

# **ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ**

**Δημήτριος Μ. Γρέκας**

**Καθηγητής**

**Παθολογίας – Νεφρολογίας**

**Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ**

**Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ**

# ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ (ΔΝ)

## ΟΡΙΣΜΟΣ

1. Επιμένουσα Πρωτεΐνουρία  $> 300\text{mg}/24\text{h}$
2. Παρουσία διαβητικής  
αμφιβληστροειδοπάθειας
3. Απουσία κλινικής ή εργαστηριακής ένδειξης  
(evidence) νεφρικής νόσου

# ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ (ΔΝ)

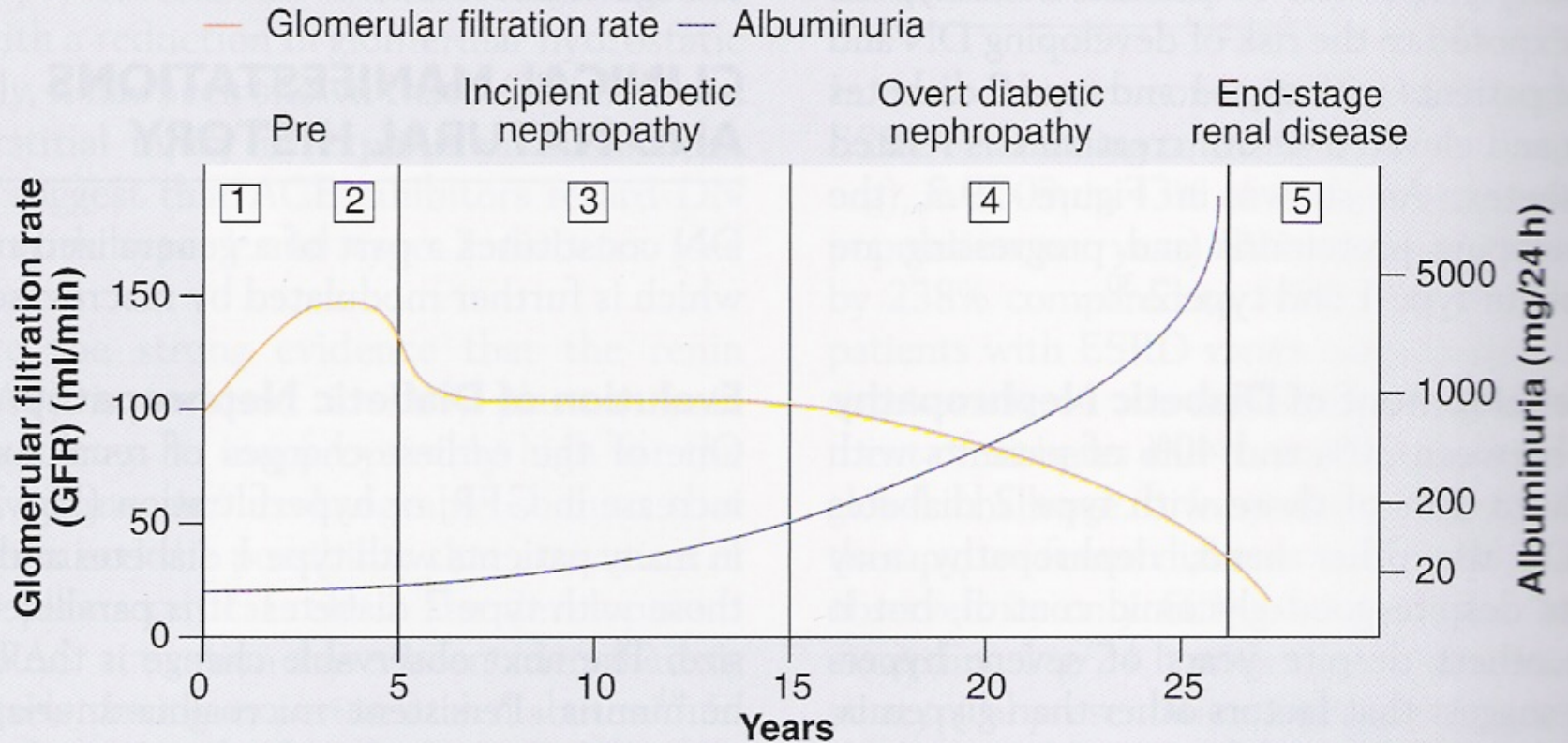
## Μικρο-λευκωματινουρία 30-300mg/24h

- Κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας λόγω καρδιαγγειακών επιπλοκών
- Ιδιαίτερα συχνή στον διαβήτη τύπου 2
- Η μικρολευκωματινουρία έχει ποικίλη πορεία και η εξέλιξή της σε μακρολευκωματινουρία είναι ακαθόριστη και δεν οδηγεί πάντοτε σε ΔΝ

## Normoalbuminuric patients with type 2 diabetes: rising albumin excretion increases renal and cardiovascular risk events

Albuminuria (mg/24 h)	Relative Risk of Progression to	
	Microalbuminuria	Cardiovascular Event
0–10	1	1
10–20	2.34	1.9
20–30	12.4	9.8

# Natural history of type 1 diabetic nephropathy



Stage	Pre	Incipient	Overt
<b>Functional</b>	GFR ↑ (25%–50%)	Microalbuminuria, hypertension	Proteinuria, nephrotic syndrome, GFR ↓
<b>Structural</b>	Renal hypertrophy	Mesangial expansion, glomerular basement membrane thickening, arteriolar hyalinosis	Mesangial nodules (Kimmelstiel-Wilson lesions) Tubulointerstitial fibrosis

# ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ

- ΔΝ: πρώτη αιτία σπειραματοσκλήρυνσης και τελικού σταδίου ΧΝΝ
- 20-40% των ασθενών με Διαβήτη τύπου 2 εμφανίζουν ΔΝ και εξέλιξη προς ΧΝΝ σε χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 15 ετών
- 50% ασθενών με ΔΝ τύπου 1 και υπέρταση θα εμφανίσουν τελικό στάδιο ΧΝΝ εντός 10ετίας

## United Kingdom Prospective Diabetes Study

### Progression of Diabetic Nephropathy

Normoalbuminuria to microalbuminuria	2% per year
Microalbuminuria to macroalbuminuria	2.8% per year
Macroalbuminuria to elevated serum creatinine*	2.3% per year

### Annual Death Rate

Normoalbuminuria	0.7%
Microalbuminuria	2.0%
Macroalbuminuria	3.5%
Elevated serum creatinine*	12.1%

Macroalbuminuria: more likely to die of cardiovascular causes than to develop end-stage renal disease

TABLE 18-2

## National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Classification, Prevalence, and Action Plan for Stages of Chronic Kidney Disease

Stage*	Description	GFR ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	Prevalence, n (%) <sup>†</sup>	Actions <sup>‡</sup>
—	At increased risk	≥60 (with chronic kidney disease risk factors)	—	Screening; chronic kidney disease risk reduction
1	Kidney damage with normal or increased GFR	≥90	5,900,000 (3.3)	Diagnosis and treatment; treatment of comorbid conditions; slowing progression; cardiovascular disease risk reduction
2	Kidney damage with mild decreased GFR	60–89	5,300,000 (3.0)	Estimating progression
3	Moderately decreased GFR	30–59	7,600,000 (4.3)	Evaluating and treating complications
4	Severely decreased GFR	15–29	400,000 (0.2)	Preparation for kidney replacement therapy
5	Kidney failure	<15 or dialysis	300,000 (0.1)	Kidney replacement therapy (if uremia present)



**TABLE 18-3** Risk Factors for Chronic Kidney Disease and its Outcomes

Risk Factor	Definition	Examples
Susceptibility factors	Increase susceptibility to kidney damage	Older age, family history of chronic kidney disease, reduction in kidney mass, low birthweight, U.S. racial or ethnic minority status, low income or education
Initiation factors	Directly initiate kidney damage	Diabetes, high blood pressure, autoimmune diseases, systemic infections, urinary tract infections, urinary stones, lower urinary tract obstruction, drug toxicity
Progression factors	Cause worsening kidney damage and faster decline in kidney function after initiation of kidney damage	Higher level of proteinuria, systolic blood pressure, poor glycemic control in diabetes, smoking
End-stage factors	Increase morbidity and mortality in kidney failure	Lower dialysis dose (Kt/V), temporary vascular access, anemia, low serum albumin level, late referral

# Major microvascular and macrovascular complications in patients with diabetic nephropathy

## Microvascular Complications

Retinopathy

Polyneuropathy including autonomic neuropathy (gastroparesis, diarrhea/obstipation, detrusor paresis, painless myocardial ischemia, erectile impotence, supine hypertension/orthostatic hypotension)

## Macrovascular Complications

Coronary heart disease, left ventricular hypertrophy, congestive heart failure

Cerebrovascular disease

Peripheral artery occlusive disease

## Combined Microvascular and Macrovascular Complications

Diabetic foot (neuropathic, vascular)

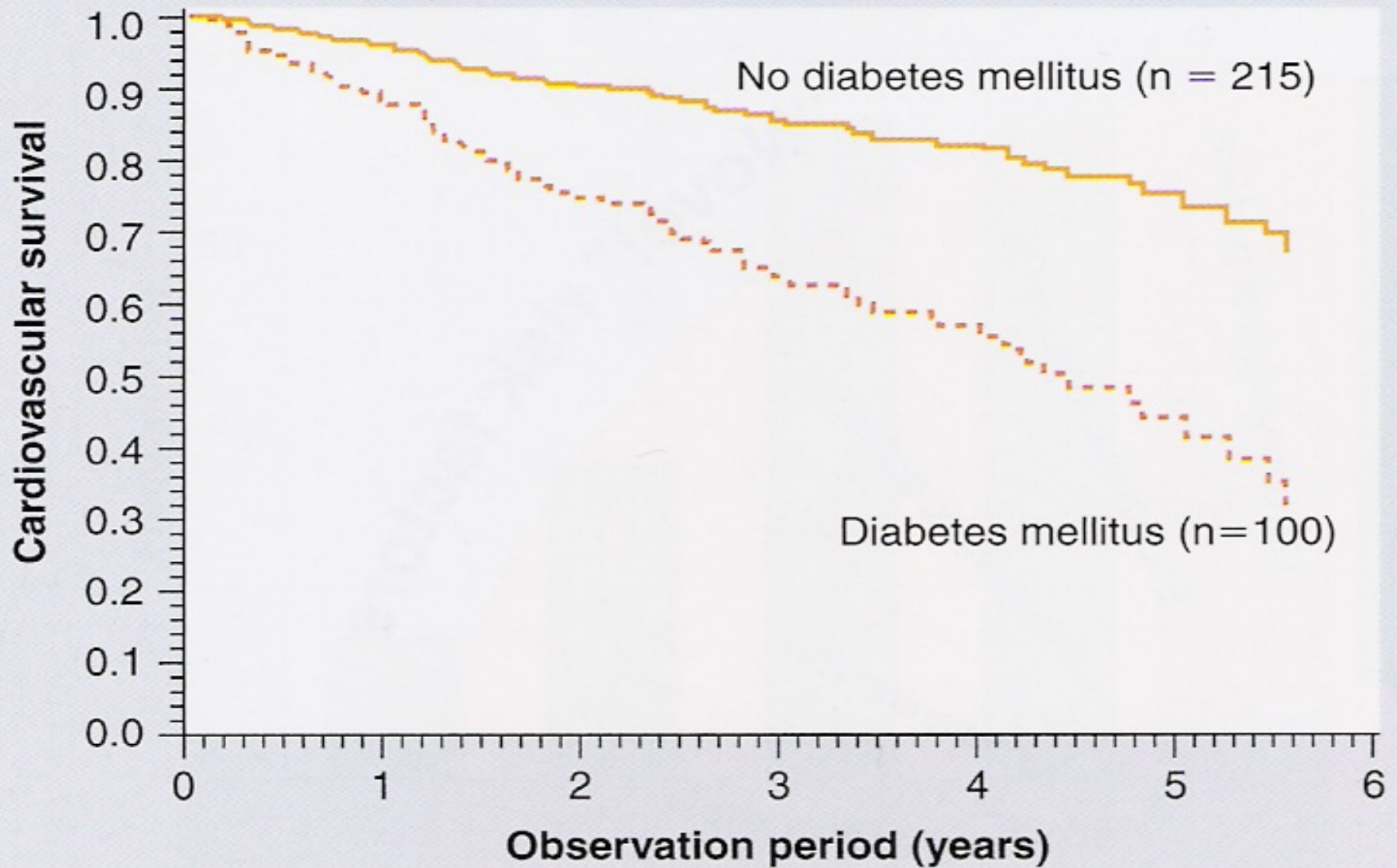


## Prevention of diabetic foot complications

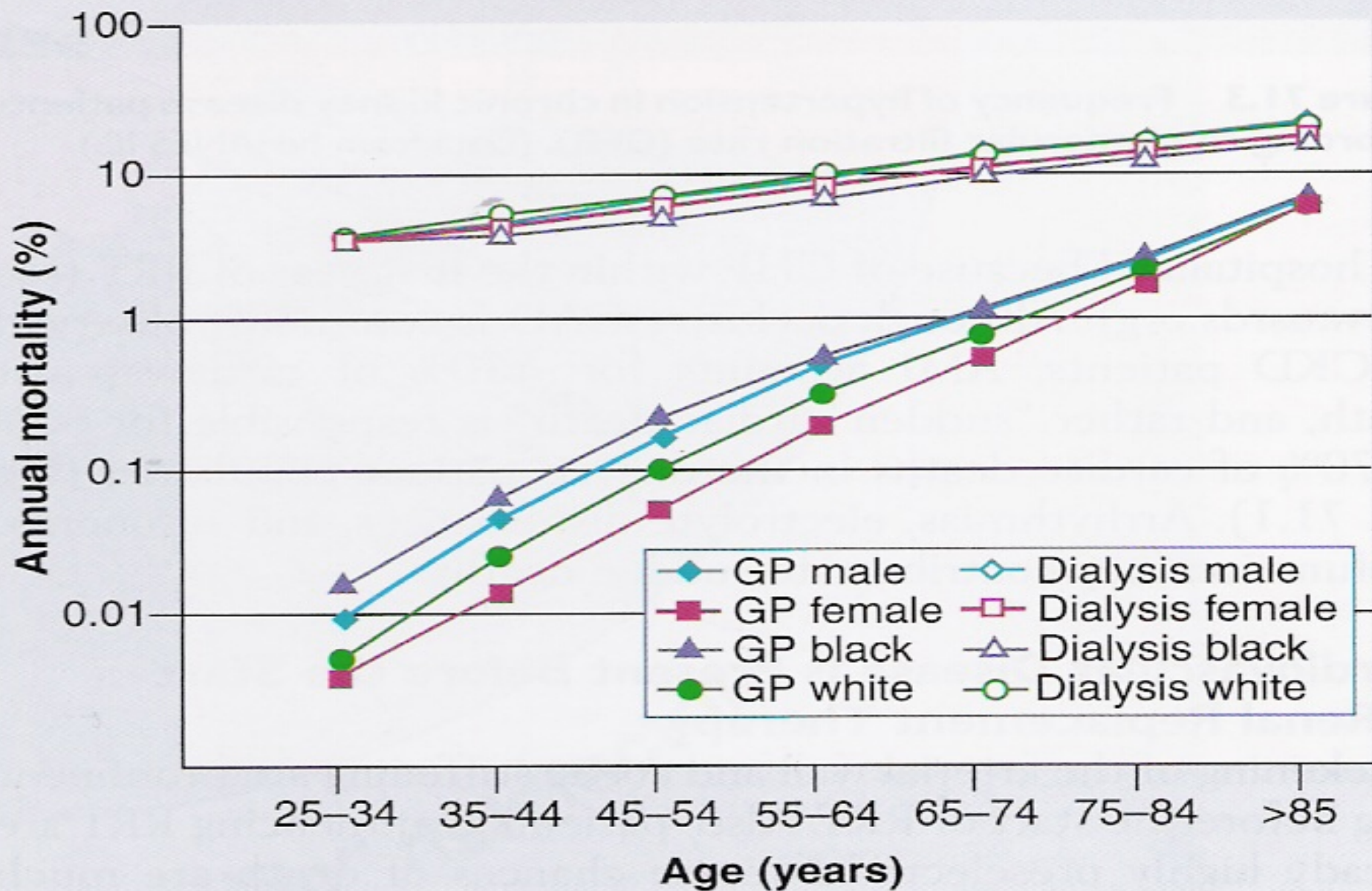
- Identification of patients at risk
- Education about foot care
- Regular examination of the feet at clinic
- Provision of appropriate footwear
- Provision of podiatry services

