

© В.А.Добронравов, 2002
УДК [616.379-008.64-06:616.613]-036.2

В.А.Добронравов

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ: ОБЩИЕ И РЕГИОНАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

V.A.Dobronravov

EPIDEMIOLOGY OF DIABETIC NEPHROPATHY: GENERAL AND REGIONAL PROBLEMS

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, эпидемиология, распространенность.
Key words: diabetic nephropathy, epidemiology, incidence.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Согласно современным представлениям о диабетической нефропатии (ДН), болезнь имеет продолжительную естественную эволюцию, приводя в большинстве случаев к неотвратимому развитию существенной протеинурии, а затем и почечной недостаточности (ПН). В свою очередь, развитию явной или протеинурической стадии ДН предшествует так называемая скрытая стадия болезни, проявляющая себя микроальбуминурией (МАУ) [9]. Частота встречаемости стадии ДН с постоянной МАУ, так же как и протеинурической ее стадии, существенно варьирует в различных регионах, что, вероятно, отражает наличие национально-географических особенностей болезни [18]. Микроальбуминурическая стадия ДН не является непосредственной причиной, способной привести к "почечной" смерти, однако она тесно ассоциирована с повышением общей смертности больных сахарным диабетом (СД) [18]. Что же касается частоты встречаемости клинической нефропатии, то уточнение ее распространенности необходимо прежде всего для планирования развития нефрологической службы и, в частности, методов заместительной почечной терапии (ЗПТ). Именно из этих больных непосредственно формируется контингент пациентов с ПН, в том числе и требующий проведения диализа и трансплантации почки. Таким образом, очевидно, что необходимость исследования эпидемиологических аспектов ДН связана с определением объема и структуры медицинских, социальных и экономических ресурсов для решения данной проблемы.

Существенный интерес представляет также изучение распространенности артериальной ги-

пертензии (АГ) среди больных СД, особенно при инсулинзависимом его типе (ИЗСД), поскольку известно, что развитие АГ в этом случае связано с появлением признаков диабетического гломерулосклероза в ткани почек. С другой стороны, АГ является одним из главных факторов, влияющих на прогрессирование почечной патологии и продолжительность жизни [60].

Абсолютное число почечных осложнений СД зависит от распространенности и заболеваемости этой патологией в популяции, а также продолжительности течения болезни. Частота развития ИЗСД может значительно варьировать в зависимости от национально-географической зоны, составляя от 2 – 3 до 35 случаев на 100 000 детей в возрасте от 0 до 14 лет [1,77,38,51]. Заболеваемость ИЗСД в течение последних 30 – 40 лет имеет устойчивую тенденцию к росту, что привело к увеличению числа новых случаев заболевания в следующем поколении в два раза [76]. По сравнению с ИЗСД инсулиннезависимый тип сахарного диабета (ИНЗСД) имеет значительно большую распространенность в популяции, составляя около 85% от всех случаев СД и встречаясь у 5 – 7% людей в популяции. Считают, что в настоящее время в мире около 100 миллионов имеет ИНЗСД, при этом значительная его доля, достигающая 50%, остается недиагностированной [87,50].

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДН ПРИ ИНСУЛИНЗАВИСИМОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Наиболее высокая распространенность микроальбуминурической стадии ДН выявлена в США и составляет 52% [68,84]. В странах Евро-

пы распространенность МАУ при ИЗСД колеблется в широких пределах - от 3,7% в Великобритании до 43% в Австрии среди диабетиков без протеинурии [59,48,25,44]. Полученные недавно предварительные данные показывают, что суммарная распространенность ДН при ИЗСД среди городского населения в России составляет 33% [1]. По данным исследования EURODIAB, микроальбуминурическая стадия регистрируется у части больных с небольшими сроками СД - у 18% при длительности течения диабета до 5 лет, у 6% - до 3 лет [32]. Частота АГ растет параллельно с развитием ДН, составляя при нормоальбуминурии 19%, при МАУ - 30%, а при протеинурии увеличивается до 65% [59]. Аналогичный рост наблюдают и в отношении других осложнений СД - пролиферативной ретинопатии, нейропатии [59,46].

Впервые эпидемиология протеинурической стадии ДН при ИЗСД была описана датскими исследователями в начале 80-х, ее кумулятивная частота достигала 45% к 40-му году течения СД при общей распространенности 41% [9,12]. В других исследованиях, проведенных впоследствии в конце 80-х и 90-х годов, в том числе в той же Дании, частота встречаемости протеинурии была значительно ниже - 16-19,7% [39,59,69,64]. Частота выявления ДН находится в тесной зависимости от продолжительности ИЗСД. Так, доля больных с ДН со сроками течения диабета до 10 лет составляет 5-6%, до 20 лет - 25-30%, до 30 лет - 35-40%. По данным европейских исследований, пик развития ДН приходится на период от 15 до 20 лет от начала СД [32].

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДН ПРИ ИНСУЛИННЕЗАВИСИМОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Распространенность МАУ у больных ИНЗСД, по данным большинства крупных исследований, проведенных с 1991 по 1999 гг. в США и Европе, составляет от 20 до 42% среди больных без явной протеинурии [81,37,23]. Более высокие цифры получены в Австрии - 59% [71], более низкие - в Германии и Италии [67,61].

