

Особенности почечной патологии у больных сахарным диабетом 2 типа

М.Ш. Шамхалова, Н.П. Трубицына,
Н.В. Зайцева, М.В. Шестакова

ГУ Эндокринологический научный центр
РАМН, Москва

Сахарный диабет (СД) 2 типа относится к числу наиболее распространенных заболеваний. С увеличением продолжительности жизни больных диабетом все более актуальной становится проблема поздних осложнений заболевания. Малоизученным вопросом диabetологии остается поражение почек у больных СД 2 типа и факторы, определяющие темпы прогрессирования данного осложнения. Это тем более тревожно, что при первичной диагностике заболевания нередко выявляется почечная патология вплоть до хронической почечной недостаточности (ХПН).

Продолжительное время СД 2 типа рассматривался как заболевание с относительно доброкачественным прогнозом при вовлечении почек в патологический процесс по сравнению с СД 1 типа. Считалось, что не следует ожидать более значимого снижения почечной функции, чем при прогнозируемом процессе возрастных почечных изменений. Последние годы ознаменовались кардинальным изменением ситуации. Определился катастрофический рост числа больных СД 2 типа с ХПН, нуждающихся в аппаратных методах заместительной функции почек. Это привело к лидерству СД как основной причины развития терминальной ХПН в западных странах. Как отмечено в ежегодном отчете US Renal Data System (USRDS) (Объединенной системы данных о донорских почках США) за 2000 г., распространенность терминальной ХПН в США нарастает, особенно, очевидно, за счет больных СД 2 типа. Количество пациентов, нуждающихся в диализе, увеличилось с 50 тыс. в 1984 г. до 281 355 – в 2000-м. Прогнозируется рост числа этих пациентов до 520 240 в 2010 г., и 50 % от этого количества будут составлять больные СД 2 типа. Сопоставимые данные получены в европейских странах. Даже в странах с относительно низкой заболеваемостью СД 2 типа – Австралии и Новой Зеландии – отмечен рост больных ХПН за счет больных СД. Индейцы племени Пима из штата Аризона (клиническая модель развития СД 2 типа) по-прежнему демонстрируют «эпидемию» диабетической нефропатии (ДН), несмотря на значительное улучшение в контроле гликемии, уровня артериального давления (АД) и холестерина. В странах Азии ожидается наибольшая популяция больных СД 2 типа с высоким риском почечной патологии. Специалисты Гонг-Конгского университета показали рост числа пациентов с СД 2 типа, нуждающихся в диализе, с 17 до 30 % за последние 10 лет. Больные из стран Азии быстрее теряют почечный резерв, чем пациенты западных стран. Это связывают с врожденным дефицитом нефронов, дефективностью продукции важнейшего вазодилатирующего фактора

– NO, низкой эффективностью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) из-за кашля среди этой популяции больных.

Основные причины роста числа больных СД 2 типа с ДН:

- общий рост числа больных СД 2 типа;
- поздняя диагностика заболевания;
- субоптимальная коррекция гипергликемии и гипертонии;
- повышение выживаемости за счет улучшения сердечно-сосудистого прогноза;
- недостаточное участие нефролога в лечении пациентов.

Пациенты с СД 2 типа, получающие диализ, имеют худший прогноз, чем пациенты аналогичной возрастной группы без диабета. Выживаемость их чрезвычайно низка, прежде всего из-за выраженности сердечно-сосудистой патологии. Она сопоставима с выживаемостью при метастазирующих онкологических заболеваниях. Пятилетняя выживаемость в Германии составляет 5 %, в Австралии – 27 %.

Лечение больных СД с патологией почек требует огромных экономических затрат. Ежегодные расходы на больных СД 1 типа с ДН в США исчисляются 1,9 млрд долларов, тогда как на больных СД 2 типа с ДН – 15 млрд долларов. Таким образом, масштабность проблемы оправдывает усилия по поиску средств профилактики развития и прогрессирования почечной патологии у больных СД 2 типа.

