статинами
Гемоглобин	1 раз в год	1 раз в 6 мес.	1 раз в 3 мес.
Железо сыворотки	1 раз в год	1 раз в 6 мес.	1 раз в 3 мес.
Ферритин сыворотки	1 раз в год	1 раз в 6 мес.	1 раз в 3 мес.
Насыщение трансферрина железом	1 раз в год	1 раз в 6 мес.	1 раз в 3 мес.

С-реактивный белок	1 раз в год	1 раз в 6 мес.	1 раз в 3 мес.
ЭКГ + нагрузочные тесты, Эхо-КГ	Рекомендации кардиолога		
Глазное дно	Рекомендации окулиста		
Осмотр стоп	При каждом посещении		
Паратгормон			1 раз в 3 мес.
Денситометрия			1 раз в год

### Список литературы

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (6-й выпуск). Рабочая группа по подготовке рекомендаций под руководством Дедова И.И., Шестаковой М.В. //Сахарный диабет. 2013;(1S): 1-120.
2. Дедов ИИ, Шестакова МВ Сахарный диабет: острые и хронические осложнения (под ред. Дедова ИИ, Шестаковой МВ), М: Медицинское информационное агентство, 2011. -480с.
3. Шестакова МВ, Дедов ИИ. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М: Медицинское информационное агентство, 2009. 500 с.
4. ADA. Standards of medical care in diabetes—2013. Diabetes Care. 2013;36:S11-66
5. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease // Kidney International Supplements 2012; 2, S 335-S 414. <http://www.kidney-international.org>
6. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Intern. Suppl. 2013; (3).
7. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. Am J Kidney Dis. 2012;60(5):850-886.

8. Standards of medical care in diabetes 2014. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014; 37(Suppl.1): S14-S80.
9. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–2219. doi:10.1093/eurheartj/eh151.
10. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2560-72..
11. Chalmers J, Joshi R, Kengne AP, MacMahon S. Blood pressure lowering with fixed combination perindopril-indapamide: key findings from ADVANCE. *J Hypertens Suppl*. 2008 Jun;26(2):S11-5..
12. Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998 Sep 12;317(7160):720-6.
13. David K. Packham,\*† Rory Wolfe,‡ Anne T. Reutens,‡§ Tomas Berl,|| Hiddo Lambers Heerspink,¶ Richard Rohde,\*\* Sara Ivory,‡ Julia Lewis,†† Itamar Raz, Thomas B. Wiegmann, §§ Juliana C.N. Chan,|| Dick de Zeeuw,¶ Edmund J. Lewis, and Robert C. Atkins,‡ for the Collaborative Study Group Sulodexide Fails to Demonstrate Renoprotection in Overt Type 2 Diabetic Nephropathy. // *J Am Soc Nephrol* 23: 123–130, 2012
14. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group, Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, Backlund JY, Genuth S, Miller R, Orchard TJ. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med*. 2009 Jul 27;169(14):1307-16.
15. Douglas K., O'Malley P.G., Jackson J.L. Meta-analysis: the effect of statins on failure // *Kidney Int* 2011; 80(5): 516-523.
16. Hallan S.I., Orth S.R. Smoking is a risk factor in the progression to kidney
17. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):837-53. Erratum in: *Lancet* 1999 Aug 14;354(9178):602.