Протеинурия регистрируется у меньшей части больных. Ее распространенность наиболее высока в США, как считают, за счет значительной доли лиц африканской и испанской национальности - 20-24,6% [10,80]. Сопоставимые цифры получены в Германии и Италии - 17,6-22% [29,69]. Среди других контингентов европейского населения протеинурия выявляется в 5,4-17,6% [55,58,86]. По предварительным

данным анализа медицинской документации в Москве, суммарная распространенность ДН при ИНЗСД составила 25% [8].

При ИНЗСД, как и при СД 1-го типа, прослеживается тенденция к увеличению частоты развития ДН при увеличении сроков заболевания. Однако есть данные о том, что рост распространенности ДН снижается после 10-летнего течения ИНЗСД [29]. Следует отметить, что на точность эпидемиологических данных при ИНЗСД оказывает влияние ряд факторов, среди которых - далеко не всегда известное время начало заболевания.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ХРОНИЧЕСКОЙ ПН У БОЛЬНЫХ СД

Диабетическая нефропатия в настоящее время является одной из наиболее частых причин развития терминальной ПН. Последние данные наиболее крупных почечных регистров показали, что от 21,7 до 32,4% всех случаев терминальной ХПН связано с ДН [72].

Рост числа больных ДН в стадии ПН, требующих проведения ЗПТ, достаточно существенен - в 1984 г. доля вновь поступивших в отделения диализа больных СД составила 11% в Европе и 27% в США. Через 10 лет эти цифры составляли 17 и 36%, в то время как в 1976 году только 3% поступающих на диализ больных были диабетиками [30,78,79]. Увеличение количества пациентов с хронической ПН связывают с увеличением частоты самого СД, в первую очередь в более старших возрастных группах. Так, с 1980 по 1992 годы число новых больных СД с ХПН в возрасте 25 - 44 лет увеличилось в 2 раза. За это же время число больных СД с почечной недостаточностью в возрасте более 65 лет возросло в 10 раз [42]. Вследствие этого частота развития терминальной ПН у больных с разными типами СД стала сопоставимой и составляет при ИНЗСД от 5 до 47, при ИЗСД - 5 - 12,2 на миллион населения [65]. Во всех европейских странах, даже в тех, где распространенность ДН относительно низка, в 90-х годах зарегистрирован постоянный рост числа больных СД на диализе, что связывают не только с нарастанием частоты самого сахарного диабета, в основном 2-го типа за счет общего постарения популяции, но и со снижением смертности от сердечно-сосудистых осложнений [65].

Средний интервал между установлением диагноза диабета и развитием постоянной протеинурии составляет около 20 лет. Предполагают, что если нынешние темпы роста количества диабетиков с ХПН сохранятся, как

это произошло в Америке, то через 10 – 15 лет во многих других странах может резко увеличиться количество больных, требующих проведения дорогостоящей ЗПТ – диализа, трансплантации почки - со всеми вытекающими отсюда экономическими и медицинскими последствиями [62,45]. Медицинские последствия заключаются в значительно меньшей эффективности ЗПТ у больных СД с ДН, чем при другой почечной патологии в связи с более низкой выживаемостью, качеством жизни и социальной адаптацией [36], в основном на фоне повышенной частоты сердечно-сосудистых осложнений [43,41]. Экономические последствия связаны с необходимостью увеличения расходов на дорогостоящие методы ЗПТ, которые только в США и только для описываемой категории больных составляют около 2 миллиардов долларов ежегодно.

В России же обеспеченность методами ЗПТ - гемодиализом, перитонеальным диализом и трансплантацией почки, в 3 – 10 раз ниже, чем в других европейских странах [66]. В условиях необходимости проведения искусственного отбора больных для ЗПТ доля диабетиков в отделениях диализа оказывается очень небольшой и составляет в Санкт-Петербурге около 1,5% [5]. Эпидемиологические данные о реальной распространенности ПН среди больных СД в России отсутствуют.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДН В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Микроальбуминурическая стадия ДН. У 120 больных ИЗСД и 177 больных ИНЗСД с отсутствием явной протеинурии, т.е. не превышающей 500 мг/сутки, была исследована суточная экскреция альбумина с мочой. В обследованной группе больных мужчин было 34,1%, женщин - 65,9%. Средний возраст составил 41 год (от 16 до 74 лет), продолжительность СД до момента обследования на МАУ - 18 лет (от 2 до 41 года). МАУ была выявлена всего у 26 больных, что составило 22%. Пациенты с нормоальбуминурией (НАУ) и МАУ существенно не различались по возрасту в момент дебюта СД ($24,5 \pm 13,8$ года и $20,2 \pm 14,6$ года, $p=0,12$), при этом средняя продолжительность СД в группах больных с МАУ была даже несколько меньшей по сравнению с нормоальбуминурическими больными - $14,9 \pm 8,0$ лет и $18,7 \pm 9,3$ лет ($p=0,036$).