(b)

# Cardiovascular mortality and diabetes in ESRD patients



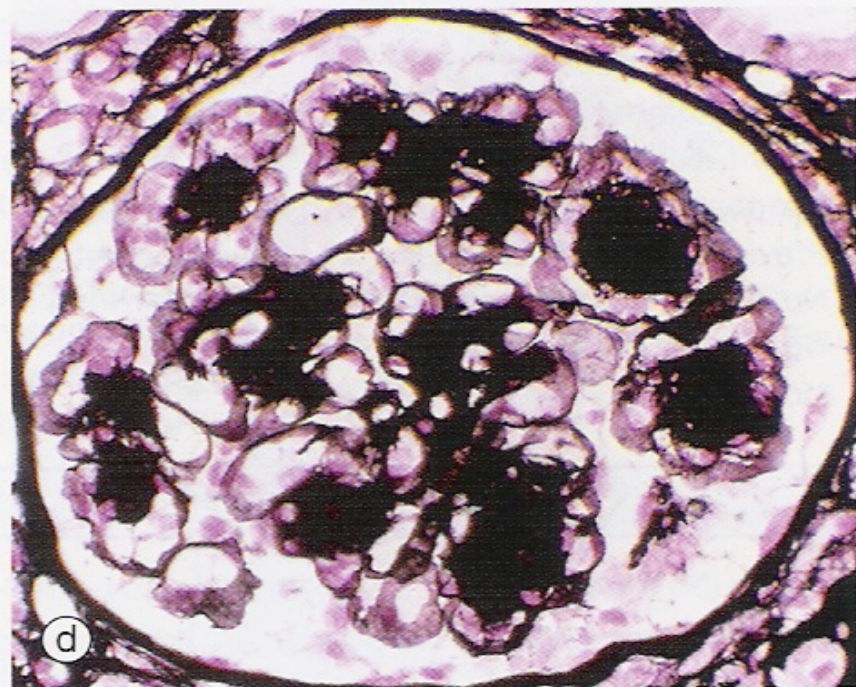
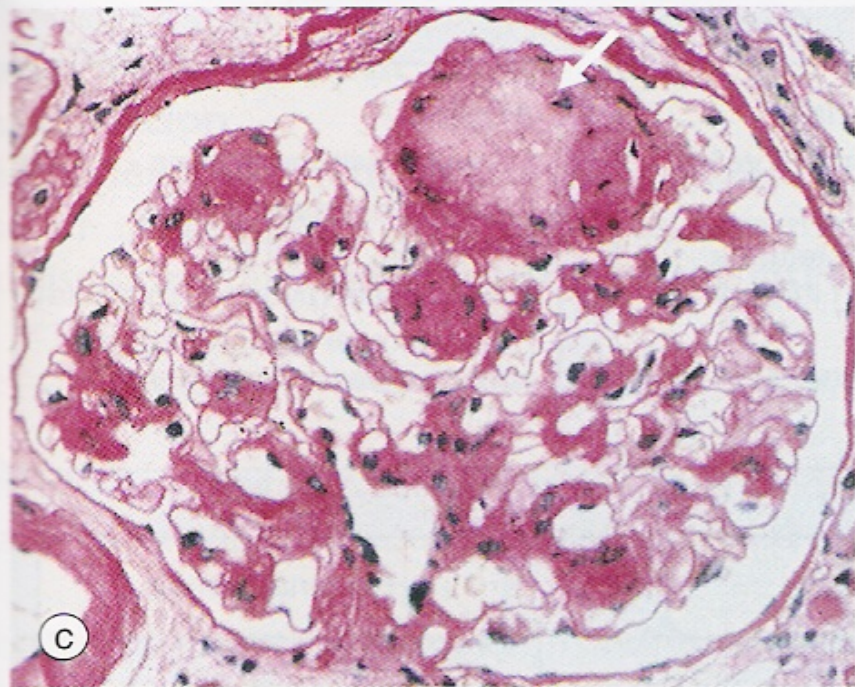
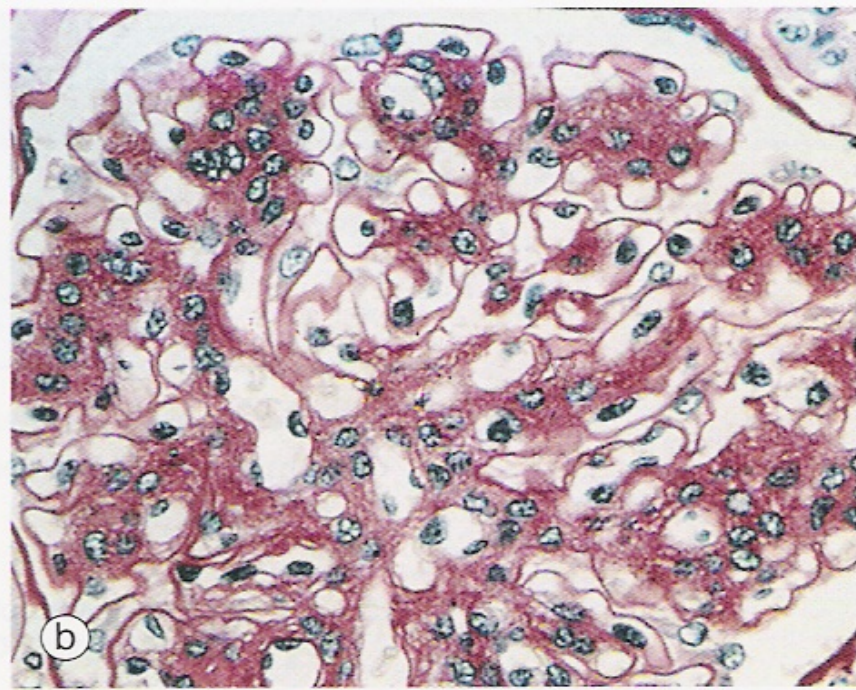
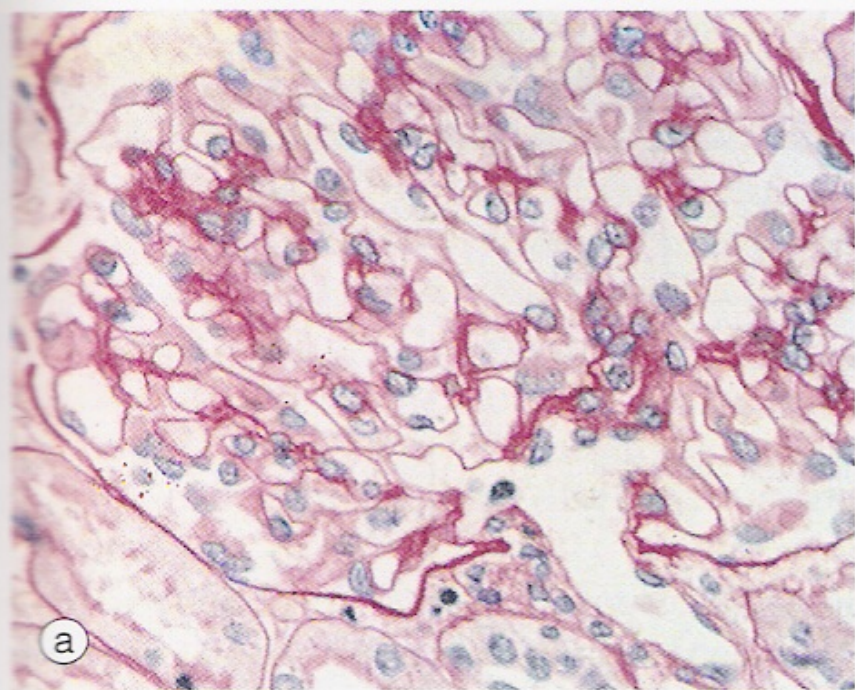
# Cardiovascular mortality in ESRD



# ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ (ΔΝ)

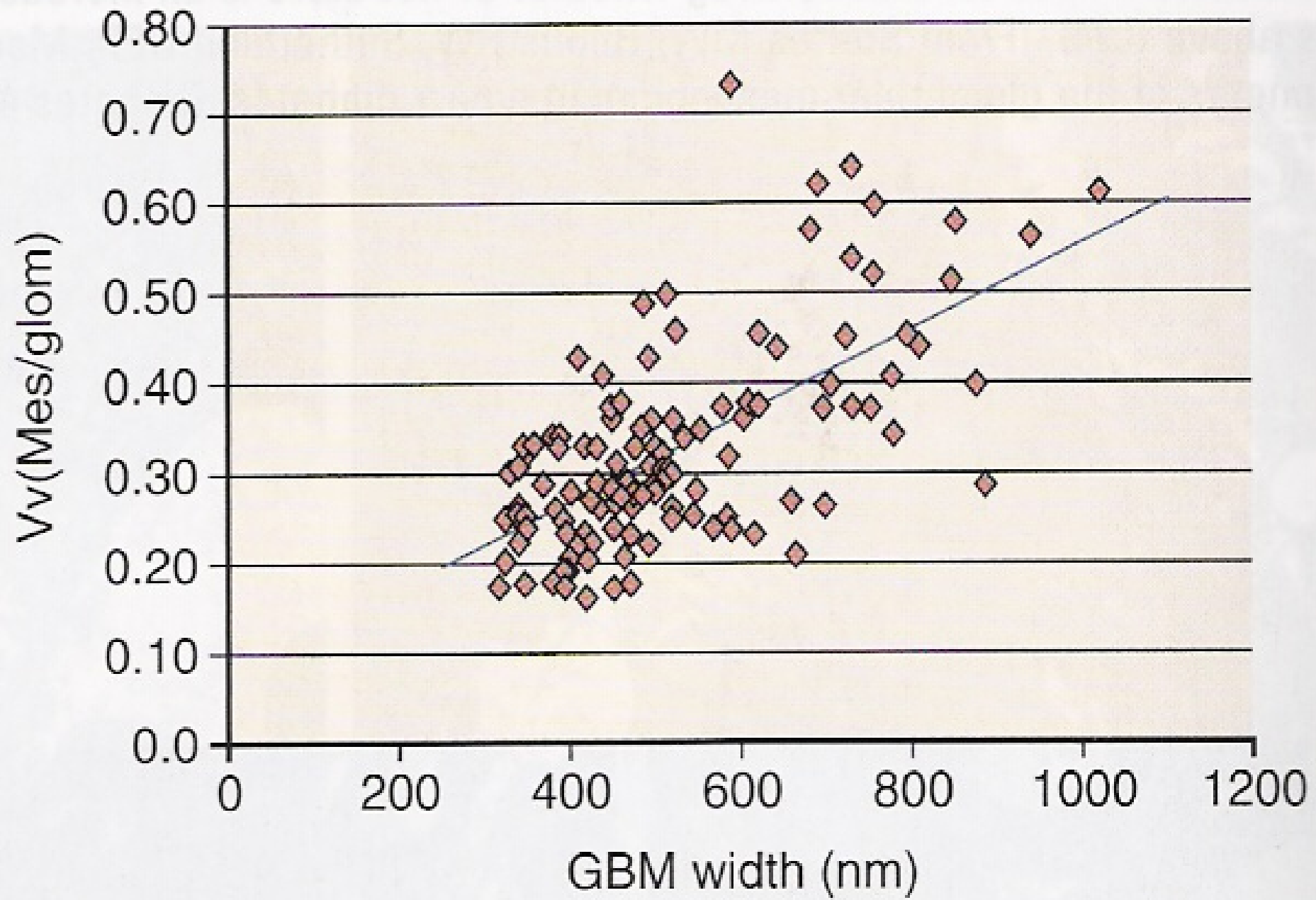
Ιστοπαθολογικοί Τύποι (Νεφρική Βιοψία)

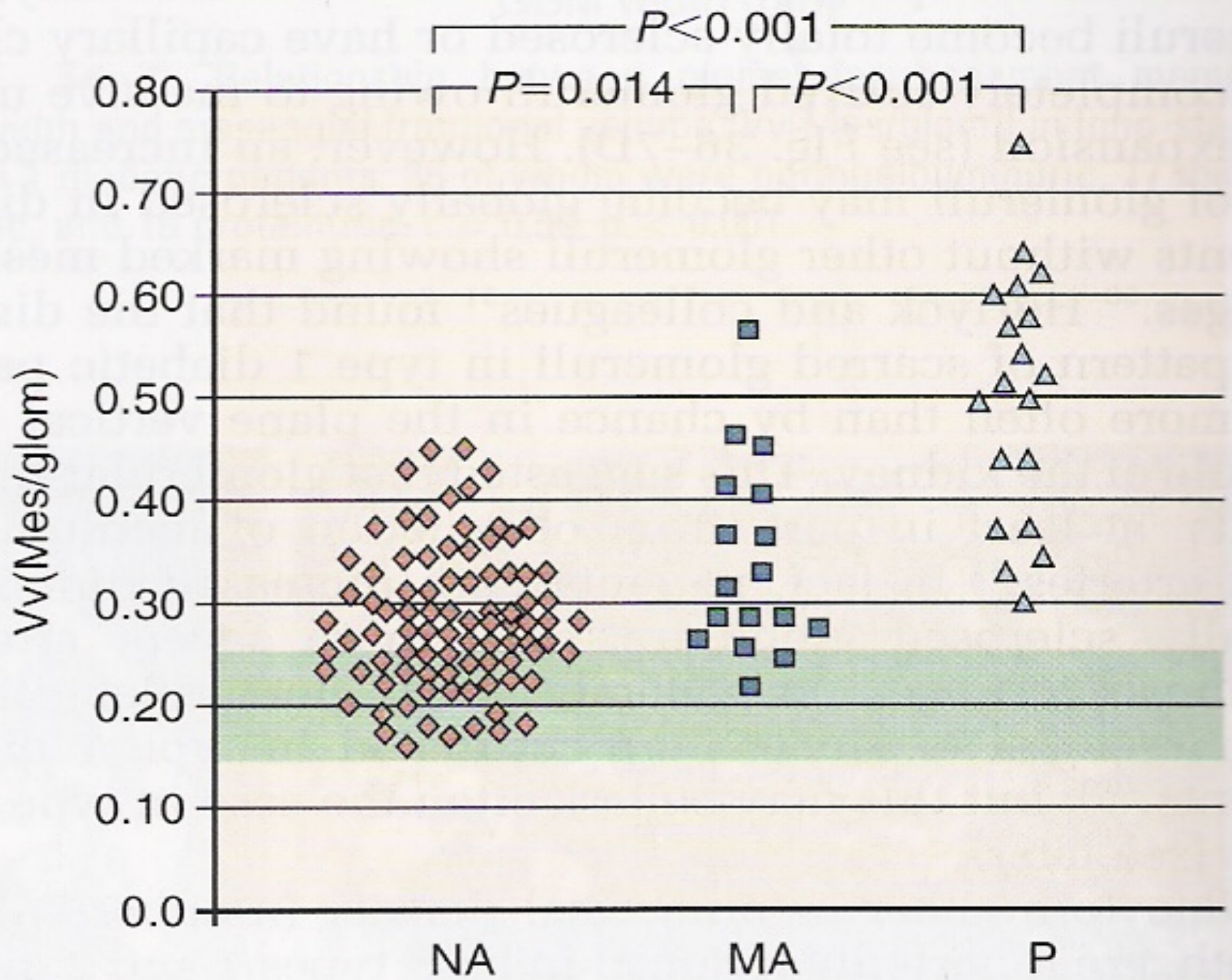
1. Διάχυτη σπειραματοσκλήρυνση
2. Οζώδης σπειραματοσκλήρυνση