Специфичны ли проявления ДН при СД 1 и 2 типа? В настоящее время достаточно убедительных свидетельств, что базовые патофизиологические механизмы, ведущие к развитию ДН, одинаковы при обоих типах диабета. Гипергликемия индуцирует неферментное гликирование белков, окислительный стресс, активирует протеинкиназу С, митоген-активирующую протеинкиназу, действие факторов роста, вазоактивных факторов, цитокинов, вызывающих повреждение почек на уровне клетки. Это ведет к развитию почечной гипертрофии и аккумуляции экстрацеллюлярного матрикса, предшествующих таким необратимым изменениям, как гломерулосклероз и тубулоинтерстициальный фиброз. Интенсивные исследования последних лет показали ключевую роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в патогенезе развития и прогрессирования ДН. При СД 2 типа эти гемодинамические и ультраструктурные изменения наслаиваются на предсуществующие дополнительные факторы повреждения почек, такие как артериальная гипертония (АГ), дислипидемия, гиперурикемия и другие, ответственные за комплексную почечную патологию. Патофизиологические изменения до развития СД 2 типа, классифицируемые как метаболический синдром, уже могут создать условия для развития почечных повреждений, независимо от гипергликемии.

Риск развития нефропатии определенно детерминирован генетическими факторами. Только приблизительно у 40–50 % пациентов как с СД 1 типа, так и с СД 2 типа в последующем развивается ДН. Экспериментальные данные поддерживают эти наблюдения. Генетические факторы могут непосредственно влиять на развитие ДН и/или могут группироваться с генами, влияющими на кардиоваскулярные заболевания. Имеются продолжительные исследования по идентификации генетических локусов предрасположенности к ДН посредством геномного скрининга и поиска генов-кандидатов. Наиболее популярен среди последних ген АПФ. Полиморфизм гена АПФ в определенных этнических популяциях ассоциируется

с прогрессированием, но не является предиктором развития ДН. Сканирование генома у лиц с СД 2 типа и ДН идентифицировало чувствительные локусы 3q, 7p, 18q у афроамериканцев. Сканирование генома индейцев Пима также идентифицировало связь ДН с хромосомой 7. Этот мощный метод сможет в будущем более четко определить риск развития ДН у больных СД 2 типа.

Под маской ДН могут скрываться различные почечные заболевания: собственно диабетический гломерулосклероз, ишемическая нефропатия, инфекция мочевых путей, гипертонический нефро-склероз, интерстициальный нефрит, гломеруло-нефрит и др. Это определяется особенностями метаболических нарушений, свойственных СД с характерной для него микро- и макроангиопатией, склонностью к инфекционным осложнениям, повышенным риском сердечно-сосудистой патологии. На распространенность и тяжесть поражения почек в этой возрастной группе, кроме того, влияют онкологические заболевания и ятрогенные факторы. Все эти варианты почечной патологии имеют различные механизмы развития, различные темпы прогрессирования, а следовательно, различные методы лечения. Особая проблема больных СД 2 типа – их частое сочетание взаимно отягощающего характера.

При обследовании 1197 пациентов с СД 2 типа в возрасте 40 лет и старше группой американских ученых ХПН была обнаружена у 13 % больных. Среди них микроальбуминурия (МАУ) выявлена только у 28 %, протеинурия – у 19 %, диабетическая ретинопатия (ДР) – у 28 % пациентов. У 30 % больных СД 2 типа с ХПН отсутствовали как ретинопатия, так и альбуминурия. Это позволило заключить, что патология почек у больных СД 2 типа часто обусловлена заболеваниями паренхимы почек, отличными от классического диабетического гломерулосклероза, и рекомендовать обязательное определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в дополнение к мониторингованию экскреции альбумина и оценке изменений сосудов глазного дна.

