

Jahrgang 23

Nummer 2/2001

Diabetische Nephropathie (UP. Masche) 5

Die diabetische Nephropathie ist die häufigste Ursache einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz. Die beiden wichtigsten Behandlungsmassnahmen sind eine gute Blutdruck- und Blutzuckereinstellung; der Blutdruck sollte so tief wie möglich sein. Damit kann am meisten erreicht werden, solange sich die Nephropathie noch im Frühstadium befindet. ACE-Hemmer sind die Mittel der Wahl, wenn eine medikamentöse Therapie nötig ist.

Übersicht

Diabetische Nephropathie

UP. Masche

Manuskript durchgesehen von W. Brunner, P. Diem, D. Kiss und G. Spinas

Eine diabetische Nephropathie entwickelt sich bei 20 bis 30% der Personen, die an Diabetes mellitus leiden, und ist bei uns mit rund einem Drittel die häufigste Ursache einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz. Das Risiko einer Nephropathie wird heute beim Typ-2-Diabetes als gleich hoch betrachtet wie beim Typ-1-Diabetes. In den meisten Fällen ist die diabetische Nephropathie von anderen Folgekrankheiten wie Retinopathie, Neuropathie oder Makroangiopathie begleitet. Beim Vorliegen einer Nephropathie mit Proteinurie wird die Zehnjahresüberlebensrate auf 25 bis 50% geschätzt, wobei auch nicht-renale Todesursachen wie koronare Herzkrankheit oder Schlaganfälle zur hohen Mortalität beitragen.

Als wichtigste Risikofaktoren, welche die Entstehung und den Verlauf einer diabetischen Nephropathie beeinflussen, gelten neben der genetischen Prädisposition die arterielle Hypertonie sowie die Hyperglykämie.¹⁻³

Pathophysiologie und Morphologie

Die Nephropathie ist wahrscheinlich eine Folge der chronischen Hyperglykämie, die Eiweisse schädigt und damit Entzündungs- sowie Wachstumsfaktoren stimuliert. Die Erstbeschreiber Kimmelstiel und Wilson haben den typischen histologischen Veränderungen, die sich bei der diabetischen Nephropathie finden, ihren Namen gegeben. Es entwickelt sich eine *Glomerulopathie*, die sich in einer Verdickung der Basalmembran und im Mesangium in einer Vermehrung der Matrix äussert. Im weiteren Verlauf kommt es zur Sklerosierung und Okklusion der Glomeruli. Auch das Tubulointerstitium prolifere-

riert, und im Rahmen der diabetischen Angiopathie werden nicht nur die Glomeruli, sondern auch die afferenten und efferenten Arteriolen geschädigt. Die diabetische Nephropathie führt nicht zu einer Schrumpfung der Nieren; wenn man verkleinerte Nieren findet, besteht immer der Verdacht auf ein zusätzliches Problem (z.B. Nierenarterienstenose).

Die diabetische Nephropathie verläuft über verschiedene Stadien: Im ersten Stadium besteht eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate (Hyperfiltration). Im zweiten Stadium findet man erste histologische Veränderungen. Das dritte Stadium ist durch die *Mikroalbuminurie* gekennzeichnet, die als Albuminausscheidung zwischen 30 bis 300 mg/Tag (20 bis 200 µg/min) definiert und potentiell noch reversibel ist. Diese Phase ist oft mit einem Blutdruckanstieg verbunden. Das vierte Stadium stellt die eigentliche Nephropathie dar, bei der eine Albuminausscheidung von mehr als 300 mg/Tag besteht (Makroalbuminurie, Proteinurie). Später setzt eine zunehmende Nierenfunktionsverschlechterung ein, die Kreatinin-clearance nimmt um etwa 10 ml/min pro Jahr ab. Damit ergibt sich die typische Konstellation von *Proteinurie*, *Niereninsuffizienz*, *Hypertonie* und *sonografisch normal grossen Nieren*. Das fünfte Stadium ist das Endstadium, die dialysepflichtige Niereninsuffizienz.