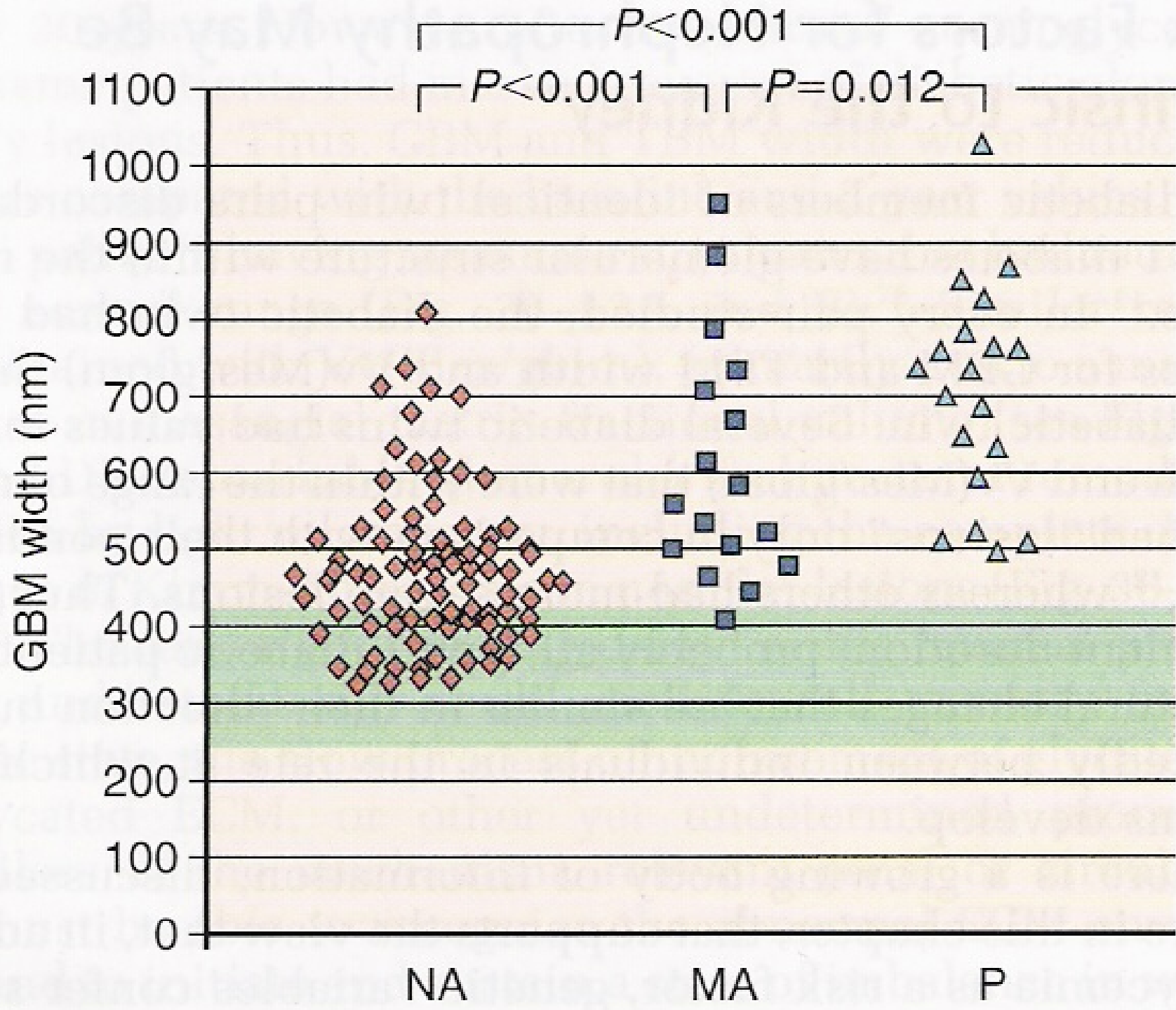


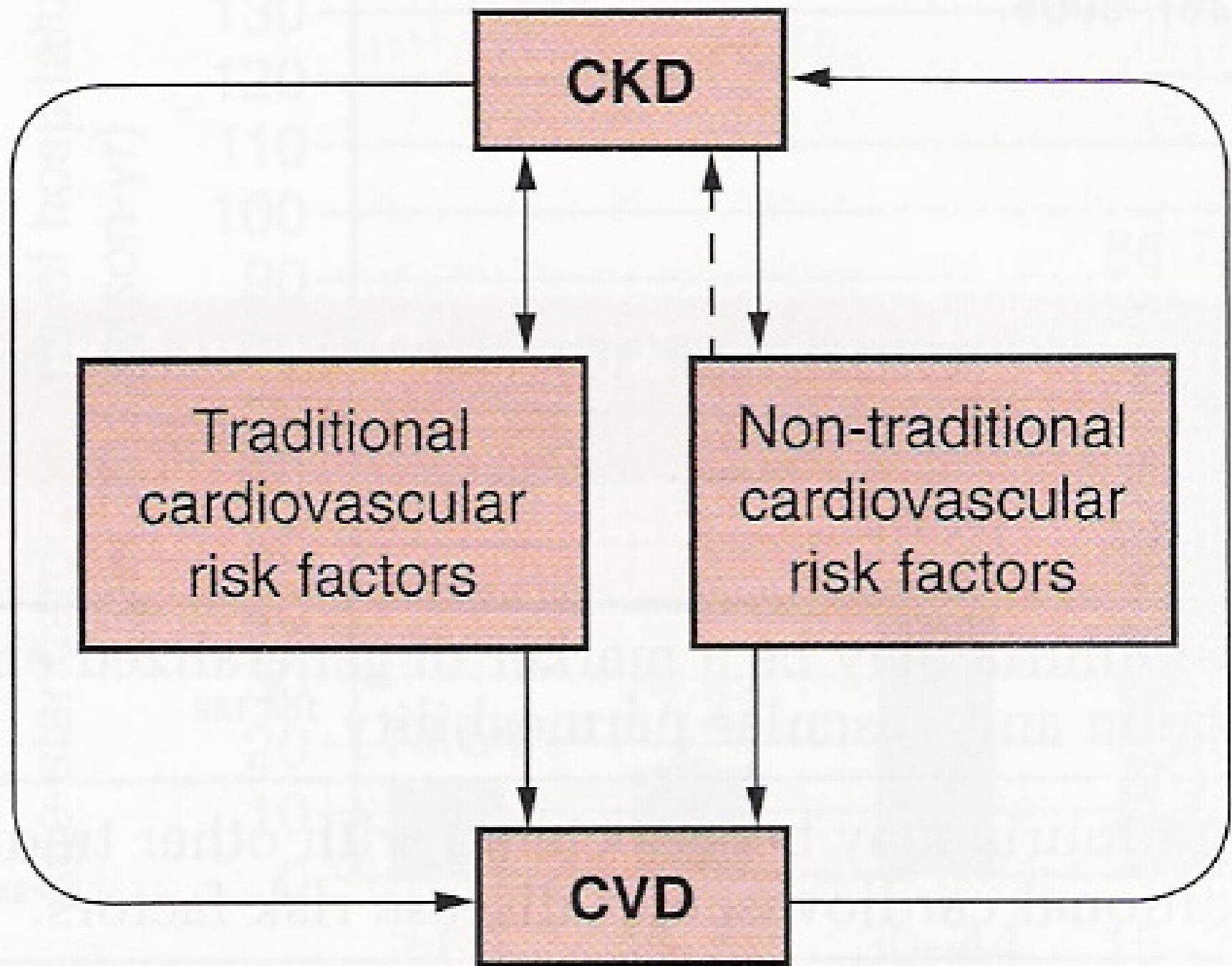




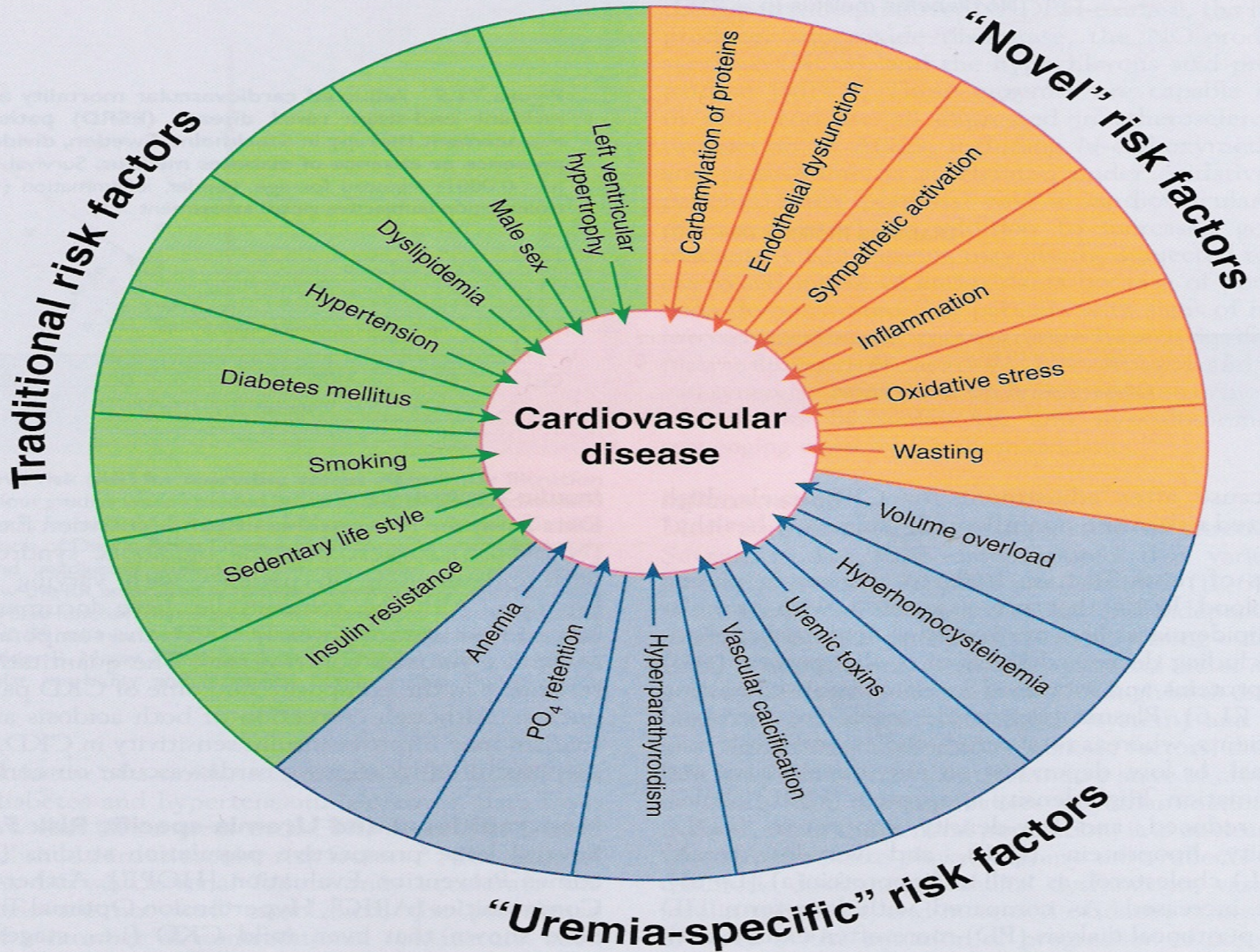








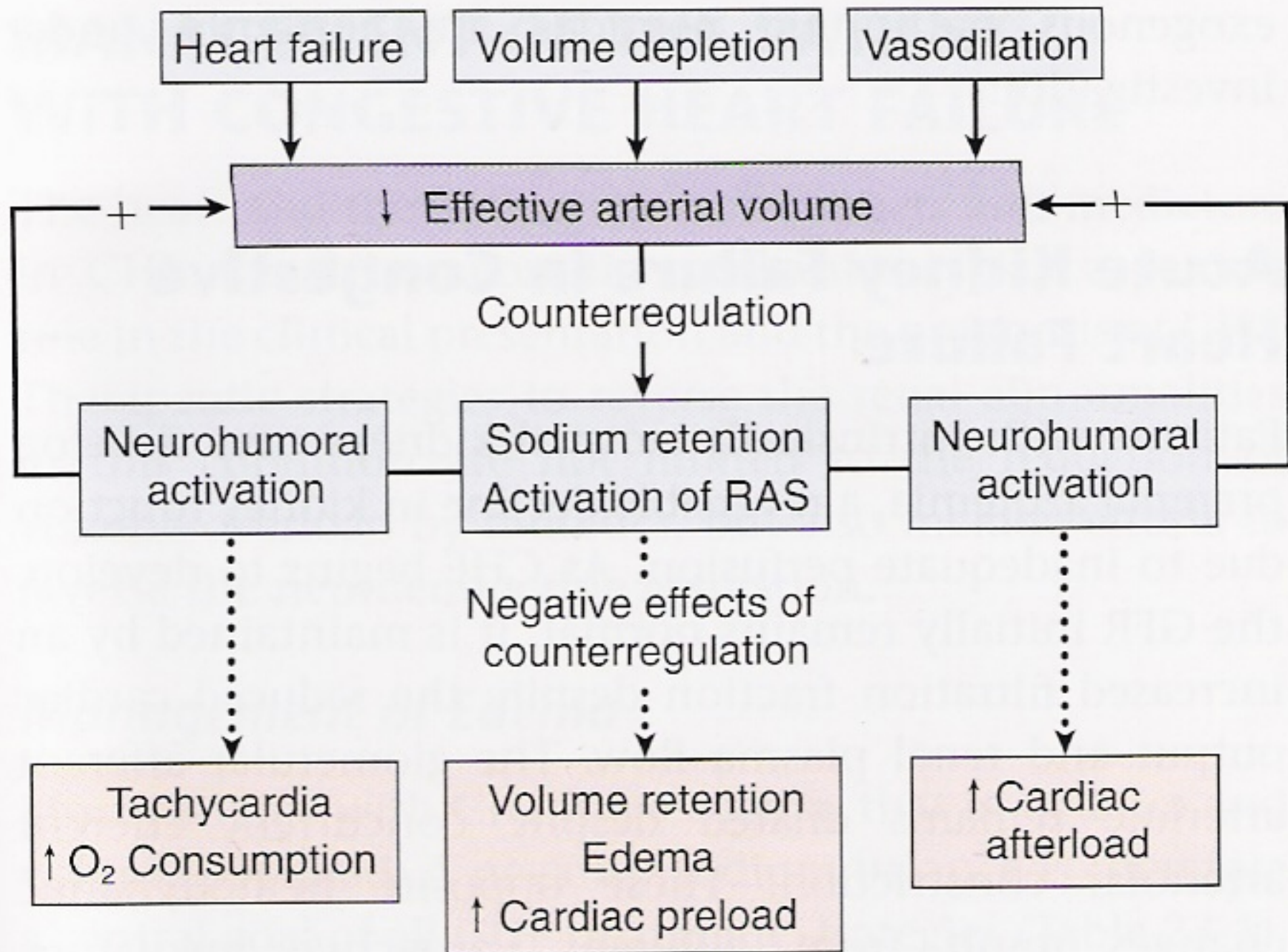
# Risk factors in chronic kidney disease



# ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ (ΔΝ)

## Καρδιαγγειακά προβλήματα

- **Καρδιαγγειακή θνησιμότητα 59%** από το σύνολο των αιτιών θανάτου σε ασθενείς με ΔΝ, ενώ μόνο 14% σε μη διαβητικούς (Καναδική μελέτη, Diabetologia 1997)
- **Η ΣΚΑ** είναι 5.35 φορές μεγαλύτερη σε ασθενείς με ΔΝ (Levin et al. Am J Kidney Dis. 2001)



# ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ (ΔΝ)

## Καρδιαγγειακά προβλήματα

- **Ισχαιμική Καρδιακή νόσος** σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς με ΔΝ: 62.3% v 55.4% (1<sup>ος</sup> χρόνος HD) και 93.3% v 86.9% (5<sup>ος</sup> χρόνος HD) με πτωχότερη πρόγνωση (Herzog et al. N Engl. J Med, 1998)
- **Καρδιακή ανακοπή και ξαφνικός θάνατος:** πιο συχνά σε ασθενείς με ΔΝ (Karnik et al. Kidney Int, 2001)



# ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ (ΔΝ)

## Καρδιαγγειακά προβλήματα

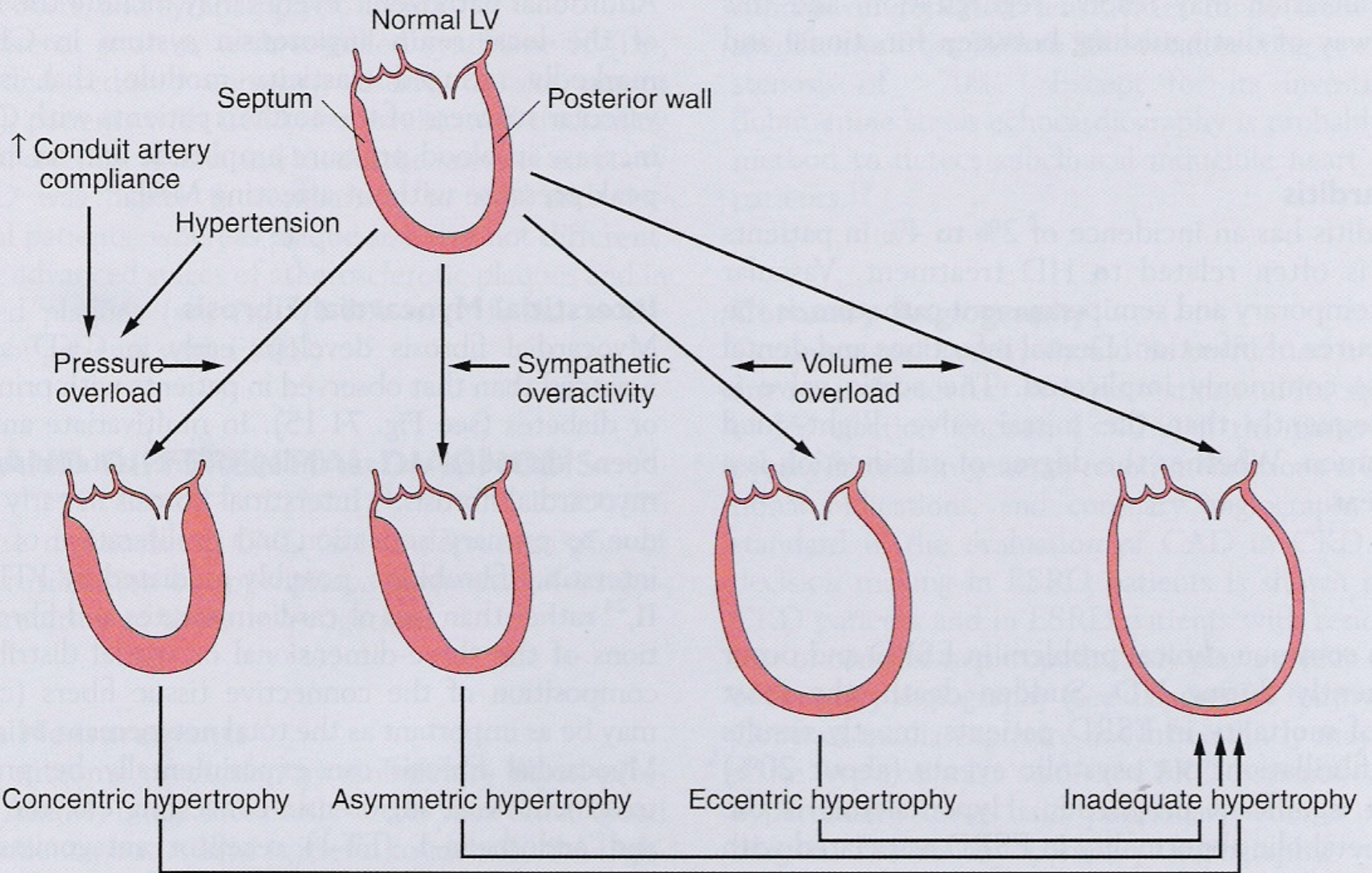
Αθηροκλήρωση (έσω χιτώνας),  
Αρτηριοσκλήρωση (μέσος χιτώνας) και  
επασβέστωση του τοιχώματος των αρτηριών  
(στεφανιαίων, καρωτίδων, περιφερικών) πιο  
συχνά (27% v 12%) σε ασθενείς με ΔΝ  
(Varghese et al. Ren Fail, 2001 και Raggi et al.  
J Am Coll Cardiol, 2002)

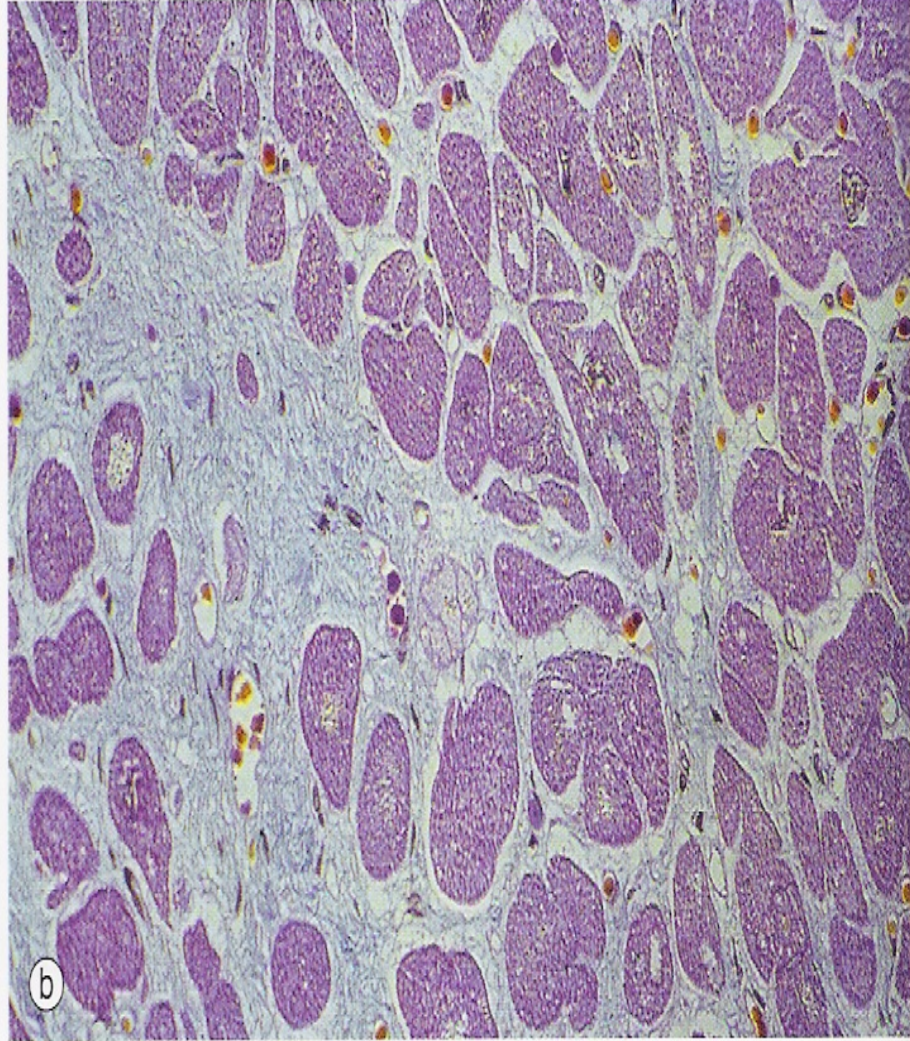
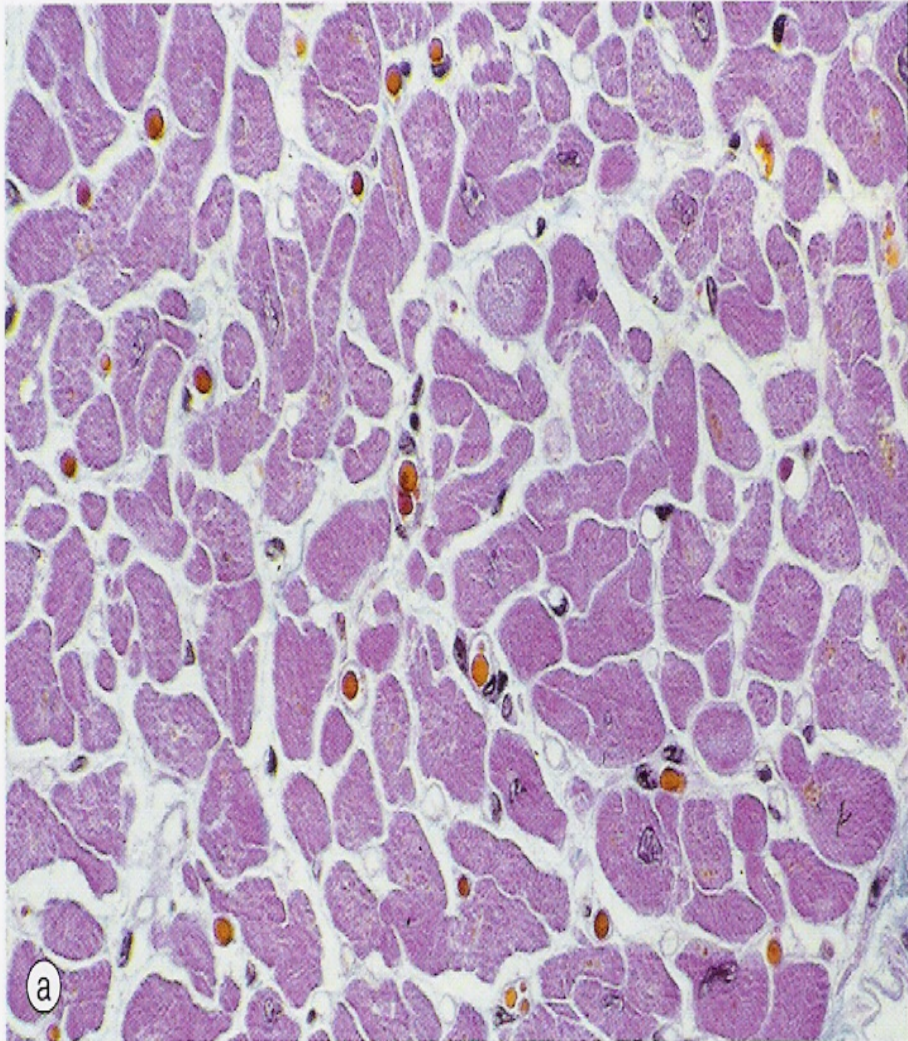
# ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ (ΔΝ)

## Καρδιαγγειακά προβλήματα

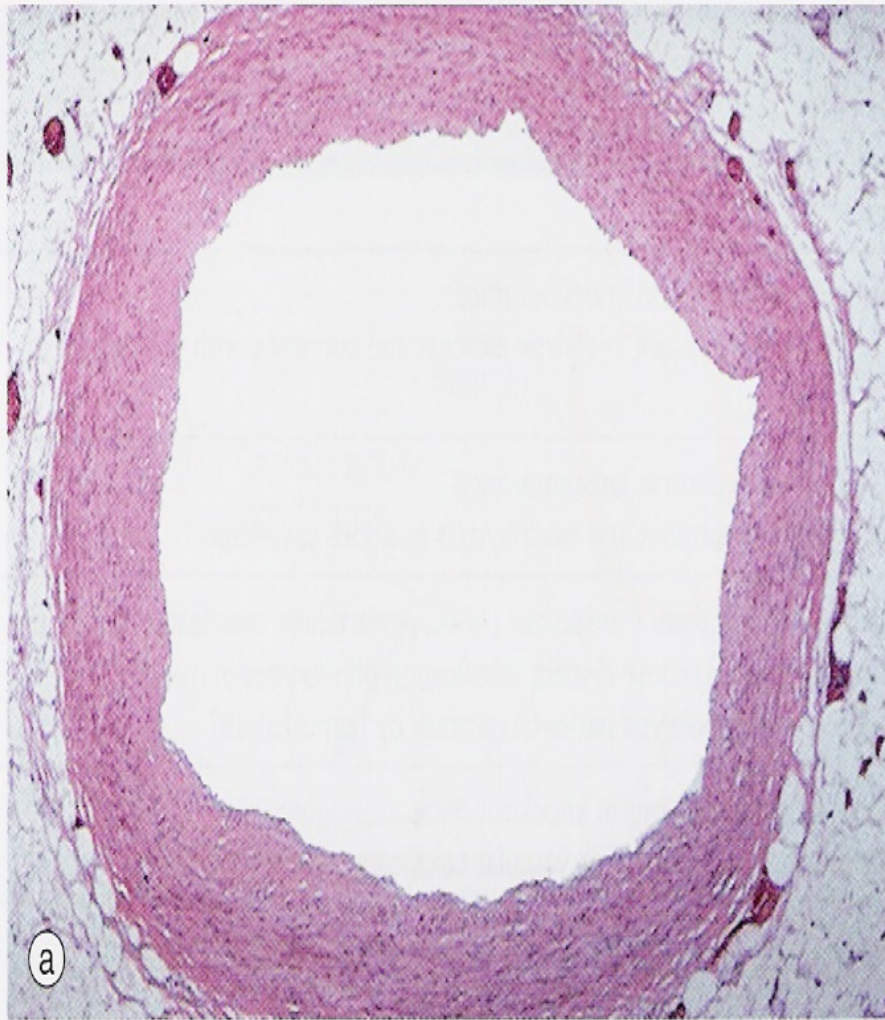
LVH, Ίνωση μυοκαρδίου και βλάβη μικροκυκλοφορίας (αραίωση μικρών αγγείων) πιο συχνά σε ασθενείς με ΔΝ (Giordano et al., Amann and Ritz, Nephrol Dial Transplant, 2001)