Первыми исследователями, прицельно заинтересовавшимися особенностями почечных осложнений у больных СД 2 типа, были R. Osterby и Н.Н. Parving. В 1993 г. они исследовали гломерулярную ультраструктуру в серии 20 биопсий у больных СД 2 типа с протеинурией. У большинства пациентов были выявлены изменения, характерные для ДН, но имело место большее морфологическое разнообразие, чем у больных СД 1 типа. Эти данные подтвердили результаты более ранних исследований Н.Н. Parving о 23 % пациентов с СД 2 типа с протеинурией, имевших не диабетическую гломерулопатию. Гетерогенные почечные изменения были определены в последующем в целой серии работ по данным биопсии почек. А.В. Гордеевым по данным 327 аутопсий установлено, что у пожилых больных СД 2 типа основными почечными заболеваниями являлись диабетический гломерулосклероз – 23,9 %, атеросклеротическая (ишемическая) нефропатия – 23,8 % и пиелонефрит – 27,6 %. Ишемическая нефропатия, развивающаяся вследствие атеросклеротического поражения почечных артерий, в настоящее время признается одной из частых причин развития почечной недостаточности у пожилых больных СД 2 типа. Высокая распространенность ишемической нефропатии при СД 2 типа может рассматриваться как результат вовлеченности почечных артерий в ускоренный генерализованный атеросклероз, в основе которого лежат метаболические, реологические и гемодинамические нарушения, во многом спровоцированные гипергликемией.

В свою очередь, хроническая ишемизация почек, наслаиваясь на ДН, безусловно, ускоряет развитие почечной недостаточности у больных СД 2 типа.

В работах последнего десятилетия сопоставлялись клиничко-морфологические данные. У больных СД 2 типа с альбуминурией было продемонстрировано более значимое снижение почечной функции при типичных для ДН морфологических изменениях по сравнению с не диабетическими, т. е. они имели худший прогноз в плане достижения терминальной ХПН при сопоставимом уровне контроля гликемии, АД, длительности заболевания, возраста пациентов. Более выраженные диабетические морфологические изменения ультраструктуры почек определили группу риска в плане ускоренного процесса снижения фильтрационной функции почек. Вероятно, эти пациенты более чувствительны к гипергликемии и хуже отвечают на антигипертензивную терапию. С этой точки зрения, биопсия почки представляет полезный метод ранней идентификации группы риска и интенсификации терапии.

Различные патофизиологические механизмы, ответственные за развитие СД 2 типа, могут привести к различным патофизиологическим механизмам почечных повреждений.

Другой важной особенностью этих работ было определение сильнейшей корреляции между наличием ДР и достижением терминальной ХПН. ДР обнаруживается почти в 90 % случаев у больных СД 1 типа с протеинурией и только у 50 % больных СД 2 типа с протеинурией. Это может отражать патологические процессы в почках, независимые от эффектов гипергликемии, а также различное время развития и дифференцированный ответ на воздействие факторов, влияющих на прогрессивное снижение почечной функции. Более того, в случае изолированной ДН пациенты СД 2 типа имеют лучший почечный и кардиальный прогноз независимо от контроля АД и метаболических показателей. Эти данные подтверждены в длительном международном исследовании Reductions of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan study (RENAAL), включившем пациентов с СД 2 типа и ДН на стадии начальной ХПН. Наличие ДР в качестве одного из базовых показателей ассоциировалось с более значимым риском достижения конечных точек исследования – удвоения креатинина сыворотки, конечной стадии ХПН, летального исхода.

Особая тема в рамках обсуждаемой проблемы – проведение у больных СД 2 типа процедур с использованием рентгеноконтрастных веществ ввиду основного пути их элиминации через почки. СД – значимый фактор риска ухудшения почечной функции после проведения таких процедур. Другие факторы риска, такие как возраст, сердечная недостаточность, предсуществующая почечная патология, дегидратация, применение нестероидных противовоспалительных препаратов, вариационно с ним сочетаются, усугубляя ситуацию. Вероятность развития контрастиндуцированной нефропатии остается значительной, несмотря на использование низкоосмолярных контрастных агентов и достаточной гидратации в группах высокого риска. Поэтому весьма важно оценить риск и прогноз почечной дисфункции при проведении контрастных исследований у больных СД 2 типа, особенно при ДН.