So wie hier beschrieben, kommt die diabetische Nephropathie vor allem beim Typ-1-Diabetes vor. Beim Typ-2-Diabetes ist das Bild oft heterogener, indem die diabetischen Veränderungen mit anderen, zum Beispiel ischämisch bedingten Nierenschäden kombiniert sind.¹⁻³

Diagnose

Wichtigstes Kriterium für die Diagnose einer diabetischen Nephropathie ist die *erhöhte Eiweissausscheidung*. Die Mikroalbuminurie gilt als bester Marker, um die Nephropathie im Frühstadium zu erkennen. Gibt man die Eiweissausscheidung als *Exkretionsrate* an, bezeichnet der Bereich von 30 bis 300 mg/Tag (20 bis 200 µg/min) eine Mikroalbuminurie; was darüber liegt, ist eine Makroalbuminurie oder Proteinurie. Die genaue Quantifizierung der Mikroalbuminurie setzt eine Urinsammlung über einen bestimmten Zeitraum voraus. Heute bestimmt man primär nur die *Albuminkonzentration* in einer *einzelnen Urinportion*, am besten in einem

Morgenerin; es handelt sich um eine genaue und zuverlässige Methode, die einfach durchzuführen ist. Dabei wird die Mikroalbuminurie als Albumin-Kreatinin-Quotient zwischen 2,5 bis 25 mg/mmol definiert.⁴ Bei Diabeteskranken ohne bekannte Nephropathie soll man mindestens einmal pro Jahr nach einer Mikroalbuminurie suchen. (Ob es sich vom Kostenstandpunkt aus um ein effektives Screening handelt, wird verschieden beurteilt.)⁵ Weil die Albuminausscheidung von Tag zu Tag schwanken kann, müssen mindestens zwei von drei Bestimmungen, im Abstand von ein paar Monaten durchgeführt, positiv sein, damit die Diagnose einer Mikroalbuminurie feststeht. Faktoren, die eine korrekte Testinterpretation verhindern, sind ein Harnwegsinfekt, Fieber, schlechte Blutzucker- oder Blutdruckeinstellung, Linksherzinsuffizienz und eine vorangegangene starke körperliche Anstrengung. Im Allgemeinen ist die diabetische Nephropathie eine klinische Diagnose, die keine Nierenbiopsie erfordert. Wichtige Schlüssel zur Diagnose sind fehlende Hinweise für eine andere Erkrankung des Harntraktes und eine diabetische Retinopathie oder Neuropathie, welche die Nephropathie häufig begleiten.

Behandlung

In den Studien zur diabetischen Nephropathie wurde mehrheitlich untersucht, wie sich im Stadium der Mikroalbuminurie, das heisst in einer Frühphase, die Albuminausscheidung beeinflussen lässt. Die Albuminurie ist indessen nur ein sogenannter Surrogatmarker, von dem man nicht definitiv weiss, inwiefern er mit der Prognose korreliert. Genauere Parameter als die Albuminurie wären die Nierenfunktion oder dann Endpunkte wie die Inzidenz von dialysepflichtiger Niereninsuffizienz oder die Mortalität. Es gibt aber bisher noch kaum Studien, in denen diese Parameter untersucht wurden.^{2,6}

Nicht alle Fragestellungen sind sowohl bei Typ-1- wie bei Typ-2-Diabetes geprüft worden. Bislang widerspricht jedoch nichts dem Konzept, dass beide Diabetestypen in Bezug auf die Nephropathie im Wesentlichen als gleich betrachtet werden können.

Blutzuckerkontrolle

Unbestritten gehört eine gute Blutzuckereinstellung zur Behandlung eines Diabetes. Vor allem die Retinopathie tritt umso seltener auf, je besser die Blutzuckerwerte eingestellt sind. Bei anderen Folgekrankheiten hingegen, dazu gehört auch die Nephropathie, ist der Nutzen möglicherweise geringer, als man sich erhofft. Das ist die Quintessenz mehrerer Arbeiten aus den 90er Jahren, in denen der Einfluss der Blutzuckereinstellung auf die Häufigkeit der Nephropathie und anderen Spätkomplikationen untersucht wurde: Im «Diabetes Control and Complications Trial» (DCCT) wurden 1441 Personen mit Typ-1-Diabetes zwei Gruppen zugeordnet: die eine erhielt eine intensivierete Insulintherapie mit mindestens drei Injektionen pro Tag (mit dem Ziel möglichst normaler Blutzuckerwerte), die andere eine konventionelle Insulintherapie mit ein oder zwei Injektionen pro Tag. Die mediane Beobachtungszeit betrug sechseinhalb Jahre. Mit der intensivierten Insulintherapie lag der durchschnittliche HbA_{1c}-Wert bei 7,2%, mit der konventionellen Therapie bei 9,1%; die intensivierete Behandlung senkte das Risiko einer Mikroalbuminurie um 39%, das Risiko einer Proteinurie um 54%.^{7,8}