По нашим данным, распространенность МАУ среди пациентов с ИНЗСД составила 14,7% [3]. Средняя продолжительность СД в группах больных с НАУ и МАУ была практи-

чески одинаковой и составила соответственно $12,45 \pm 6,21$ и $12,15 \pm 7,58$ лет. Не было выявлено различий и в возрасте больных в момент выявления СД (НАУ - $49,7 \pm 10,6$ года, МАУ - $50,8 \pm 8,1$ лет). Частота развития МАУ среди пациентов, получающих пероральные препараты и инсулинотерапию, также существенно не отличалась, так же как и сроки продолжительности СД и возраст больных [3].

Частота развития протеинурии и артериальной гипертензии. Среди пациентов с ИЗСД, заболевших в период с 1956 по 1997 гг., состоящей из 3104 человек, исследовали кумулятивную распространенность протеинурии и артериальной гипертензии [4]. Кумулятивная распространенность протеинурии к 5-му году заболевания составила 4,05%, к 10-му году - 7%, к 20-му - 10,8%, к 30-му - 13,8% и к 40-му - 16,5%. При этом основная масса случаев развития протеинурии приходилась на больных ИЗСД, имеющих значительную продолжительность заболевания. Так, среди пациентов с длительностью течения СД более 10 лет протеинурию обнаружили в 22,4% случаев, при длительности же СД 20 лет и более - в 30,1% случаев. Кумулятивная частота развития АГ была 9,9% к 5-му году болезни, а через 10, 20 и 30 лет течения СД составила соответственно 13, 19 и 25%. Суммарная распространенность АГ во всей группе обследованных больных составила 25,6%.

Аналогичное исследование было проведено среди 1820 пациентов с ИНЗСД, заболевших в период с 1959 по 1997 гг. Кумулятивная доля больных с протеинурией к 5-му году заболевания составила 4,7%, к 10-му году - 7,1%, к 20-му - 8,3%, к 30-му - 9,0% и к 35-му - 9,8%. Из всех больных с протеинурией 57,8% имели продолжительность СД до 10 лет, у остальных (42,2%) протеинурию регистрировали при более длительном течении СД. У половины пациентов с ИНЗСД в обследованной группе к моменту установления диагноза СД уже была АГ. Через 5 лет ее кумулятивная частота составила 52%, а через 10, 20 и 30 лет составила соответственно 57,5, 62,3 и 62,7% [22].

Таким образом, при ИЗСД распространенность явной ДН увеличивается при увеличении продолжительности течения СД. В отличие от этого при ИНЗСД более половины всех случаев ДН приходится на первые 10 лет течения СД и существенного увеличения распространенности этого осложнения в последующем не наблюдается, хотя темпы роста кумулятивной частоты протеинурической стадии ДН в первые 10 лет

одинаковы при разных типах диабета. АГ практически отсутствует в дебюте ИЗСД, в дальнейшем ее частота прогрессивно увеличивается, достигая четвертой части от всех случаев этого типа диабета. Напротив, у половины пациентов с ИНЗСДАГ уже имеет место в момент установления диагноза. Кривая прироста ее частоты в дальнейшем соответствует кривой прироста распространенности протеинурии.

Отличается ли распространенность различных стадий ДН в Санкт-Петербурге от других регионов мира? Результаты мета-анализа. Средняя распространенность МАУ при ИЗСД составила 29,5% (95% ДИ, доверительный интервал, – 20,6-38,4%), а протеинурии – 26,1% (95% ДИ – 15,4-36,7%) (см. таблицу). Таким образом, приведенные эпидемиологические данные о распространенности МАУ и протеинурии у больных с ИЗСД в Санкт-Петербурге, находясь в пределах доверительного интервала, существенно не отличаются от данных, полученных в других регионах мира. Распространенность же МАУ - 14,7% - у больных с ИНЗСД в данном регионе несколько ниже, чем, в среднем, по общемировым данным (29,8%, 95% – ДИ 23,9-35,7%). Также более низкой оказалась в Санкт-Петербурге и кумулятивная частота клинической нефропатии у этих больных – 9,8% – по сравнению с другими странами, где она, в среднем, составила 14,7% (95% – ДИ 10,9-18,6%).

Распространенность различных стадий диабетической нефропатии (%)

Регионы	%	Источник данных
ИЗСД		
МИКРОАЛЬБУМИНУРИЯ		
Италия	25.8	[29]
Ирландия	30.7	[25]
Италия	18.0	[44]
США	52.0	[84]
Дания	22.5	[59]
Бельгия	21.0	[20]
Австрия	43.0	[71]
Дания	33.0	[53]
Германия	19.6	[61]
Англия	3.7	[48]
Санкт-Петербург	22.0	данные автора
ПРОТЕИНУРИЯ		
Дания	45	[9]
Дания	44.8	[12]
Дания	19.7	[39]
Дания	18.8	[59]
Англия	2.1	[31]
Англия	8.6	[47]
Германия	16.3	[69]
Дания	18	[64]
Исландия	14.0	[16]
Санкт-Петербург	16.5	[4]