# Left ventricular hypertrophy in renal failure

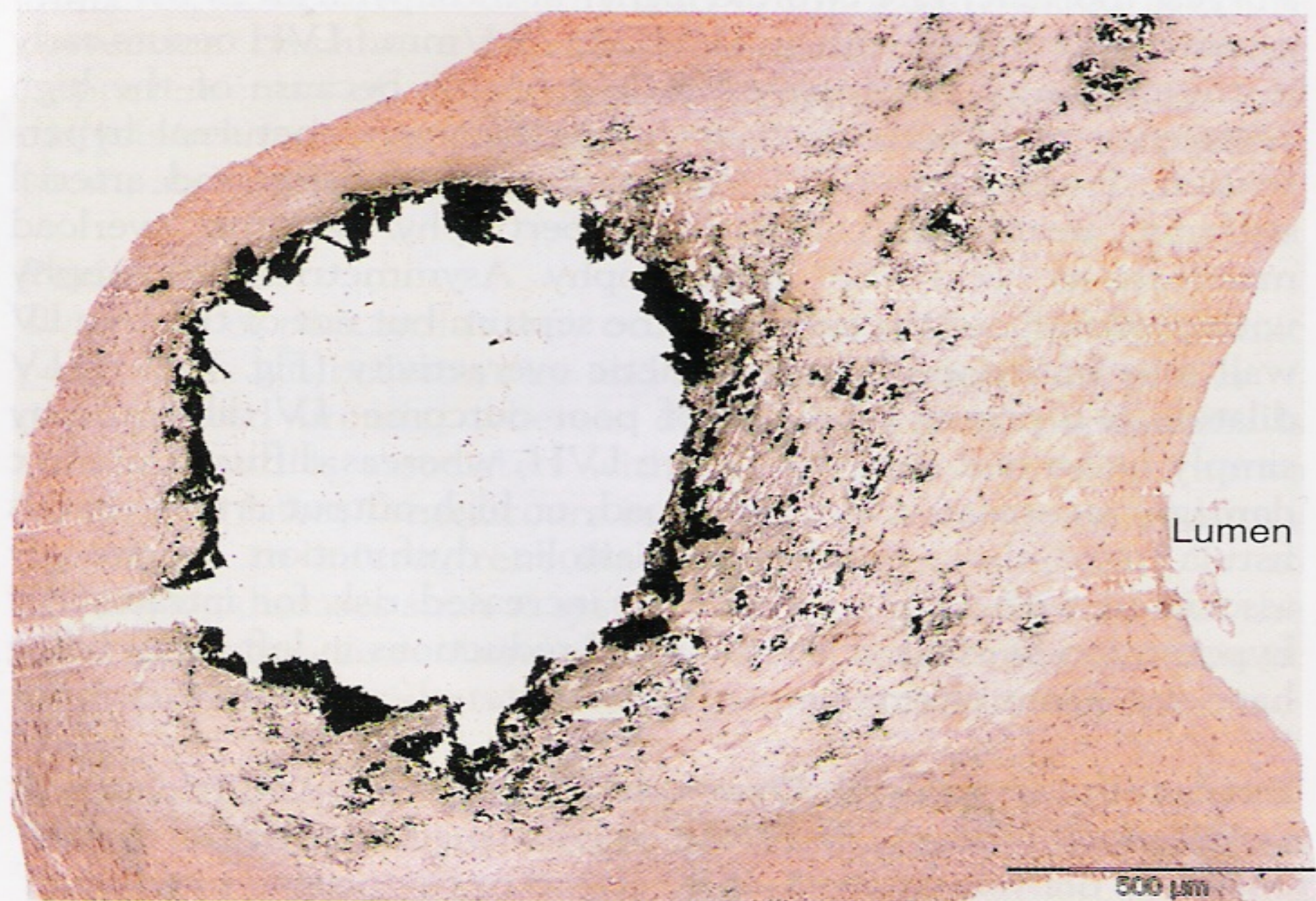




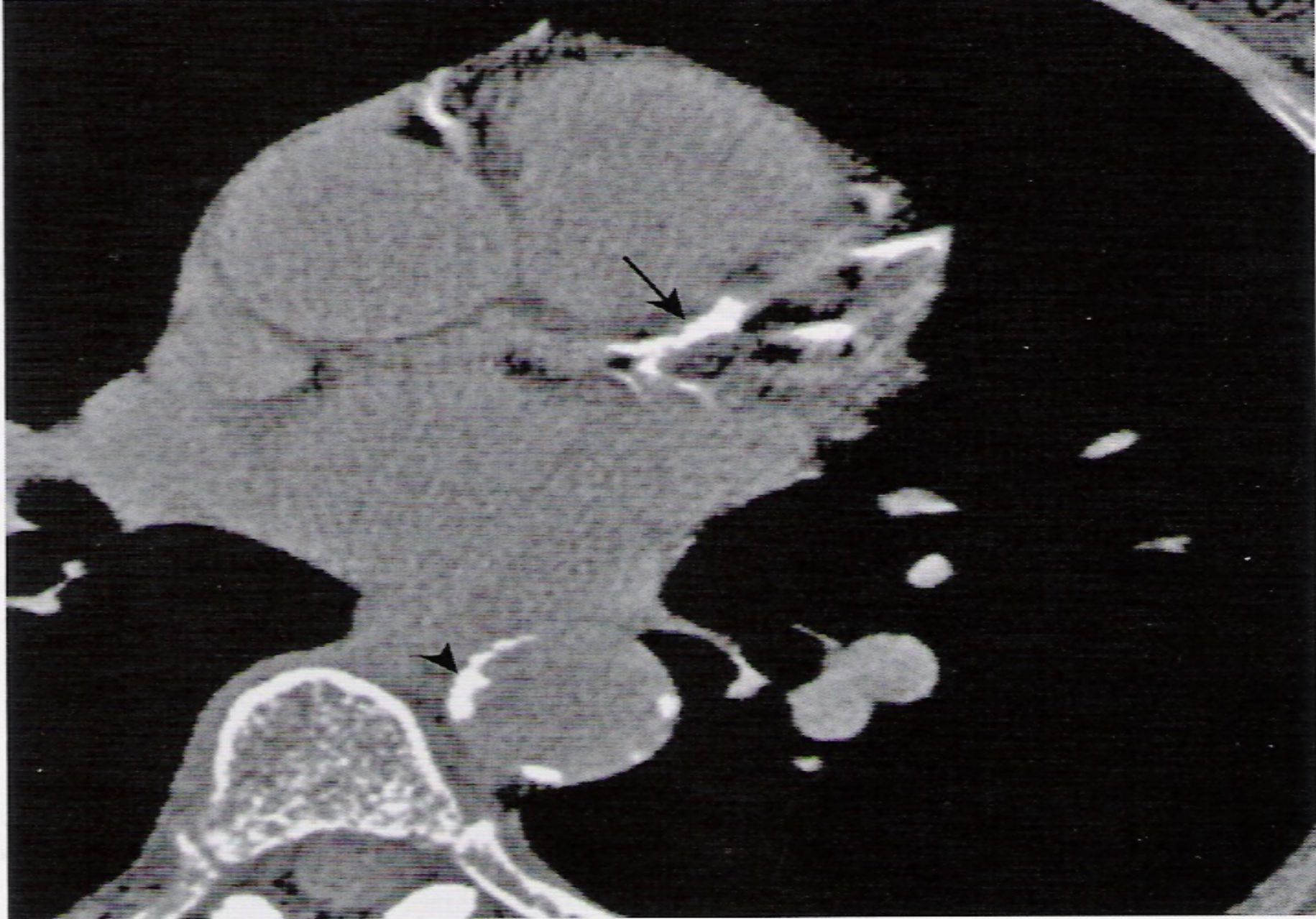
**Figure 71.15 Human myocardium.** *a*, Normal morphology of the human myocardium. *b*, Representative morphology of the myocardium of a patient with chronic kidney disease (CKD). In CKD, the typical morphology, that is, hypertrophy of cardiomyocytes, increases in interstitial tissue (*blue*), and reduction of capillary supply can be seen.



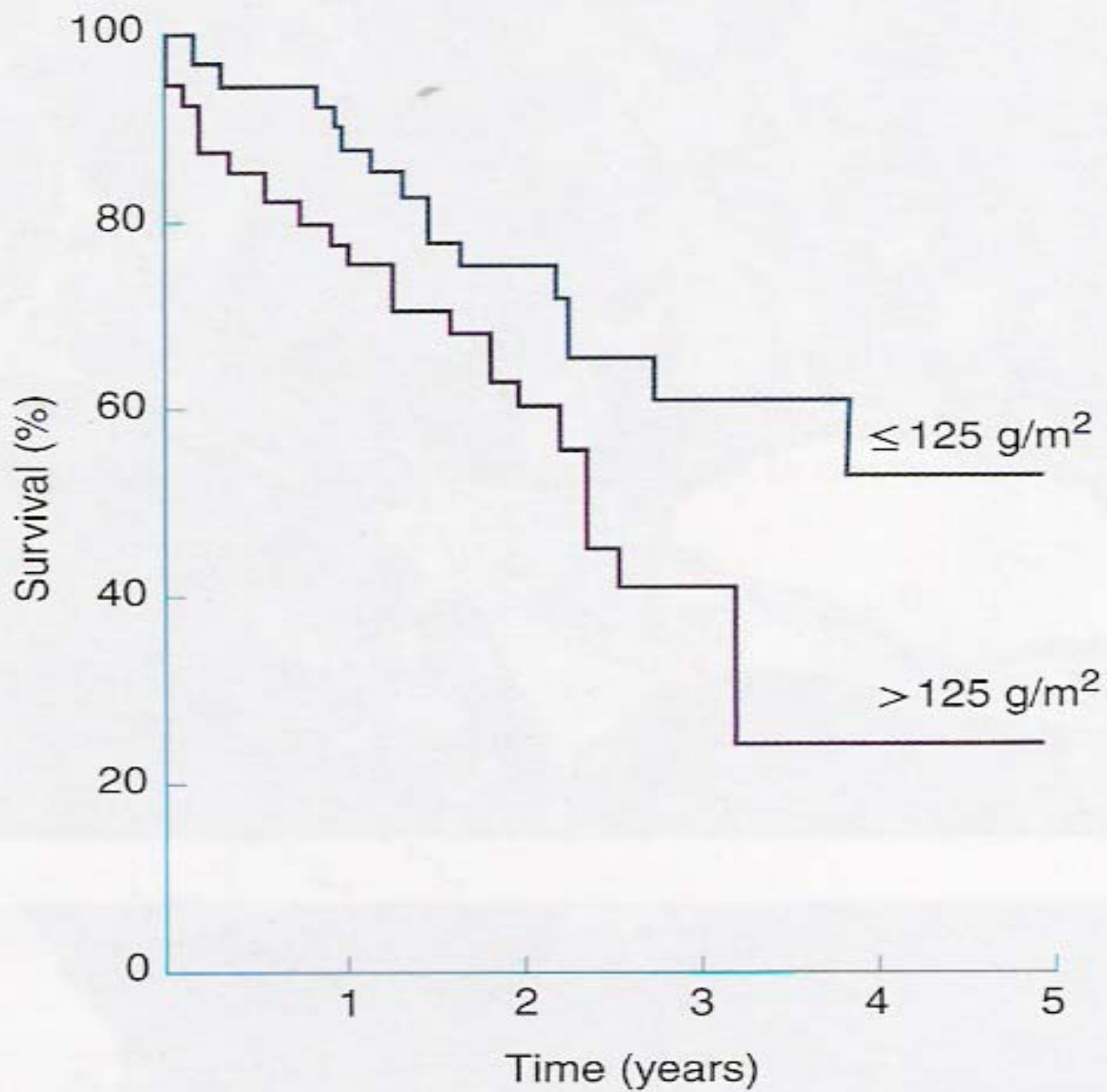
**Figure 71.9** Peripheral artery of a patient with chronic kidney disease. *a*, The normal anatomy of a peripheral artery. *b*, Marked, nearly circumferential medial calcification (arrow). (Hematoxylin and eosin stain.)



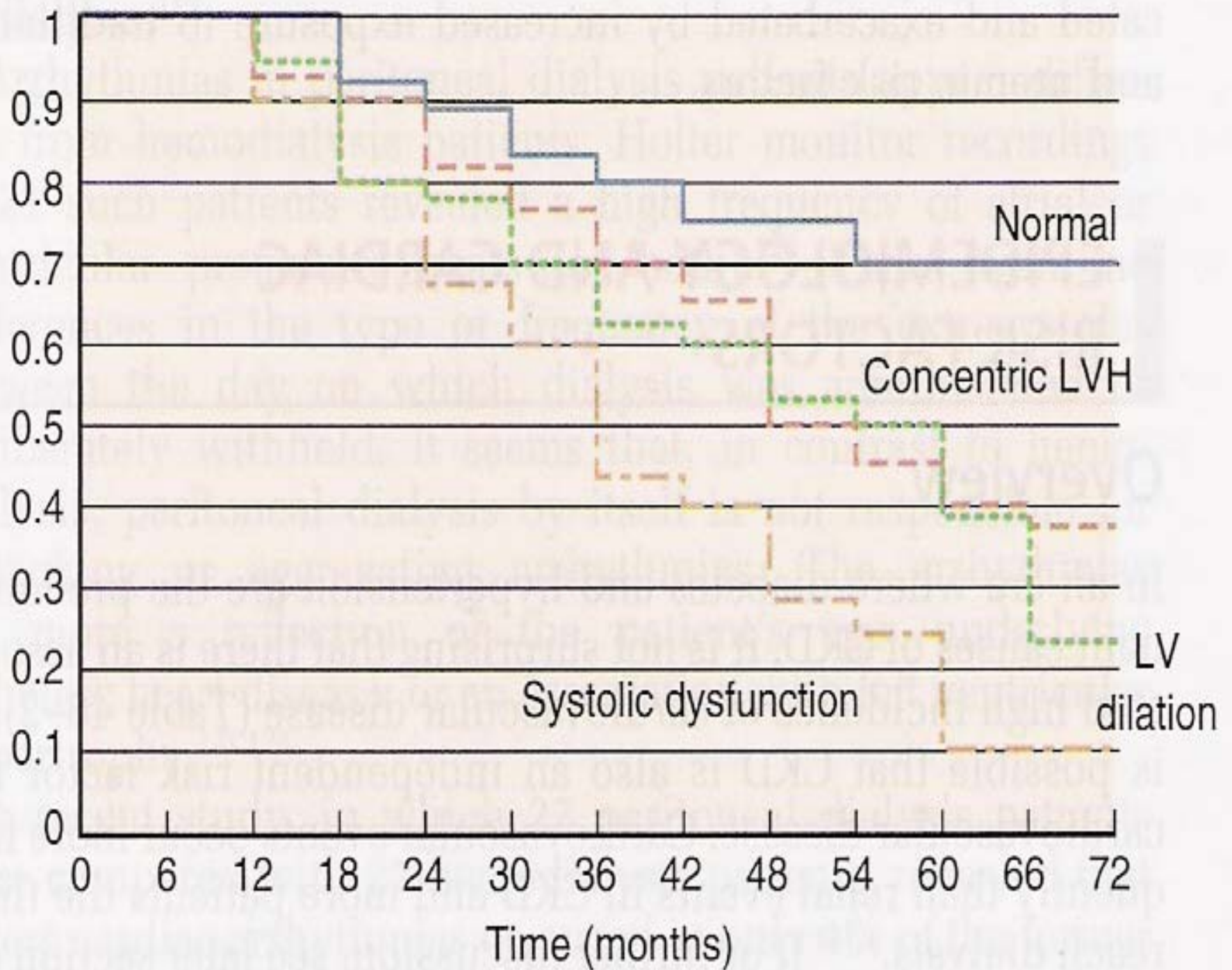
**Figure 71.10** Coronary plaque of a patient with chronic kidney disease with heavy calcification. (black reaction product; van Kossa stain)



**Figure 71.11** Multislice spiral computed tomography scan of the heart of a 49-year-old male Caucasian hemodialysis patient with severe coronary (*arrow*) and aortic (*arrowhead*) calcifications.







# ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ

- **Λειτουργικές μεταβολές** σε επίπεδο σπειράματος, ήτοι υπεράρδευση και υπερδιήθηση.
- **Μορφολογικές μεταβολές**, σπειραματική υπερτροφία και διόγκωση του μεσαγγείου

# ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ

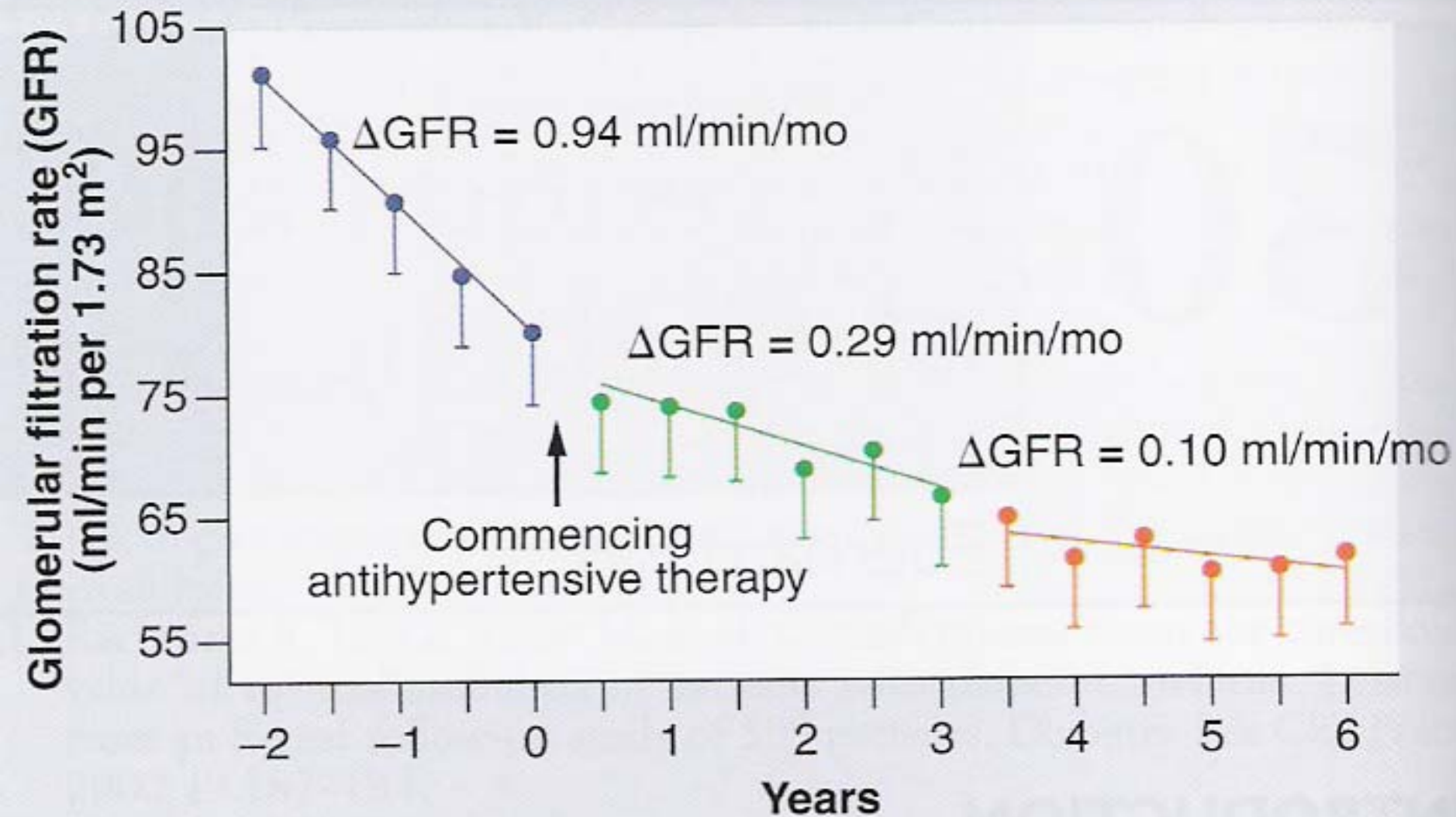
Ο ρυθμός έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας ανά έτος μετά την εμφάνιση ΔΝ ποικίλει μεταξύ των διαβητικών ασθενών και επηρεάζεται από εξωνεφρικούς παράγοντες, όπως είναι η ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης και ο γλυκαιμικός έλεγχος