Eine Metaanalyse sieben kleinerer Studien ergab ebenfalls, dass sich bei Typ-1-Diabetes eine intensivierete Insulintherapie bzw. bessere Blutzuckerkontrolle hinsichtlich der Mikroalbuminurie günstig auswirkt.⁹ Es scheint, dass dank einer guten Blutzuckereinstellung vor allem *das Auftreten einer Mikroalbuminurie verhütet oder hinausgezögert werden* kann. Ob sich jedoch bei bereits vorhandener Mikroalbuminurie allein durch die Blutzuckerkontrolle der Übergang in eine Proteinurie verlangsamen lässt, muss aufgrund der vorliegenden Daten bezweifelt werden.^{8,10} Möglicherweise waren allerdings die bisher untersuchten Kollektive zu klein, als dass sich ein Effekt hätte nachweisen lassen.

Im Falle des Typ-2-Diabetes stehen die Daten der «United Kingdom Prospective Diabetes Study» (UKPDS) zur Verfügung, die 3867 Personen umfasste. Diese wurden entweder «intensiv» (mit Insulin, Sulfonylharnstoffen oder Metformin) oder «konventionell» (primär mit Diät, sekundär nach Bedarf mit Antidiabetika) behandelt. Während der medianen Beobachtungszeit von zehn Jahren erreichte man in der intensiv behandelten Gruppe einen HbA_{1c}-Wert von 7,0%, in der konventionell behandelten Gruppe von 7,9% – ein relativ kleiner Unterschied. Die verbesserte Blutzuckereinstellung führte zu einer geringeren Progression der Mikroalbuminurie und zu weniger renalen Komplikationen. Diese Unterschiede waren jedoch grösstenteils nicht signifikant.¹¹

Antihypertensive Therapie

Die Blutdruckerhöhung gehört fast obligatorisch zur diabetischen Nephropathie. *Der Blutdruck gilt als wichtigster beeinflussbarer Faktor*, der den Verlauf der diabetischen Nephropathie bestimmt.¹⁰ Im Rahmen der UKPDS-Studie zeigte man bei Personen, die neben dem Diabetes auch eine arterielle Hypertonie aufwiesen, dass die Höhe des Blutdrucks die Komplikationsrate beeinflusst. Man verglich eine Gruppe, in denen der Blutdruck medikamentös gesenkt wurde, mit einer anderen, in der keine Antihypertensiva verschrieben wurden. In der ersten Gruppe (Blutdruck von 144/82 mm Hg) fanden sich weniger Personen, bei denen sich eine Mikroalbuminurie oder Proteinurie entwickelt hatte, als in der zweiten (Blutdruck von 154/87 mm Hg); die Unterschiede waren indessen nicht signifikant. Der Hauptvorteil der stärkeren Blutdrucksenkung lag darin, dass signifikant weniger diabetesbedingte Todesfälle und signifikant weniger Fälle von Schlaganfällen und Retinopathien auftraten.¹² Weil beim Diabetes eine gute Blutdruckeinstellung die Rate an Folgekrankheiten vermindern kann, gelten strengere Richtlinien als bei anderen Personen: als obere Blutdrucklimite werden nicht die üblichen 140/90, sondern 130/85 mm Hg angegeben; bei einer Nephropathie liegt die Grenze sogar bei 125/75 mm Hg.³