ИНЗСД		
МИКРОАЛЬБУМИНУРИЯ		
Австрия	59.0	[71]
Франция	33.4	[73]
Бельгия	28.0	[20]
Дания	31.3	[27]
Нидерланды	42.0	[81]
США	22-29.2	[37]
Германия	27.0	[35]
Финляндия	27-29	[86]
Финляндия	33.0	[54]
Испания	23.5	[23]
Италия	31.2	[14]
Италия	13.0	[67]
Германия	17.2	[61]
Франция	21.8	[19]
США – Европа	20-36	[21]
8 исследований		
США	31.0	[80]
Санкт-Петербург	14.7	[3]
ПРОТЕИНУРИЯ		
США	24.6	[10]
Дания	13.5	[27]
Израиль	7.0	[55]
Дания	13.8	[58]
Германия	22.0	[69]
Индия	18.7	[83]
Таиланд	18.7	[75]
Ю.Корея	14.0	[40]
Финляндия	5.4	[86]
Финляндия	10.2	[54]
Италия	17.6	[14]
Испания	5.4	[23]
США	20.5	[80]
Санкт-Петербург	9.8	[22]

Сколько больных в Санкт-Петербурге имеют ДН? По данным Городского Бюро Статистики на 01.01.1999 г. в Санкт-Петербурге было зарегистрировано 10 466 больных ИЗСД и 75 740 больных ИНЗСД. Согласно полученным нами данным, около 1700 пациентов с ИЗСД (16,5%) и 7300 пациентов с ИНЗСД (9,8%) имеют развернутую (протеинурическую) стадию ДН и являются той группой больных, из которой будет формироваться контингент нуждающихся в проведении заместительной почечной терапии. Среди оставшихся больных ИЗСД и ИНЗСД (без явной протеинурии) в настоящее время, соответственно около 1900 и 10 000 находятся в микроальбуминурической стадии ДН.

Согласно данным, полученным нами в результате прижизненного морфологического исследования, недиабетические нефропатии могут определяться у 28,3% больных СД с протеинурией [6]. Близкие цифры приведены и другими авторами [34,74,85]. Эта доля больных, существенно не влияя на общую эпидемиологическую обстановку, тем не менее заставляет проявлять определенную настороженность и рекомендовать обязательное проведение дифференциальной диагностики случаев сочетания СД и протеинурии совместно с нефрологом.

Исследования распространенности ДН в Санкт-Петербурге, Москве и мета-анализ аналогичных работ показывают, что в России эта проблема является не менее острой, чем в развитых странах Америки, Азии и Европы [72]. Распространенность МАУ и протеинурической стадии ДН достаточно высока и при ИЗСД оказалась сравнимой с распространенностью этих стадий ДН в других регионах мира, составив, соответственно, 22 и 16,5%. Согласно полученным в этом исследовании данным, кумулятивная частота развития АГ увеличивается параллельно с увеличением кумулятивной частоты ДН, к 40-му году течения ИЗСД почти на 10% опережая последнюю. Как известно, АГ при ИЗСД почти всегда связана с развитием нефропатии [15,24]. Следовательно, различие в распространенности АГ и ДН при ИЗСД приблизительно отражает определенную долю недиагностированных случаев ДН, а именно – больных с МАУ. Распространенность протеинурии и МАУ у больных ИНЗСД в Санкт-Петербурге значительно ниже по сравнению со другими странами, что, очевидно, связано с более низкой продолжительностью жизни населения.

Проведенные расчеты показывают, что суммарное количество больных с клинической и доклинической стадией ДН в Санкт-Петербурге составляет около 16000-18000 человек. Из них 6 – 7 тысяч больных находятся в стадии протеинурии, являя тот контингент, из которого непосредственно будет формироваться пул пациентов с ПН, требующих проведения ЗПТ. Среди них около 2000 больных с ИЗСД и 5000 – 6000 – с ИНЗСД. По нашим данным, средние сроки развития начальной ПН – 5 – 7 лет, а около 50% больных в течение 10 лет достигают терминальной почечной недостаточности [33]. Доля больных с СД 2-го типа, у которых развивается терминальная ПН, значительно меньше, поскольку основной причиной их гибели является сердечно-сосудистая патология, тесно ассоциированная с ДН. В среднем только у 5 – 6% больных ИНЗСД непосредственной причиной смерти является уремия [52,70]. Если условно принять 2001 г. за нулевую точку отсчета времени, то через 10 лет 1000 больных ИЗСД и 250 – 300 больным ИНЗСД в Санкт-Петербурге понадобится диализ или трансплантация почки. Вместе с тем, общее количество больных, лечатся гемодиализом (основным методом ЗПТ в регионе), в настоящее время составляет 1044. Доля больных СД среди них составляет только 1,5%, что связано с недостаточным развитием ЗПТ в России и необходимостью

проведения искусственного отбора больных с хронической ПН [5]. В то же время в европейских странах количество больных СД на диализе составляет от 14 до 28% [42]. Эти данные делают необходимым проведение широкомасштабных мероприятий по предотвращению развития ДН и замедлению ее прогрессирования, наряду с расширением возможностей службы диализа.