Факторы, ответственные за прогрессирование почечной патологии у больных СД 2 типа, продолжают активно исследоваться. В работе авторов Steno Center (Дания) было проведено наблюдение за большой группой пациентов с СД 2 типа и протеинурией в течение 6,5 лет. Анализ факторов риска снижения СКФ, удвоения креатинина и смер-

ности позволил оценить как значимые следующие показатели: уровень альбуминурии, систолическое АД, гликированный гемоглобин (HbA1c), уровень гемоглобина крови, курение, возраст пациентов.

Протеинурия чаще всего рассматривается в качестве важнейшего негемодинамического предиктора прогрессирования ДН. Редукция протеинурии менее чем 1 г/сут является такой же важной целью лечения, как достижение целевых показателей гликемии, АД, липидов сыворотки крови для предотвращения прогрессирования ДН. Сформулированная исследователями Джослинского Диабетического Центра протеинурическая гипотеза основывается на трех положениях:

- высокий уровень протеинурии – фактор быстрого прогрессирования ДН;
- снижение протеинурии коррелирует с медленным прогрессированием ДН;
- протеинурия – суррогатная конечная точка и цель терапевтической интервенции у больных с ДН.

Исследование RENAAL показало протеинурию в качестве наиболее значимого фактора риска кардиоваскулярных событий и прогрессирования ДН независимо от уровня АД. Другими факторами прогрессирования ДН среди анализируемых 23 оказались уровень креатинина сыворотки, гипоальбуминемия, анемия. Последнему фактору уделяется особое внимание в последние годы. Даже сравнительно «мягкая» анемия (Hb < 13,8 г/дл) повышает риск прогрессирования ДН у больных СД 2 типа. Анемия ведет к почечной гипоксии, усиливающей интерстициальный фиброз, тесно коррелирующий со снижением почечной функции. Эти данные обосновывают необходимость назначения препаратов эритроэтина под контролем АД, уровня калия крови, коагулограммы.

Предварительно считалось, что МАУ однозначно ассоциируется со снижением СКФ у больных СД 2 типа так же, как и у больных СД 1 типа. Более поздние исследования показали, что это так преимущественно для пациентов с типичными диабетическими гломерулярными повреждениями и МАУ. Гетерогенные структурные изменения, включая норму, у больных СД 2 типа с МАУ выявлены в целом ряде исследований. Частые находки квалифицировались как «минимальные изменения» при световой микроскопии, но не ясно, отражают ли эти находки ранние диабетические изменения, связанные с повреждением подоцитов, ускользающим при световой микроскопии. Согласно современным представлениям МАУ – это проявление генерализованной дисфункции эндотелия сосудов, что может объяснять не только почечную патологию, но и известную корреляцию между МАУ и кардиоваскулярными событиями. Особо следует отметить значимость ассоциации между МАУ и риском развития выраженной ДН даже у пожилых пациентов, т. е. МАУ – это никогда не безобидное состояние и должно находиться в поле терапевтического воздействия независимо от возраста. В понимании молекулярных механизмов и ультраструктурных изменений, ведущих к МАУ, в последние годы достигнуто значительное продвижение, расширяющее предыдущие концепции барьерной функции клубочков. Определена важная роль изменений подоцитов (количественных и функциональных) и экспрессии нефрина в формировании структуры щелевой диафрагмы – основного компонента почечного фильтра. Экспериментальные свидетельства роли АП в снижении экспрессии нефрина объясняют АД-независимый эффект блокады РААС у больных СД 2 типа с МАУ. Результаты последних исследований позволяют рассматривать МАУ как результат повреж-

дения всего нефрона, а нарушение тубулярной реабсорбции – как основной компонент прогрессирования альбуминурии.