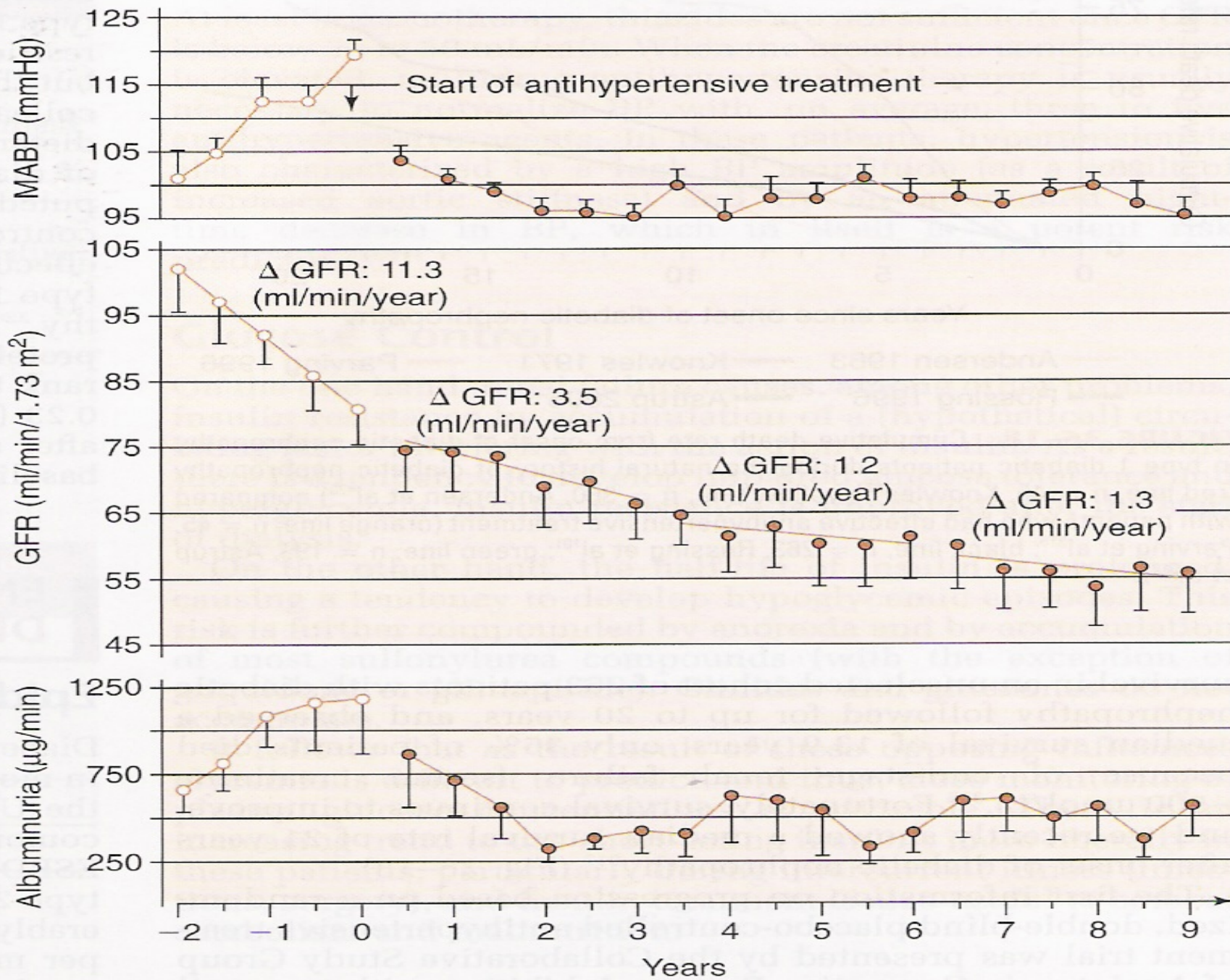
## **Hypertension in diabetes mellitus**

**Type 1 diabetes      Renoparenchymal hypertension**

**Type 2 diabetes      Primary hypertension (metabolic syndrome) +  
superimposed renoparenchymal hypertension + high  
blood pressure amplitude (systolic hypertension)**

# Control of blood pressure retards progression of type 1 diabetic nephropathy





# ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑΣ ΔΝ

Πολλοί μηχανισμοί συμβάλλουν στην εμφάνιση και έκβαση της ΔΝ, όπως η αλληλοεπίδραση μεταξύ των μεταβολικών και αιμοδυναμικών διαταραχών λόγω υπεργλυκαιμίας. Η γενετική προδιάθεση φαίνεται ότι καθορίζει και κατευθύνει τους Παθογενετικούς μηχανισμούς της ΔΝ

# ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑΣ ΔΝ

## Αιμοδυναμική οδός

- Σπειραματική υπεράρδευση και υπερδιήθηση λόγω μειωμένης αγγειακής αντίστασης.
- Υπερπαραγωγή μεσαγγειακής ουσίας, πάχυνση της σπειραματικής βασικής μεμβράνης και βλάβη στα ποδοκύτταρα (Ziyadeh and Wolf, Curr Diabetes, 2008)
- Αποκλεισμός του RAAS με α-ΜΕΑ ή ARB ανταγωνίζεται την προ-ινωτική δράση της Ang-II ελαττώνοντας τον TGF- $\beta_1$

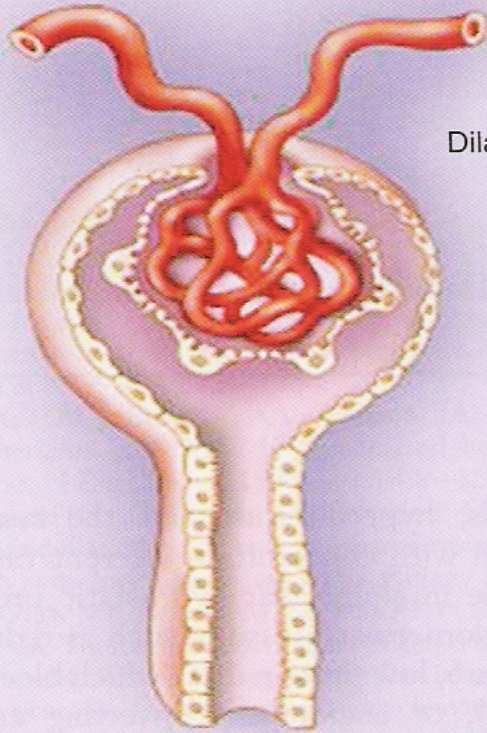


# ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΥΠΕΡΔΙΗΘΗΣΗΣ ΣΤΗ ΔΝ

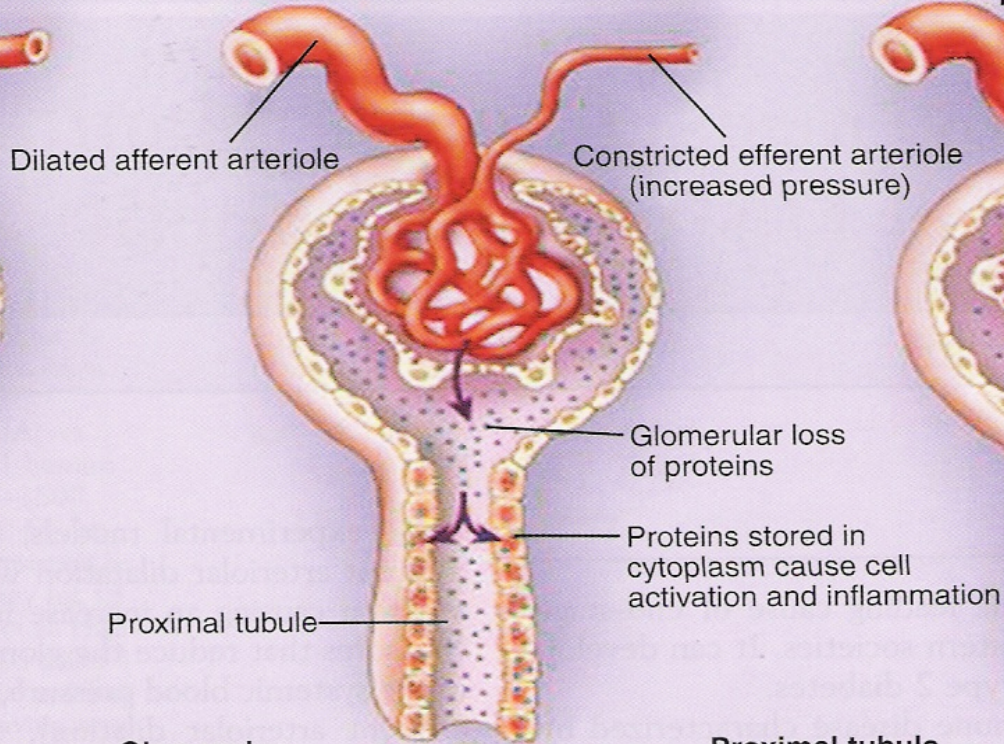


# Nephron changes in diabetes and after administration of an ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker

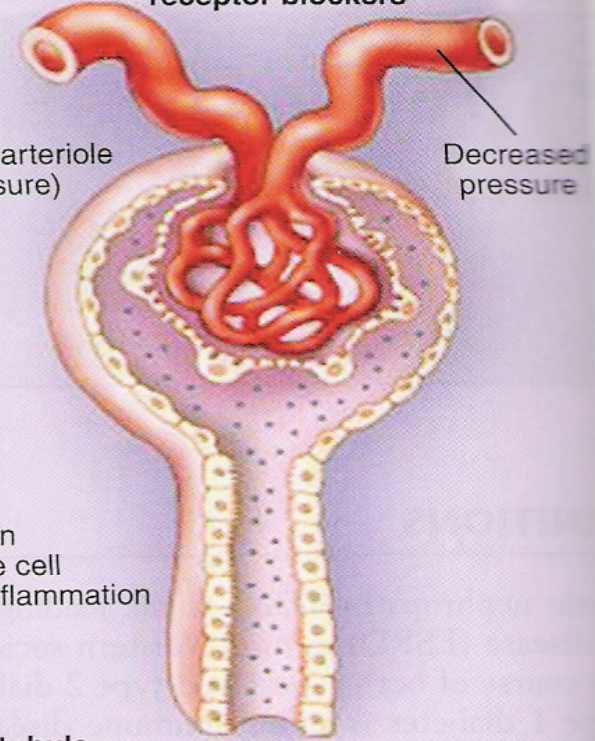
Normal



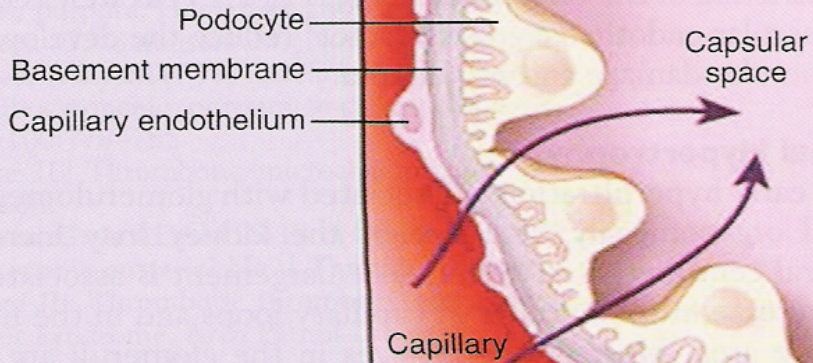
Diabetes



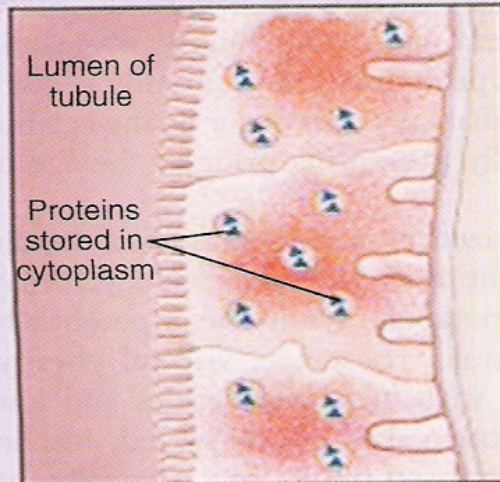
ACE inhibitors/Angiotensin receptor blockers