Значительная часть пациентов с СД находится в микроальбуминурической стадии ДН, которая, не представляя непосредственной угрозы функциональному состоянию почек, тем не менее, является независимым фактором, значительно увеличивающим риск общей смертности диабетиков [82,21,80]. Кроме того, лечение, начатое в данной стадии ДН, является наиболее эффективным в отношении стабилизации процесса и замедления его прогрессирования до хронической ПН [63], вследствие значительно менее выраженных, чем при развитии протеинурии, изменений почечной ткани [17,57]. Ожидаемый экономический эффект раннего начала лечения в этой группе больных будет значительно выше, чем у больных с более выраженными стадиями ДН. Следовательно, данная категория диабетиков требует своевременной диагностики и не меньшего внимания, чем больные СД в стадии протеинурии или хронической ПН.

Другой аспект ведения больных с диабетической нефропатией связан с распространенностью сердечно-сосудистых осложнений, увеличивающейся по мере прогрессирования почечных осложнений СД. Так, по нашим данным, доля больных ИЗСД с ИБС увеличивается от 4% в стадии МАУ до 24% у больных с хронической ПН, частота сердечной недостаточности (СН) возрастает с 2,3 до 41%, макроангиопатии нижних конечностей (МАНК) – с 2,9 до 21%. В исследованной нами группе больных с ИНЗСД отмечена такая же закономерность. При прогрессировании ДН от появления МАУ до хронической ПН частота ИБС выросла с 66 до 83%, СН – с 44 до 83%, а МАНК – с 9 до 50%. В свете этих данных, подтверждающих наблюдения других авторов [27], следует признать целесообразность совместного ведения этих больных диабетологами, нефрологами и кардиологами. Это может повысить их общую выживаемость, а также улучшить прогноз у диабетиков на ЗПТ.