Факторы прогрессирования ДН определяют стратегию лечебной тактики пациентов с СД 2 типа с патологией почек.

Сегодня не вызывает сомнения необходимость достижения оптимального контроля гликемии для профилактики развития и прогрессирования ДН у больных СД 2 типа, так же как и у больных СД 1 типа. По данным исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), достижение уровня HbA1c менее 7 % достоверно снижает риск развития нефропатии у больных СД 2 типа. Компенсация углеводного обмена имеет значение даже на далеко зашедших стадиях ДН. Было установлено, что больные СД 2 типа с неудовлетворительным контролем гликемии в течение 6 месяцев, предшествующих началу диализа, имели худший прогноз, чем пациенты с компенсацией углеводного обмена.

Какие же гипогликемические средства могут применяться у больных СД 2 типа с патологией почек? Четко определена тенденция перевода на инсулинотерапию больных СД 2 типа для достижения целевого уровня контроля гликемии. Это особенно очевидно для больных с нарушением функций почек. Помимо традиционных факторов риска прогрессирования ДН, было обращено внимание на позднее назначение инсулинотерапии для достижения компенсации углеводного обмена у лиц с быстрым достижением удвоения креатинина.

Большинство сульфонилмочевинных препаратов или их метаболитов, аккумулируясь в условиях сниженной фильтрационной функции почек, могут стать причиной эпизодов гипогликемии, весьма опасных для лиц данной возрастной группы. Исключение составляют гликвидон, гликлазид, глимепирид. К ним примыкает репаглинид из группы глинидов. Эти препараты наиболее безопасны в отношении кумуляции и потенциальной нефротоксичности. Если больные СД 2 типа с патологией почек имеют удовлетворительную компенсацию углеводного обмена при лечении названными препаратами, то можно продолжить эту терапию. Наибольший опыт накоплен по применению у таких пациентов гликвидона (Глюренорм). Этот препарат уже более 20 лет помогает контролировать гликемию у больных СД 2 типа на начальных стадиях заболевания, в пожилом возрасте, при патологии печени и почек. Такой широкий диапазон применения обусловлен надежной эффективностью, минимальным риском развития гипогликемии, доказанной нефропротективностью. При нарушении функции печени метаболизм гликвидона меняется незначительно, и часть водорастворимых метаболитов выводится с мочой. Применение препарата у больных с патологией почек обусловлено особенностями элиминации – 95 % выводится через желудочно-кишечный тракт и только 5 % – почками. В случае неудовлетворительной компенсации рекомендуется комбинированная терапия с препаратами пролонгированного инсулина или перевод на инсулинотерапию. Метформин не может применяться у лиц с уровнем креатинина более 1,3 мг/дл, так как весьма высок риск развития лактацидоза. Метформин также должен быть отменен перед хирургическими манипуляциями и перед проведением исследований с контрастными средствами. Ингибиторы α -глюкозидазы имеют ограниченный эффект. Глитазоны, не аккумулируясь, теоретически могут применяться у больных с поражением почек. Однако пока отсутствуют данные длительной оценки эффективности и безопасности этих препаратов у пациентов с патологией почек.

АГ играет ключевую роль в развитии и прогрессировании ДН, так же как и в развитии макроваскулярной патологии. В отличие от больных СД 1 типа, у больных СД 2 типа АД уже повышено до развития ДН. У 40–50 % больных СД 2 типа АГ имеет место даже при нормоальбуминурии, тогда как в подобной ситуации у больных СД 1 типа она сопоставима с общей популяцией. Развившаяся ДН усиливает АГ вследствие задержки натрия, чрезмерной активации РААС, симпатической гиперактивации, замедления эндотелийзависимой вазодилатации.