Glomerulus



Proximal tubule



# ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑΣ ΔΝ

## Υπεργλυκαιμία

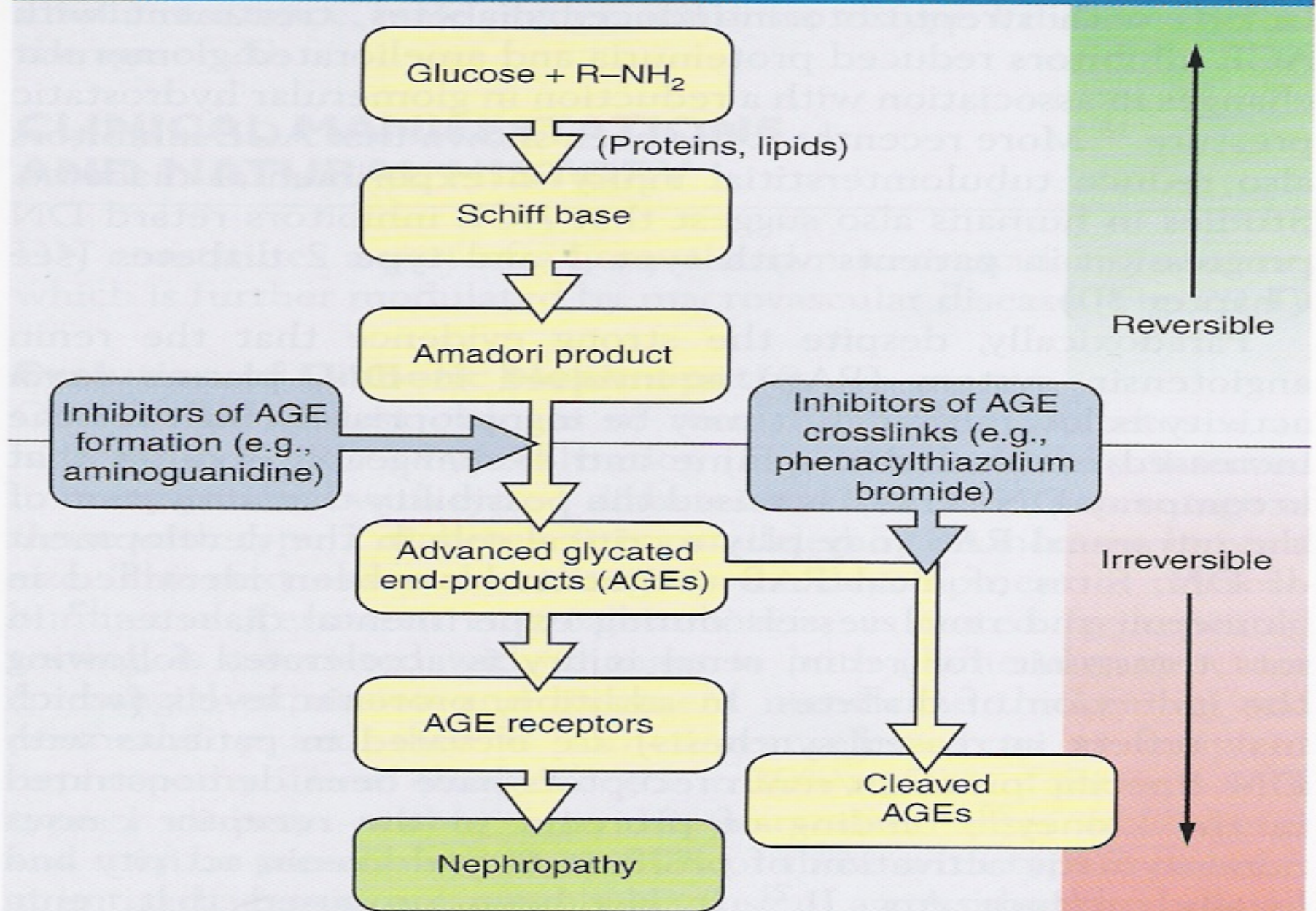
- Η υπεργλυκαιμία συνδέεται με αύξηση του μεσαγγείου
- Η αυξημένη συγκέντρωση γλυκόζης στα μεσαγγειακά κύτταρα διευκολύνεται από τους μεταφορείς γλυκόζης GLUT 1 και GLUT 4 (υπερέκφραση αυτών στο μεσάγγειο).
- Η υπεργλυκαιμία αυξάνει την έκφραση του VEGF στα ποδοκύτταρα, (Wolf et al. Diabetes 2005)

# ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑΣ ΔΝ

**Η υπεργλυκαιμία προκαλεί ιστική βλάβη με 3 μηχανισμούς**

- **Μη-ενζυματική γλυκοζυλίωση:** βλάβη στις πρωτεΐνες των ιστών, τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGE) (Brownlee M., Nature, 2001)
- **Πρωτεϊνική κινάση C (PKC):** Ενεργοποίηση του ενζύμου PKC οδηγεί σε αύξηση των αγγειοδιασταλτικών προστανοειδών και της σπειραματικής υπερδιήθησης. Ταυτόχρονη ενεργοποίηση των ενζύμων PKC και MAPK (mitogen-activated protein kinase) (Haneda et al. J Diabetes Complications, 1995)
- **Οδός αναγωγής της Αλδόζης (οδός Πολυόλης)**

# Formation of advanced glycation products



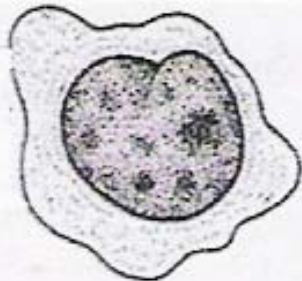
# ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑΣ ΔΝ

## Προρενίνη

- Ο υποδοχέας της προρενίνης βρίσκεται στο μεσάγγειο και στα ποδοκύτταρα.
- Η προρενίνη συνδέεται με ειδικούς υποδοχείς των ιστών που προάγουν την ενεργοποίηση του γονιδίου p44/p42 MAPK (Nguyen G., *Kidney Int.*, 2006)

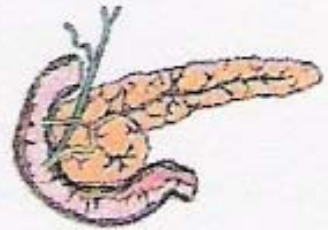
# ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑΣ ΔΝ

- **Κυτταροκίνες**
- Η υπεργλυκαιμία, ο TGF- $\beta_1$  και η Ang II διεγείρουν την έκφραση του VEGF που οδηγεί στην ενδοθηλιακή σύνθεση του NO.
- Ο VEGF προάγει την παραγωγή της  $\alpha_3$  αλυσού του κολλαγόνου 4 και συμμετέχει στην πάχυνση της GBM (Hohenstein B et al. *Kidney Int*, 2006)
- Αύξηση της έκφρασης του TGF- $\beta_1$  στα σπειράματα και στο μεσάγγειο των ασθενών με ΔΝ (Benigni A et al. *JASN* 2003)
- Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες IL-1, IL-6, IL-18 και TNF- $\alpha$  συμβάλλουν στην εξέλιξη της ΔΝ



Monocyte/macrophage

↑ Proinflammatory cytokines  
↓ Anti-inflammatory cytokines



↑ Insulin resistance



↑ Bone remodeling



↑ Acute-phase reactants  
↓ Fetuin-A



↑ Adipocytokine production



↓ Appetite  
↑ REE

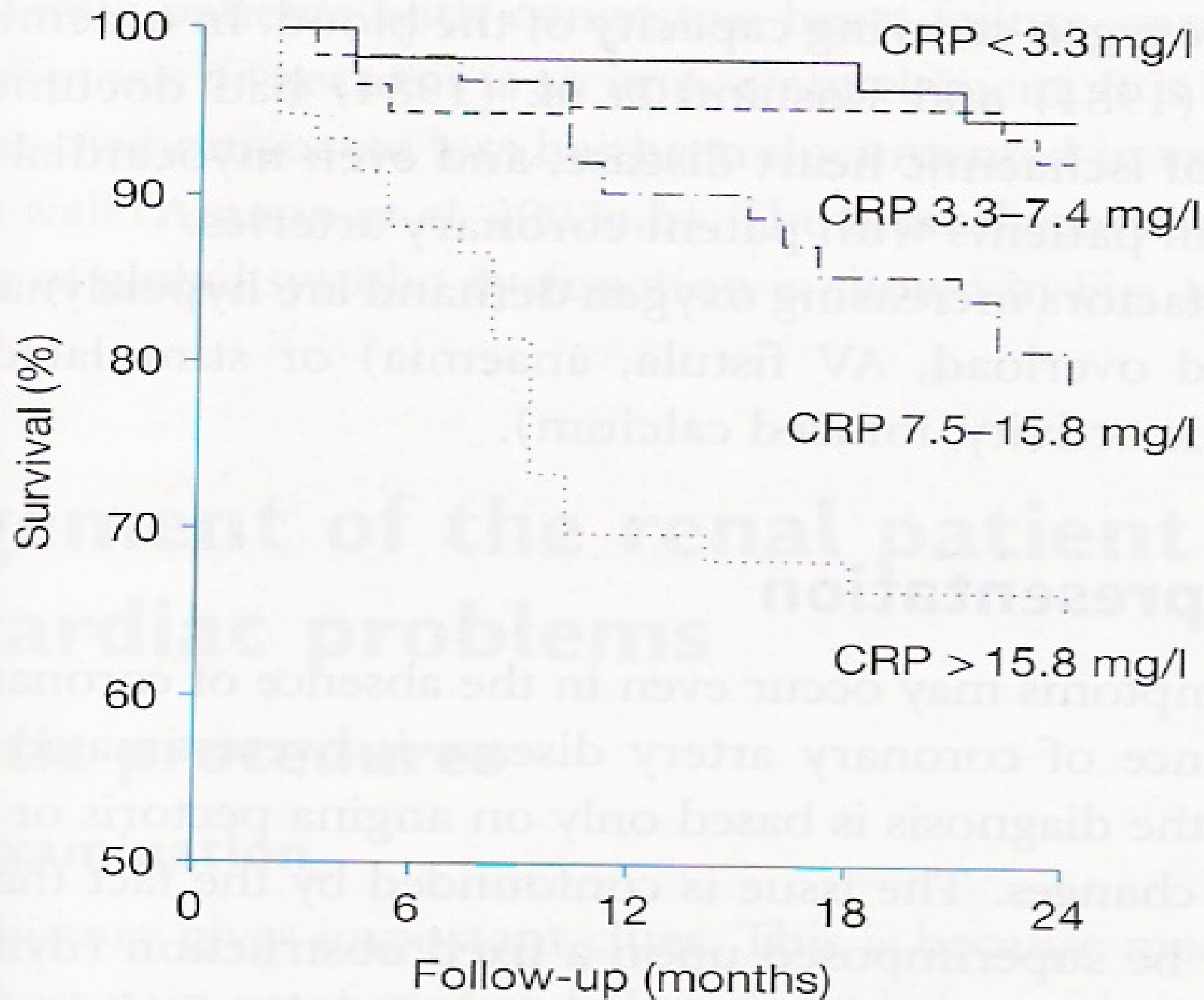


↑ Endothelial dysfunction  
↑ Monocyte adhesion  
↑ Smooth muscle cell proliferation  
↑ LDL oxidation  
↑ Vascular calcification



↑ Muscle catabolism





# ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑΣ ΔΝ

## Μεσολαβητές Λιπιδίων

- Μικρά λιπίδια, όπως τα προστανοειδή προέρχονται από τη διάσπαση του αραχιδονικού οξέος τη επιδράσει της κυκλο-οξυγενάσης 2.
- Αναστολή της κυκλο-οξυγενάσης 2 προκαλεί και ελάττωση της σπειραματικής υπερδιήθησης.
- Το αραχιδονικό οξύ οξειδώνεται επίσης από τις λιποξυγενάσες που βρέθηκαν αυξημένες σε διαβητικά πειραματόζωα (Hao et al and Breyer, Semin Nephrol, 2007)

# ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑΣ ΔΝ

## Οξειδωτικό Stress

- Η υπεργλυκαιμία προκαλεί οξειδωτικό Stress στα πρώιμα στάδια του Διαβήτη.
- Βιολογικοί δείκτες που εκφράζουν το οξειδωτικό Stress (βλάβη του DNA, λιπιδική υπεροξείδωση, παραγωγή των AGE) είναι αυξημένοι.
- Σε βιοψίες νεφρού από ασθενείς με ΔΝ έχουν βρεθεί στο μεσάγγειο προϊόντα γλυκοζυλίωσης και οξείδωσης πρωτεϊνών (Vasavada N and Agarwal R. Adv Chronic Kidney Dis, 2005)

# ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑΣ ΔΝ

## Νεφρίνη

- Η νεφρίνη είναι μια πρωτεΐνη των ποδοκυττάρων.
- Θεραπεία με  $\alpha$ -ΜΕΑ ή ARB μειώνει την έκφραση της νεφρίνης, ενώ η ποδοσίνη και η CD2AP (πρωτεΐνη των slit diaphragms) δεν επηρεάζονται (Wolf G. et al. Diabetes, 2005)

# ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑΣ ΔΝ

## Γενετική προδιάθεση

- Σε ασθενείς με διαβήτη η πιθανότητα να εμφανίσουν ΔΝ είναι σημαντικά αυξημένη όταν έχουν ένα γονέα ή συγγενή με ΔΝ.
- Σε οικογένειες των Pima Indians που δυο διαδοχικές γενεές έχουν διαβήτη τύπου 2 τα παιδιά τους εμφανίζουν πρωτεΐνουρία στο 14%, όταν κανείς από τους γονείς δεν έχει, στο 23% όταν ένας εκ των δυο γονέων έχει και στο 46% όταν και οι δυο γονείς έχουν πρωτεΐνουρία.

# Γενετική προδιάθεση

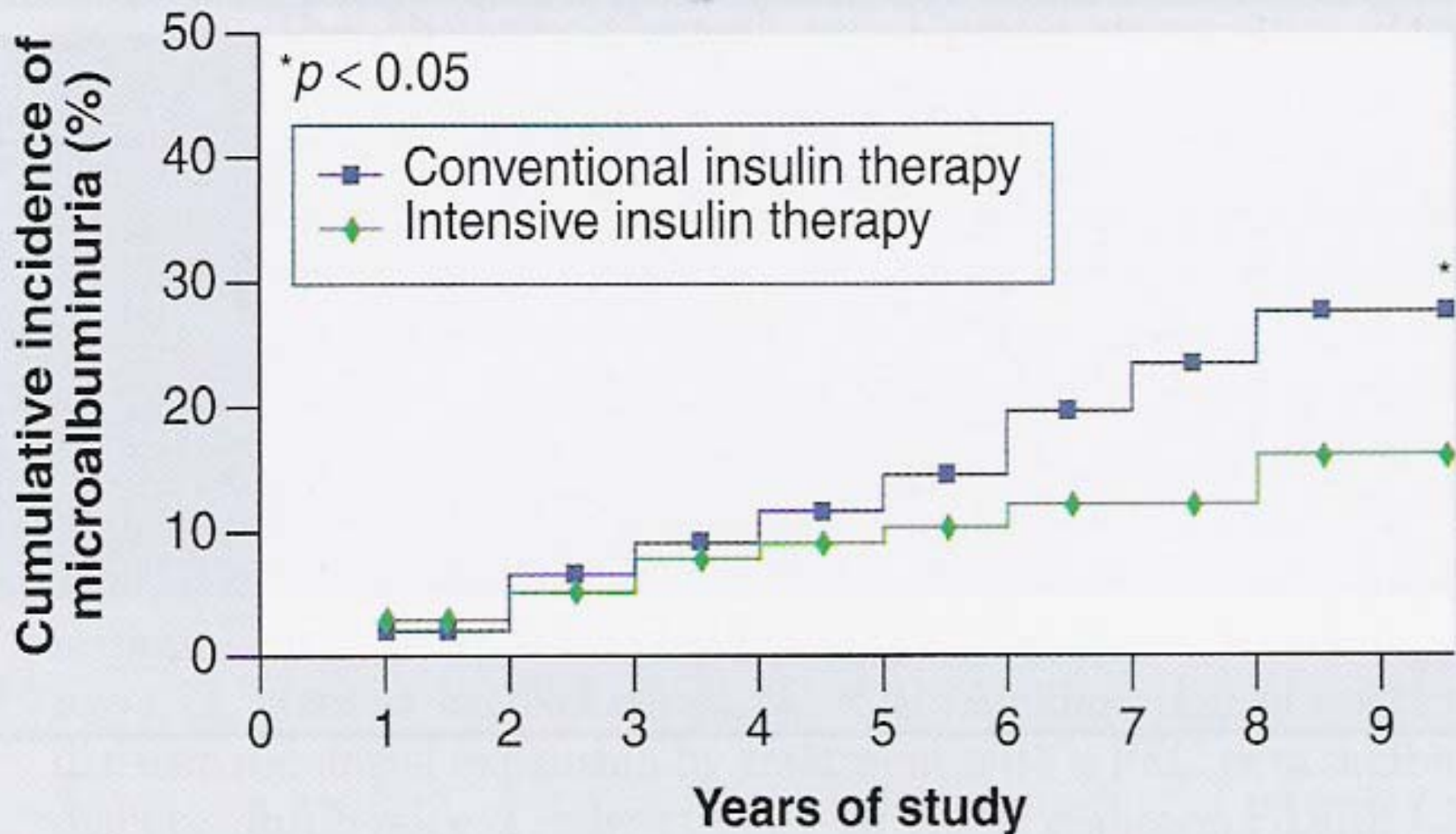
- Γονίδια με προδιάθεση για μικροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη [Pima Indians] βρέθηκαν στα χρωμοσώματα 3, 7, 9 και 20 και για ΔΝ στα χρωμοσώματα 7q21.3, 10p15.3, 14q23.1 και 18q22.3 (Lyengar et al. Diabetes, 2007).
- Ο γονιδιακός πολυμορφισμός του ΜΕΑ έδειξε ότι σε ασθενείς με Διαβήτη τύπου 2 ο συνδυασμός DD, συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ΔΝ.

# ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ (ΔΝ)

## Θεραπευτική παρέμβαση και Πρόληψη

- **Γλυκαιμικός έλεγχος** με ινσουλίνη μικτού τύπου, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΔΝ και καρδιαγγειακά προβλήματα
- **Ελάττωση μεταφορτίου** (έλεγχος ΑΥ) και **προφορτίου** λόγω υπερυδάτωσης

# Intensive glucose control reduces development of microalbuminuria



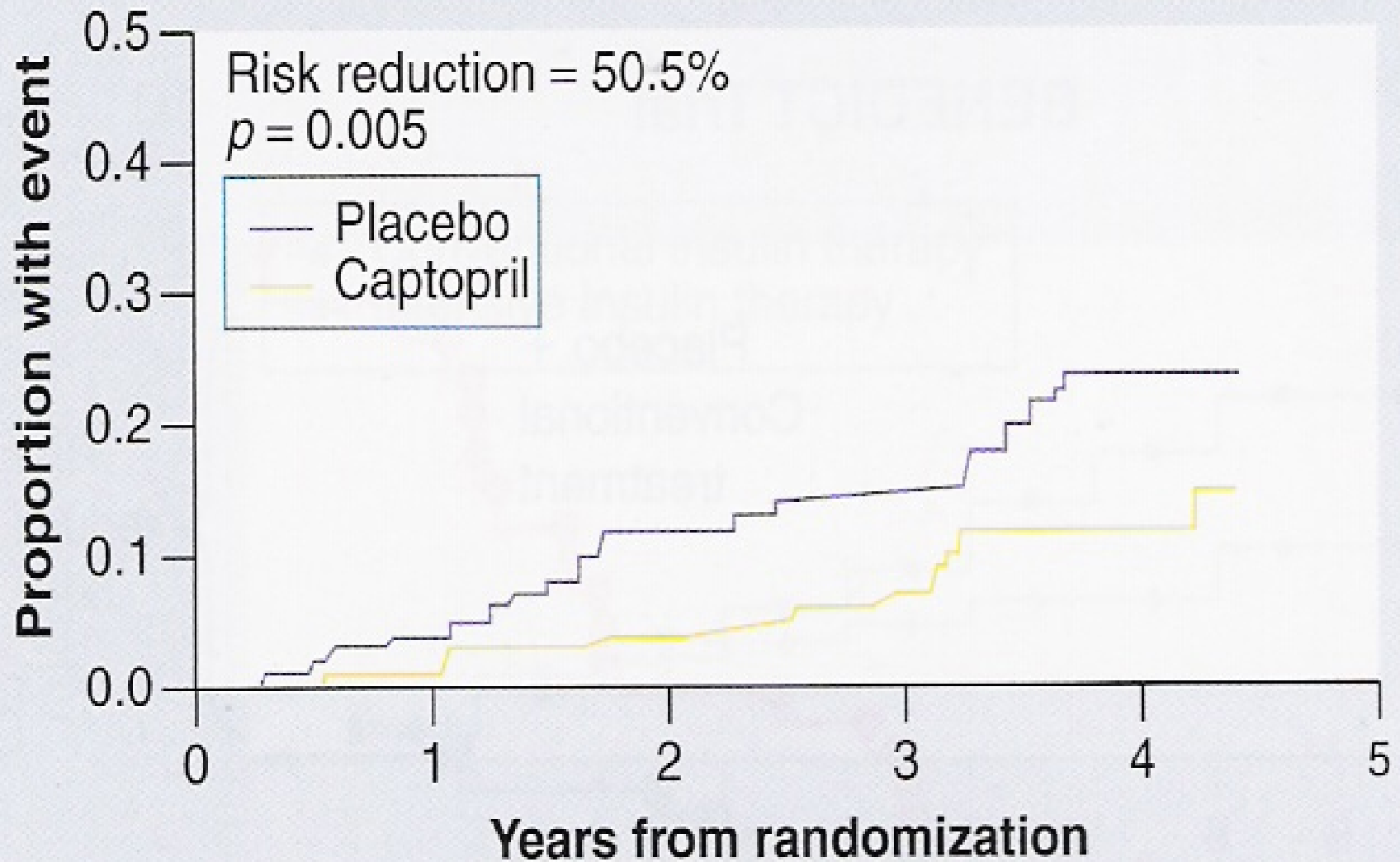


# ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ (ΔΝ)

## Θεραπευτική παρέμβαση και Πρόληψη

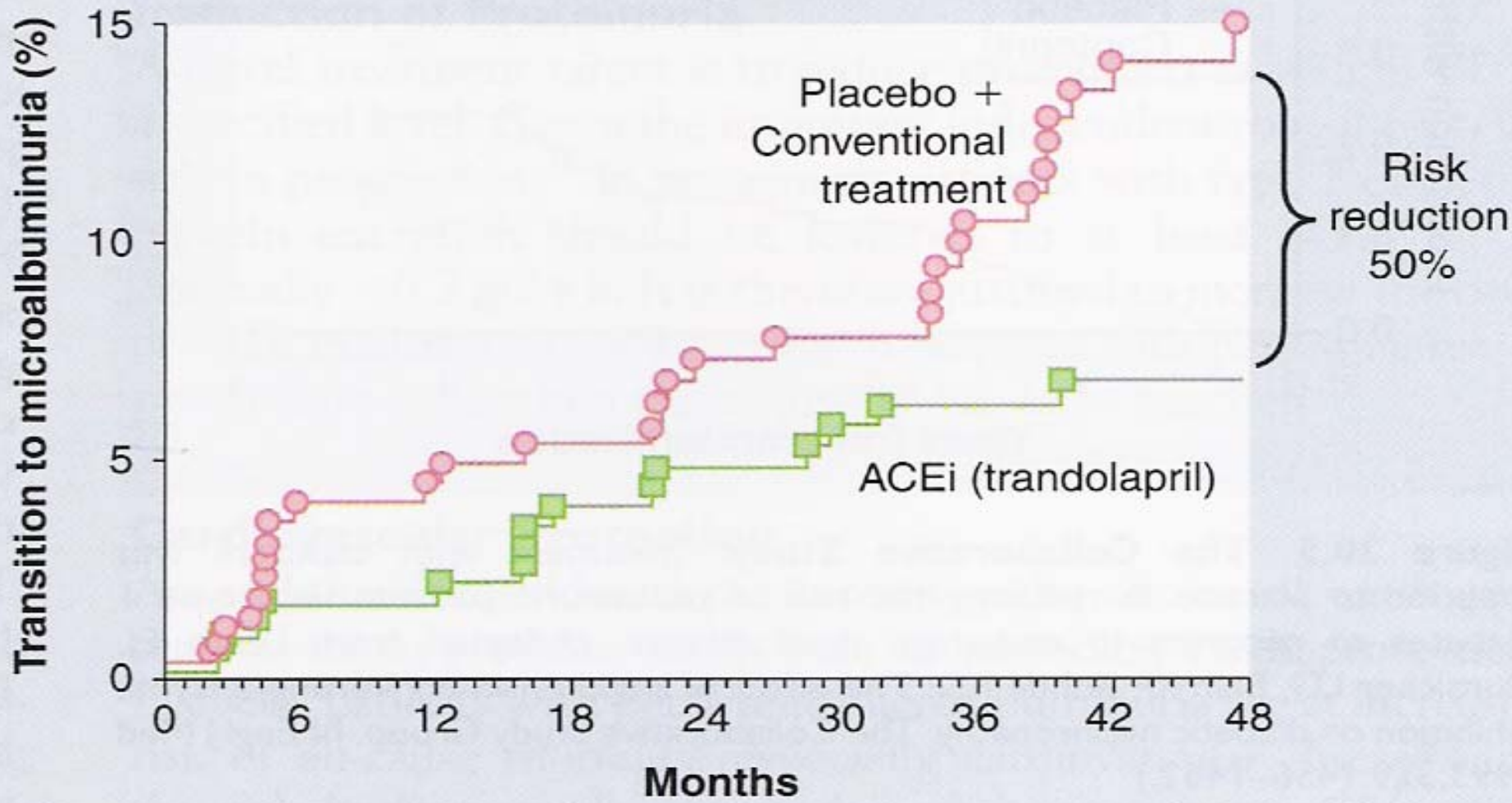
- **A-ΜΕΑ και ARB:** έχουν ένδειξη ακόμη και σε μη υπέρτασικούς ασθενείς με ΔΝ (μελέτες HOPE, RENAAL)
- **b-blockers** και ιδιαίτερα η Carvedilol (ελεγχόμενη μελέτη) έδειξαν καλύτερη επιβίωση των ασθενών με ΔΝ (Goodkin et al. Semin Dial 2001 - μελέτη DOPPS)

# ACE inhibitor therapy in type 1 diabetics



# Angiotensin-converting enzyme inhibition reduces progression to microalbuminuria in type 2 diabetic patients

## BENEDICT Trial



## Studies evaluating angiotensin receptor blockers in incipient and overt diabetic nephropathy

Study	Population	Design	Follow-up	Blood Pressure (mean [mm Hg])	Primary Endpoint	Secondary Endpoints
RENAAL (n = 1513)	Type 2 diabetes Hypertension (97%) Macroproteinuria	Losartan (L) 50–100 mg Placebo (P)	3.4 y	L 140/74 P 142/74	Risk reduction L vs. P: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Composite of doubling of sCr, ESRD and death: 16% ↓</li> <li>• Doubling of sCr: 25% ↓</li> <li>• ESRD: 28% ↓</li> <li>• Death: similar</li> </ul>	Risk reduction L vs. P: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiovascular: similar</li> <li>• Hospitalization for heart failure (HF): 32% ↓</li> </ul>
IDNT (n = 1715)	Type 2 diabetes Hypertension Macroproteinuria	Irbesartan (I) 300 mg Amlodipine (A) 10 mg Placebo (P)	2.6 y	I 140/77 A 141/77 P 144/80	Risk reduction of composite of doubling of sCr, ESRD, and death: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 20% ↓ I vs. P, 23% ↓ I vs. A</li> </ul> Doubling of sCr: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 33% ↓ I vs. P, 37% ↓ I vs. A</li> </ul> ESRD: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 23% ↓ I vs. both groups</li> </ul>	Risk reduction I vs. P: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiovascular: similar</li> <li>• Hospitalization for HF: 23% ↓</li> </ul>
IRMA-2 (n = 590)	Type 2 diabetes Hypertension Microalbuminuria	Placebo (P) I 150 mg I 300 mg	2 y	P: 144/83 I 150: 143/83 I 300: 141/83	Hazard ratios for time to onset of overt nephropathy: <ul style="list-style-type: none"> <li>• I 150 vs. P: 0.61, <math>P = 0.08</math></li> <li>• I 300 vs. P: 0.30, <math>P &lt; 0.001</math></li> </ul>	Changes in level of albuminuria <ul style="list-style-type: none"> <li>• +2% P</li> <li>• -24% I 150</li> <li>• -38% I 300</li> </ul> Regression to normoalbuminuria <ul style="list-style-type: none"> <li>• 21% P</li> <li>• 24% I 150</li> <li>• 34% I 300</li> </ul>

**Figure 30.6 Studies evaluating angiotensin receptor blockers in incipient and overt diabetic nephropathy.** ESRD, end-stage renal disease; IDNT, Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial; IRMA-2, Irbesartan MicroAlbuminuria Type 2 Diabetes Trial; RENAAL, Reduction of Endpoints in Non-insulin Dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan Trial; sCr, serum creatinine.

# ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ (ΔΝ)

## Θεραπευτική παρέμβαση και Πρόληψη

- **Θεραπεία με στατίνες:** 4-Dimensional Study with Atorvastatin: δεν ελάττωσε τα καρδιαγγειακά προβλήματα σε ασθενείς με ΔΝ τύπου 2 (Wanner et al. N Engl J Med, 2005)

# ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Πρόληψη και θεραπεία καρδιαγγειακής νόσου

■ Αναιμία: θεραπεία με ερυθροποιητίνη (Hct=36%)

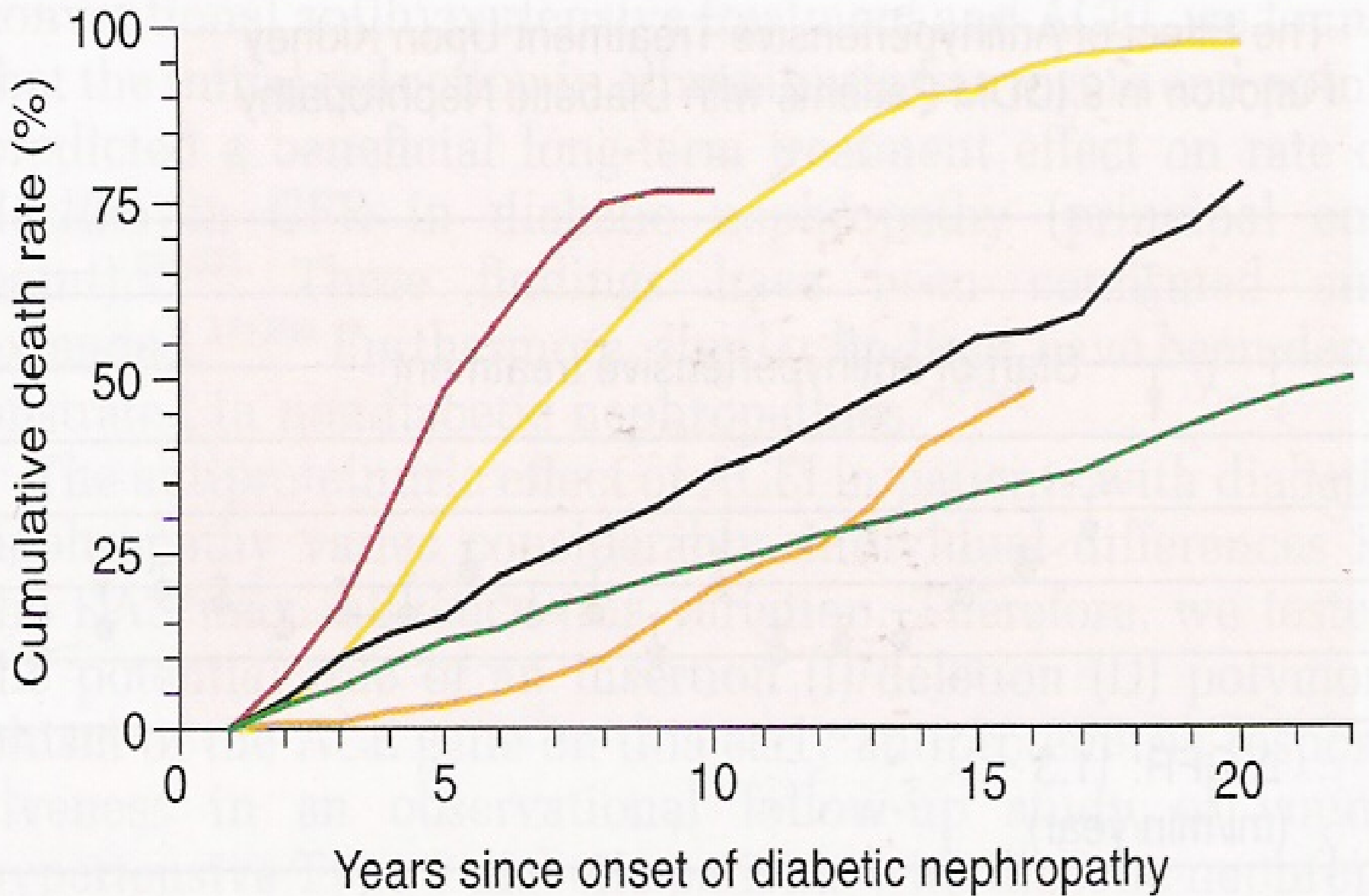
α) βελτιώνει την LVH

β) βελτιώνει τη στεφανιαία νόσο

γ) δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες

δ) CREATE (Cardiovascular risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin beta):  
LVH (;

ε) Canadian Study (διπλή-τυφλή):  
νορμαλοποίηση του Hct χωρίς καλύτερη  
καρδιαγγειακή πρόληψη



— Andersen 1983      — Knowles 1971      — Parving 1996  
— Rossing 1996      — Astrup 2005