Выражаю благодарность АОЗТ “Меделен” за поддержку в выполнении данной работы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В. и др. Государственный регистр сахарного диабета. Распространенность инсулинзависимого диабета и его осложнений // Клин. эндокринология. - 1997. - Т.43. - С. 10-13.
2. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В. и др. Эпидемиология инсулиннезависимого сахарного диабета // Клин. эндокринология. - 1998. - Т.44. - С. 45-49.
3. Добронравов В.А., Карпова И.А., Ковалева И.Г. и соавт. Частота развития микроальбуминурии у больных сахарным диабетом II типа // Нефрология. - 1999. - Т. 3. - С. 41-42.
4. Добронравов В.А., Карпова И.А. Частота протеинурии и артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 1 типа в Санкт-Петербурге // Нефрология. - 1998. - Т.2, №2. - С.78-80.
5. Рябов С.И. Состояние нефрологической службы в Северо-Западном регионе России // Нефрология. - 1999. - Т.3. - С.7-10.
6. Рябов С.И., Клемина И.К., Ракитянская И.А., Добронравов В.А. Протеинурия при сахарном диабете: все ли случаи обусловлены диабетическим гломерулосклерозом? // Нефрология. - 2001. - Т.4, N 1 - С. 81-82.
7. Сунцов Ю.И. Государственный регистр сахарного диабета и скрининговые исследования: Сахарный диабет: принципы медико-социальной защиты больных / Ред. И.И. Дедов. - М., 1997. - С. 126-129.
8. Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Кудрякова С.В. Государственный регистр сахарного диабета: эпидемиологическая характеристика инсулиннезависимого сахарного диабета // Сахарный диабет. - 1998. - N 1. - С.41-44.
9. Andersen A.R., Christiansen J.S., Andersen J.K. et al. Diabetic nephropathy in Type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study // Diabetologia. - 1983. - Vol.25, N 6. - P.496-501.
10. Bollard D.J., Humphrey L.L., Melton L.J. 3d et al. Epidemiology of persistent proteinuria in type II diabetes mellitus. Population-based study in Rochester, Minnesota // Diabetes. - 1988. - Vol.37, N 4. - P.405-412.
11. Borch-Johnsen K., Deckert T. Complications of diabetes: the changing scene // International Textbook of Diabetes Mellitus / Ed. K.G.M.M. Alberti, P.Zimmer, R.A.DeFronzo. - John Wiley & Sons Ltd., 1997. - Vol.2. - P.1283-1291.
12. Borch-Johnsen K., Kreiner S., Deckert T. Diabetic nephropathy-susceptible to care? A cohort-study of 641 patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes // Diabetes Res. - 1986. - Vol.3, N8. - P.397-400.
13. Brocco E., Fioretto P., Mauer M. et al. Renal structure and function in non-insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria // Kidney Int. - 1997. - Vol. 52, Suppl.63. - P.S40-S44.
14. Bruno G., Cavallo-Perin P., Barger G. et al. Prevalence and risk factors for micro- and macroalbuminuria in an Italian population-based cohort of NIDDM subjects // Diabetes Care. - 1996. - Vol.19, N1. - P.43-47.
15. Chavers B.M., Bilous R.W., Ellis E.N. et al. Glomerular lesions and urinary albumin excretion in type I diabetes without overt proteinuria // New Engl. J. Med. - 1989. - Vol. 13, (320), N15. - P. 966-970.
16. Danielsen R., Jonasson F., Helgason T. Prevalence of retinopathy and proteinuria in type 1 diabetes in Iceland // Acta Med. Scand. - 1982. - Vol.212, N 5. - P.277-280.
17. Dedov I.I., Mukhin N.A., Shestakova M. V. Renal functional reserve in diabetic patients without clinical nephropathy: comparisons with renal morphology // Diab. Med. - 1991. - Vol.8. - P.S43-S47.
18. Deferrari G., Repetto M., Calvi C. et al. Diabetic nephropathy: from micro- to macroalbuminuria // Nephrol. Dial. Transplant. - 1998. - Vol.13, Suppl.8. - P.11-15.
19. Delcourt C., Vauzelle-Kervroedan F., Cathelineau G., Papoz L. Low prevalence of long-term complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus in France: a multicenter study. CODIAB INSERM ZENCA Pharma Study Group // J. Diabetes Complications. - 1998. - Vol.12, N 2. - P.88-95.
20. Descamps O., Buyschaert M., Ketelslegers J.M. et al. Etude de la microalbuminurie dans une population de 653 patients diabetiques de type 1 et 2 // Diabete Metab. - 1991. - Vol.17, N5. - P.469-475.