Эти механизмы определяют выбор антигипертензивных средств. При одинаковом уровне СКФ диабетика более гипертоничны, чем недиабетики, что определяет необходимость ограничения соли в пище и применения петлевых диуретиков в комплексной терапии. Роль чрезмерной активации РААС (особенно локальной), а также симпатической системы объясняет, почему так эффективны блокада РААС и симпатической системы. Блокада РААС является наиважнейшей в терапии ДН, обеспечивая основной ренопротективный эффект. Накоплен опыт применения препаратов группы иАПФ, обладающих максимальными нефропротективным и кардиопротективным эффектами на различных стадиях ДН. Для полной блокады многочисленных эффектов ангиотензина II и преодоления недостатков иАПФ все более широкое применение в лечении больных с ДН находят препараты группы блокаторов рецепторов ангиотензина II. Их комплексное воздействие включает антигипертензивное, антипротеинурическое действие, отсроченные негемодинамические эффекты, опосредованные снижением почечной экспрессии трансформирующего фактора β - и других цитокинов, а также антиатерогенные эффекты путем редукции концентрации циркулирующих молекул адгезии. В связи с вышеуказанными факторами проспективные исследования, изучающие патофизиологическое значение длительной терапии препаратами этой группы, оценивают ее влияние на почечный и сердечный прогноз. Анализ результатов завершившихся исследований по применению этих препаратов у больных СД 2 типа на различных стадиях ДН (IRMA 2 – Irbesartan on microalbuminuria in hypertensive patients with type 2 diabetes, IDNT – Irbesartan Type 2 Diabetic Nephropathy Trial и RENAAL) позволил ADA (American Diabetes Association) еще в 2002 г. рекомендовать их в качестве препаратов первого ряда выбора при лечении больных СД 2 типа с АГ и сердечной недостаточностью. Результаты исследования DETAIL продемонстрировали нефропротективные возможности препарата телмисартан (Микардис) в течение 5 лет наблюдения у больных СД 2 типа с разной выраженностью ДН. При этом

переносимость телмисартана была значительно выше, чем эналаприла. Эти данные позволяют считать телмисартан препаратом выбора в лечении диабетической нефропатии при СД 2 типа.

Пациенты с СД 2 типа имеют комплексные липидные нарушения (сниженный уровень липидов высокой плотности, повышенный уровень триглицеридов), особенно выраженные при ДН. В отличие от больных СД 1 типа, оптимальная компенсация углеводного обмена не приводит к нормализации дислипидемии. Это, по всей видимости, объясняет тот факт, что даже при отсутствии гипергликемии у больных с нарушенной толерантностью к углеводам проявление дислипидемии – одна из составляющих метаболического синдрома. Риск кардиоваскулярной смертности у больных СД 2 типа в 4 раза выше, чем у лиц без диабета. Риск очень высок, когда у этих пациентов развивается ХПН и они начинают получать диализ. Терапия статинами наиболее эффективна для профилактики сердечно-сосудистой патологии и прогрессирования ДН.

Объектами активной терапии должны оставаться анемия, гиперкалиемия, фосфорно-кальциевые нарушения, контроль потребления белка. Таким образом, социально значимый характер почечной патологии у больных СД 2 типа требует признания. Для решения проблем этих пациентов необходимы интенсивные междисциплинарные усилия профилактической направленности.

Профилактика почечной патологии у больных СД 2 типа включает:

- скрининг МАУ;
- улучшение гликемического контроля с более ранним назначением инсулина;
- обучение пациентов самоконтролю гликемии и АД;
- распространение информации о возможной профилактике ДН своевременным назначением ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II;
- интеграцию с нефрологами в наиболее ранние сроки.

Профилактика прогрессирования ДН у больных СД 2 типа включает:

- достижение целевого уровня контроля АД – менее 130/80 мм рт. ст. (препараты выбора – ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II);
- ограничение соли (менее 6 г/сут) и белка (0,8–1,0 г/сут);
- контроль гликемии ($HbA_{1c} < 7\%$);
- отказ от курения;
- коррекцию дислипидемии статинами.