21. Dinneen S.F., Gerstein H.C. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature // Arch. Intern. Med. - 1997. - Vol.14, Suppl.157, N 13. - P.1413-1418.
22. Dobronravov V. Cumulative rate of overt proteinuria and arterial hypertension in patients with diabetes mellitus in Saint-Petersburg // Nephrol. Dial. Transplant. - 1998. - Vol.13, N6. - A107 (abstract).
23. Esmatjes E., Castell C., Gonzalez T. et al. Epidemiology of renal involvement in type II diabetes (NIDDM) in Catalonia. The Catalan Diabetic Nephropathy Study Group // Diabetes. Res. Clin. Pract. - 1996. - Vol.32, N 3. - P.157-163.
24. Ferriss J.B. The causes of raised blood pressure in insulin-dependent and noninsulin-dependent diabetes // J. Hum. Hypertens. - 1991. - Vol.5, N 4. - P. 245-254.
25. Fiad T.M., Freaney R., Murray B., McKenna M.J. The prevalence of microalbuminuria and associated risk factors in a population with insulin-dependent diabetes mellitus // Ir. J. Med. Sci. - 1993. - Vol.162, N 8. - P.318-320.
26. Gall M.A., Hougaard P., Borch-Johnsen K., Parving H.H. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study // Br. Med. J. - 1997. - Vol.314, N 7083. - P.783-788.
27. Gall M.A., Rossing P., Skott P. et al. Prevalence of micro- and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (non-insulindependent) diabetic patients // Diabetologia. - 1991. - Vol.34. - P.655-661.
28. Gambaro V., Mecca G., Remuzzi G., Bertani T. Heterogeneous nature of renal lesions in type II diabetes // J. Am. Soc. Nephrol. - 1993. - Vol.3. - P.1458-1466.
29. Garancini P., Gallus G., Calori G. et al. Microalbuminuria and its associated risk factors in a representative sample of Italian type II diabetics // HNO. - 1988. - Vol.2, N 1. - P.12-15.
30. Geiss L.S., Herman W.H., Goldschmid M.G. et al. Surveillance for diabetes mellitus - United States, 1980-1989 // MMWR. - 1993. - Vol.42. - P.1-20.
31. Gill G.V. How common is diabetic nephropathy? // Diabetes Res. - 1989. - Vol.10, N 4. - P.197-198.
32. Hamman R.F. Epidemiology of microvascular complications // International Textbook of Diabetes Mellitus / Ed. by K.G.M.M. Alberti, P.Zimmer, R.A.DeFronzo. - John Wiley & Sons Ltd. - 1997. - Vol.2. - P.1293-1313.
33. Hasslacher C., Ritz E., Wahl P., Michael C. Similar risk of nephropathy in patients with type I and type II diabetes mellitus // Nephrol. Dial. Transplant. - 1989. - Vol.4. - P.859-863.
34. Hironaka K., Makino H., Ikeda S. et al. Nondiabetic renal disease complicating diabetic nephropathy // J. Diabet. Complications. - 1991. - Vol.5. - P.148-149.
35. Jungmann E., Carlberg C., Schallmayer M., Schumm-Draeger P.M. Urinary albumin excretion by patients with type 2 diabetes mellitus. Effect of blood pressure and metabolic regulation // Med. Klin. - 1995. - Vol. 15, N 90(7). - P.383-389.
36. Khan I., Gatto G.R.D., Edward N. et al. Influence of coexisting disease on survival on renal replacement therapy // Lancet. - 1993. - Vol.341. - P.415-418.
37. Klein R., Klein B.E., Moss S.E. Prevalence of gross microalbuminuria in older-onset diabetes // Diabetes Care. - 1993. - Vol.16. - P.1325-1330.
38. Kocova M., Trucco M., Konstantinova M. et al. A cold spot of IDDM incidence in Europe: Macedonia // Diabetes Care. - 1993. - Vol.16. - P.1236-1240.
39. Kofoed-Enevoldsen A., Borch-Johnsen K., Kreiner S. et al. Declining incidence of persistent proteinuria in type I (insulin-dependent) diabetic patients in Denmark // Diabetes. - 1987. - Vol.36, N 2. - P.205-209.
40. Lee K.U., Park J.Y., Kim S.W. et al. Prevalence and associated features of albuminuria in Koreans with NIDDM // Diabetes Care. - 1995. - Vol.18, N 6. - P.793-799.
41. Lemmers M.J., Barry J.M. Major role of arterial disease in morbidity and mortality after kidney transplantation in diabetic recipients // Diabetes Care. - 1991. - Vol. 329. - P.295-301.
42. Lippert G., Ritz E., Schwarzbeck A., Schneider P. The rising tide of end-stage renal failure from diabetic nephropathy type II - an epidemiological analysis // Nephrol. Dial. Transplant. - 1995. - Vol.10. - P.462-467.
43. Lowrie E.G., Lew N.L. Death risk in haemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation

- of death rate between facilities// *Amer.J.Kidney Dis.* - 1990. - Vol.115. - P.458-482.
44. Mangili R., Deferrari G., Di Mario U. et al. Arterial hypertension and microalbuminuria in IDDM: the Italian microalbuminuria study// *Diabetologia.* - 1994. - Vol.37, N 10. - P.1015-1024.
45. Mallick N.P., de Caestecker M.P. The changing population on renal replacement therapy: its clinical and economic impact in Europe// *Nephrol. Dial. Transplant.* - 1996. - Vol.11, Suppl.2. - P.2-5.
46. Mathiesen E.R., Ronn A., Storm B. et al. The natural course of microalbuminuria in insulin dependent diabetes: a 10 year prospective study// *Diabetic Med.* - 1995. - Vol.12. - P.482-487.
47. McNally P.G., Burden A.C., Swift P.G. et al. The prevalence and risk factors associated with the onset of diabetic nephropathy in juvenile-onset (insulin-dependent) diabetics diagnosed under the age of 17 years in Leicestershire 1930-1985// *Quart. J. Med.* - 1990. - Vol.76, N 280. - P.831-844.
48. Microalbuminuria Collaborative Study Group. Microalbuminuria in type I diabetic patients. Prevalence and clinical characteristics// *Diabetes Care.* - 1992. - Vol.15, N 4. - P.495-501.
49. Microalbuminuria Collaborative Study Group. Intensive therapy and progressive to clinical albuminuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria// *BMJ.* - 1995. - Vol.311. - P.973-977.
50. Muggeo G., Verlato G., Bonora E. et al. The Verona diabetes study: a population-based survey on known diabetes mellitus prevalence and 5-year all cause mortality// *Diabetologia.* - 1995. - Vol.38. - P.318-325.
51. Muntioni S., Songini M. Sardinian Collaborative Group of IDDM. High incidence rate of IDDM in Sardinia// *Diabetes Care.* - 1995. - Vol.18. - P.1600-1601.
52. Nabarro J.D.N. Diabetes in the United Kingdom: A personal series// *Diabetic Med.* - 1991. - Vol.8, N 1. - P. 59-68.
53. Niaz S., Feldt-Rasmussen B., Deckert T. Microalbuminuria in insulin-dependent diabetes: prevalence and practical consequences// *HNO.* - 1987. - Vol.1, N 3. - P.76-80.
54. Niskanen L.K., Penttilä I., Parviainen M., Uusitupa M.I. Evolution, risk factors, and prognostic implications of albuminuria in NIDDM// *Diabetes Care.* - 1996. - Vol.19, N 5. - P.486-493.
55. Norymberg C., Shenkman L. Prevalence of overt diabetic nephropathy in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus// *Isr. J. Med. Sci.* - 1991. - Vol.7, N 3. - P.124-130.
56. Nosadini R., Brocco E. Relationships among microalbuminuria, insulin resistance and renal-cardiac complications in insulin dependent and non insulin dependent diabetes// *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* - 1997. - Vol.105, Suppl 2. - P.1-7.
57. Osterby R. Lessons from kidney biopsies// *Diab. Metab. Rev.* - 1996. - Vol. 12. - P. 151-174.
58. Parving H.H., Gall M.A., Skott P. et al. Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin diabetic patients// *Kidney Int.* - 1992. - Vol.41. - P.758-762.
59. Parving H.H., Hommel E., Mathiesen E. et al. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes// *Brit. Med. J. (Clin. Res. Ed.).* - 1988. - Vol.16; Suppl.296, N 6616. - P.156-160.
60. Peterson J., Adler S., Burkart J. et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease// *Ann. Intern. Med.* - 1995. - Vol. 123. - P. 754-762.
61. Piehlmeier W., Renner R., Schramm W. et al. Screening of diabetic patients for microalbuminuria in primary care. The PROSIT-Project. Proteinuria Screening and Intervention// *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* - 1999. - Vol.107, N 4. - P.244-251.
62. Raine A.E.G. The rising tide of diabetic nephropathy - the warning before the flood?// *Nephrol. Dial. Transplant.* - 1995. - Vol.10. - P.460-461.
63. Ravid M., Lung R., Rachmani R., Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus// *Arch. Intern. Med.* - 1996. - Vol.156. - P.286-289.
64. Rossing P., Rossing K., Jacobsen P., Parving H.H. Diabetic nephropathy. Unchanged occurrence in patients with insulin-dependent diabetes mellitus// *Ugeskr Laeger.* - 1996. - Vol.158, N 42. - P.5940-5943.
65. Rychlik I., Miltenberger-Miltenyi G., Ritz E. The drama of continuous increase in end-stage renal failure in patients with type II diabetes mellitus// *Nephrol. Dial. Transplant.* - 1998. - Vol.13, Suppl.8. - P.6-10.
66. Rutkowski B. Changing pattern of end-stage renal disease in central and eastern Europe// *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2000. - Vol.15. - P.156-160.
67. Saffioti S., Cheli V., Pontremoli R. et al. Prevalence of microalbuminuria in non insulin-dependent diabetes mellitus in Genoa, Italy// *Kidney Int.* - 1993. - Vol. 43. - P.762A.
68. Savage S., Nagel N.J., Estacio R.O. et al. Clinical factors associated with urinary albumin excretion in type 2 diabetes// *Am. J. Kidney Dis.* - 1995. - Vol. 25. - P.836-844.
69. Schmechel H., Heinrich U. Retinopathy and nephropathy in 772 insulin-treated diabetic patients in relation to the type of diabetes// *Diabet. Metab.* - 1993. - Vol.19, N 1, Pt 2. - P.138-142.
70. Schmitz A. The kidney in non-insulin-dependent diabetes// *Acta Diabetol.* - 1992. - Vol.29. - P.47-69.
71. Schnack C., Scheithauer W., Gisinger C. et al. Prevalence of microalbuminuria in maturity onset primarily non-insulin-requiring diabetes mellitus: effect of disease duration, glycemic control, and mean systemic blood pressure// *HNO.* - 1987. - Vol.1, N 4. - P.132-136.
72. Schena F.P. Epidemiology of end-stage renal disease: International comparisons of renal replacement therapy// *Kidney Int.* - 2000. - Vol.57, Suppl.74. - P.S39-S45.
73. Suraniti S., Daligaud L., Chameau A.M. et al. Effect of pre-existing hypertension on the prevalence and incidence of microalbuminuria in non insulin-dependent diabetic patients// *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* - 1991. - Vol.84, N 8. - P.1097-1100.
74. Taft J.L., Billson V.R., Nankervis A. et al. A clinical-histological study of individuals with diabetes mellitus and proteinuria// *Diabet. Med.* - 1990. - Vol.7. - P.215-221.
75. Thai Multicenter Research Group on Diabetes Mellitus. Vascular complications in non-insulin dependent diabetics in Thailand// *Diabetes Res. Clin. Pract.* - 1994. - Vol.25, N 1. - P.61-69.
76. Trevisan R., Vedovato M., Tiengo A. The epidemiology of diabetes mellitus// *Nephrol. Dial. Transplant.* - 1998. - Vol.13, Suppl.8. - P.2-5.
77. Tuomilehto J., Podar T., Brigis G. et al. Comparison of the incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in childhood among five baltic populations// *Int. J. Epidemiol.* - 1992. - Vol.21. - P.518-527.
78. US Renal Data System. USRDS Registry Annual Data Report. Incidence and causes of treated renal disease// *Am.J.Kidney Dis.* - 1994. - Vol.24, Suppl.2. - P. S48-S56.
79. Valderrabano F., Jones E., Mallick N. Report on management of renal failure in Europe XXIV, 1993// *Nephrol. Dial. Transplant.* - 1995. - Vol.10, Suppl.5. - P.1-25.
80. Valmadrid C.T., Klein R., Moss S.E., Klein B.E. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus// *Arch. Intern. Med.* - 2000. - Vol.24, N 160(8). - P.1093-1100.
81. Verhoeven S., van Ballegooie E., Casparie A.F. Impact of late complications in type 2 diabetes in a Dutch population// *Diabet. Med.* - 1991. - Vol.8, N 5. - P.435-438.
82. Viberti G-C. Pathophysiology of diabetic nephropathy// *Medicographia.* - 1997. - Vol.19. - P.116-121.
83. Vijay V., Snehalatha C., Ramachandran A., Viswanathan M.J. Prevalence of proteinuria in non-insulin dependent diabetes// *Assoc. Physicians. India.* - 1994. - Vol.42, N 10. - P.792-794.
84. Warram J.H., Gearin G., Laffel L., Krolewski A.S. Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio// *J. Am. Soc. Nephrol.* - 1996. - Vol.7, N 6. - P.930-937.
85. Wirta O., Helin H., Mustonen J. et al. Renal findings and glomerular pathology in diabetic subjects// *Nephron* - 2000. - Vol.84. - P. 236-242.
86. Wirta O.R., Pasternack A.I., Oksa H.H. et al. Occurrence of late specific complications in type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus// *J. Diabetes. Complications.* - 1995. - Vol.9, N 3. - P.177-185.
87. Yki-Jarvinen H. Pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus// *Lancet.* - 1994. - Vol.343. - P.91-95.

Поступила в редакцию 11.10.2001 г.