Кроме этого, следует избегать применения нефротоксических средств (контрасты, антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты).

Информация о препарате

ГЛЮРЕНОРМ (Boehringer Ingelheim Pharma, Австрия)

Гликовидон

Таблетки 30 мг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Стимулирует продукцию инсулина бета-клетками поджелудочной железы.

ПОКАЗАНИЯ

Сахарный диабет типа 2 (инсулиннезависимый) у пациентов среднего и пожилого возраста при неэффективности диетотерапии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, во время еды, в начале приема пищи. Начальная доза обычно составляет 15 мг (0,5 таблетки) во время завтрака, затем ее постепенно увеличивают. Суточная доза, не превышающая 60 мг, может назна-

чаться в один прием во время завтрака, однако лучший эффект достигается при назначении препарата 2–3 раза в сутки. Увеличение дозы более 120 мг (4 таблетки) обычно не приводит к дальнейшему усилению эффекта. При переходе с другого гипогликемического средства со сходным механизмом действия начальную дозу устанавливают в зависимости от течения заболевания, и она составляет обычно 15–30 мг. Дозу увеличивают только по рекомендации врача.








Разделы: Фармакокинетика, Противопоказания, Применение при беременности и кормлении грудью, Побочные действия, Взаимодействие, Передозировка, Меры предосторожности, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

Актуально

Глюренорм®

ГЛИКВИДОН

... в согласии с природой

-  **Надежный контроль гликемии, предсказуемый эффект**
-  **Минимальный риск развития гипогликемии особенно важен для пожилых больных**
-  **Доказанный нефропротективный эффект обеспечивает компенсацию диабета даже при хронической почечной недостаточности**
-  **Возможность длительной монотерапии многие годы. Минимальная частота возникновения вторичной неэффективности**
-  **Отличная переносимость в течение более 10 лет использования в России у различных категорий больных**
-  **Оптимальная компенсация диабета отдаляет развитие характерных осложнений**
-  **Наиболее легко подбирается дозировка в соответствии с индивидуальными потребностями каждого пациента**

Глюренорм® – современный препарат для эффективного контроля гликемии
Три уникальных свойства Глюренорма® определяют его неоспоримые преимущества

Представительство фирмы "Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ"

Москва
Тел.: (495) 411-78-01, факс: (495) 411-78-02
E-mail: info@mos.boehringer-ingenlheim.com

Санкт-Петербург
Тел.: (812) 346-77-45, факс: (812) 346-78-00
bispb@mos.boehringer-ingenlheim.com

Самара
Тел./факс: (8462) 37-13-95
bisamara@mail.vis.ru

Новосибирск,
Тел./факс: (3832) 28-27-82
bipnsk@online.sinor.ru

 **Boehringer
Ingelheim**

Рекомендуемая литература

1. Гордеев А.В. Поражение почек у пожилых при сахарном диабете 2 типа / Автореферат дисс. д-ра мед. наук. 2002, 44 с.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. М.: Универсум Паблишинг, 2000.
3. Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., Дедов И.И. Диабетическая нефропатия: состояние проблемы в мире и в России // Сахарный диабет. 2001. № 3. С. 2–4.
4. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш. Диабетическая нефропатия: факторы прогрессирования почечной недостаточности // Терапевтический архив. 1999. № 6. С. 45–49.
5. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care for patients with diabetes mellitus // Diabetes Care. 2002; 25:S33–S48.
6. Andersen S. Angiotensin II receptor blockade in diabetic nephropathy // Danish Medical Bulletin. 2004; 3(51):274–294.
7. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA) (1998). Disney APS, Russ GR, Walker R., Sheil AGR (eds). Adelaide, South Anzdata: Australia, 1998.
8. Berger M., Monks D., Wanner C. et al. Diabetic nephropathy: an inherited disease or just a diabetic complication? Kidney Blood Press // Res. 2003; 26:143–154.
9. Bowden D.W., Colicigno C.J., Langefeld C.D. et al. Genome scan for diabetic nephropathy in African Americans // Kidney Int. 2004; 66:1517–1526.
10. de Zeeuw D., Remuzzi G., Parving H-H. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL // Kidney Int. 2004; 65(6):2309–2320.
11. Gordois A, Scuffham P., Shearer A. et al. The health care costs of diabetic nephropathy in the United States and the United Kingdom // J Diabetes Complications. 2004; 18:18–26.
12. Imperatore G., Hanson R.L., Pettitt D.J. Sib-pair linkage analysis for susceptibility genes for microvascular complications among Pima Indians with type 2 diabetes // Diabetes. 1998; 47:821–830.
13. Keane W.F., Brenner B.M., de Zeeuw D. et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study // Kidney Int. 2003; 63(4):1499–1507.
14. Kramer H.J., Nguyen Q.D., Curhan G. et al. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus // JAMA 2003; 289:3273–3277.
15. Lui S.F., Ho Y.W., Chau K.F. et al. Hong Kong renal registry 1995–1999 // Hong Kong J. Nephrol. 1999; 1:53–60.
16. Mohanram A., Zhang Z., Shahinfar S. et al. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy // Kidney Int. 2004; 66:1131–1138.
17. Nelson R.G., Morgenstern H., Bennett P.H. An epidemic of proteinuria in Pima Indians with type 2 diabetes mellitus // Kidney Int. 1998; 54:2081–2088.
18. Osterby R., Gall M.A., Schmitz A. et al. Glomerular structure and function in proteinuric type 2 diabetic patients // Diabetologia 1993; 36:1064–1070.
19. Parving H-H., Gall M.A., Scott P. et al. Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin dependent diabetic patients // Kidney Int. 1992; 41:758–762.
20. Parving H-H., Mogensen C.E., Thomas M.C. et al. Poor prognosis in proteinuric type 2 diabetic patients with retinopathy: insights from the RENAAL study // QJM 2005; 98(2):119–126.
21. Raine AEG. Epidemiology, development and treatment of end stage renal failure in non-insulin dependent diabetics in Europe // Diabetologia 1993; 36: 099–1104.
22. Rossing K., Christensen P.K., Hovind P. et al. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients // Kidney Int. 2004; 66(4):1596–1605.
23. Ueda H., Ishimura E., Shoji T. et al. Factors affecting progression of renal failure in patients with type 2 diabetes // Diabetes Care. 2003; 26:1530–1534.
24. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes // Lancet. 1998; 352:837–853.
25. US Renal Data System USRDS 2000 Annual Data Report. Atlas of End-Stage Renal Disease on the United States. Bethesda, MD: NTH NIDDK; 2002.
26. Williams M.E. Diabetic nephropathy: the proteinuria hypothesis // Am. J. Nephrology. 2005; 25:77–94.
27. Wong T.Y.H., Choi P.C.L., Szeto C.C. et al. Renal outcome in type 2 diabetic patients with or without coexisting nondiabetic nephropathies // Diabetes Care. 2002; 25:900–905.
28. Wu M.S., Yu C.C., Yang C.W. et al. Poor pre-dialysis glycaemic control is a predictor of mortality in type II diabetic patients on maintenance hemodialysis // Nephrol. Dial. Transplant. 1997; 12:2105–2110.
29. Barnett A., Bain S., Bouter P. et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy // N.Engl.J.Med. 2004, vol.351, p.1952-1961.

**Бланк бесплатной подписки на журнал
«Трудный пациент»**

Мед. учреждение _____

Адрес:
индекс _____ республика, край, область _____

город _____ улица _____ дом № _____

	Ф.И.О.	Должность	Подразделение	Специальность	Телефон
1					
Домашний адрес					
2					
Домашний адрес					
3					
Домашний адрес					

Заполненные бланки высылайте по адресу:
119002, Москва, а/я 11, журнал «Трудный пациент»