Es gibt zahlreiche Studien, in denen Antihypertensiva bei diabetischer Nephropathie geprüft worden sind. Für die nieren-schützende Wirkung von Antihypertensiva kommen verschiedene Mechanismen in Frage. So wirkt sich die Blutdrucksenkung per se günstig aus. ACE-Hemmer (und wahrscheinlich auch die Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten) scheinen noch spezifische nephroprotektive Eigenschaften zu besitzen: einerseits senken sie über eine Dilatation der efferenten Arteriole den glomerulär-kapillären Druck, andererseits wird über die verminderte Angiotensin-II-Bildung möglicherweise direkt

die Eiweissausscheidung beeinflusst.⁶

ACE-Hemmer

Fast alle klinischen Untersuchungen bei diabetischer Nephropathie haben einen Studienarm enthalten, in dem ein ACE-Hemmer verabreicht wurde. ACE-Hemmer wurden in frühen und fortgeschrittenen Nephropathiestadien sowie bei Personen mit und ohne arterielle Hypertonie getestet. Der Nutzen einer *Primärprävention* – die Verabreichung eines ACE-Hemmers bei Personen *ohne* erhöhte Albuminausscheidung (Normoalbuminurie) und *ohne* Hypertonie – wurde bei 490 Personen mit Typ-1-Diabetes untersucht. Dabei beobachtete man mit einer zweijährigen Lisinopril-Therapie (Prinil[®], Zestril[®], 10 bis 20 mg/Tag) keinen Unterschied gegenüber Placebo.¹³ Zur Wirkung von ACE-Hemmern bei *Mikroalbuminurie* liegen zwei Metaanalysen vor. Die erste fasste zwölf Studien zusammen, in denen mindestens ein Jahr lang ein ACE-Hemmer mit Placebo oder einem anderen Antihypertensivum verglichen worden war, und zwar bei Personen mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes und einem Blutdruck unter 160/95 mm Hg. Unter ACE-Hemmern verminderte sich in elf der zwölf Studien die Albuminausscheidung, und der Blutdruck sank im Durchschnitt von 130/78 auf 127/76 mm Hg; in den Kontrollgruppen sank die Albuminausscheidung nur in zwei der zwölf Studien, und der Blutdruck nahm minim zu (von 128/78 auf 129/79 mm Hg). Beim HbA_{1c}-Wert und bei der glomerulären Filtrationsrate fand man keine signifikanten Unterschiede.¹⁴ Die zweite Metaanalyse bezieht sich nur auf Typ-1-Diabetes und beinhaltet ebenfalls zwölf Studien. Gemäss dieser Übersicht erhöhen ACE-Hemmer im Vergleich zu Placebo die Chance, dass die Mikroalbuminurie verschwindet («Odds Ratio» [OR]=3,1); gleichzeitig vermindern sie das Risiko, dass die Mikroalbuminurie in eine Proteinurie übergeht (OR=0,4). Die ACE-Hemmer hatten die Albuminausscheidungsrate nach einem Jahr um rund 70%, nach vier Jahren um 35% verbessert.¹⁵ Auch gemäss einer grossen placebo-kontrollierten Doppelblindstudie mit 3577 Personen senkt ein ACE-Hemmer – in diesem Fall Ramipril (Triatec[®], Vesdil[®], 10 mg/Tag) – das Risiko, dass sich eine Proteinurie entwickelt, um etwa ein Viertel.¹⁶ Die Gabe eines ACE-Hemmers bei einer *fortgeschrittenen diabetischen Nephropathie* wurde in folgender Studie evaluiert: 409 Personen mit Typ-1-Diabetes und einer Eiweissausscheidung von mehr als 500 mg/Tag erhielten doppelblind Captopril (Lopirin[®] u.a., 3mal 25 mg/Tag) oder Placebo. Die mediane Beobachtungszeit betrug ungefähr drei Jahre. Der Prozentsatz, bei dem sich der Kreatinin-Plasmaspiegel mindestens verdoppelte, betrug in der Captopril-Gruppe 12%, in der Placebo-Gruppe 21% (der Unterschied war nur bei denjenigen Personen signifikant, deren Kreatininpiegel zu Studienbeginn über 133 µmol/l lag); zur Dialyse oder Nierentransplantation kam es in der Captopril-Gruppe bei 10%, in der Placebo-Gruppe bei 15%.¹⁷

Andere Antihypertensiva

Es wird diskutiert, ob *Kalziumantagonisten* ebenfalls einen spezifischen antiproteinurischen Effekt besitzen; doch momentan gibt es keine sicheren Hinweise dafür, dass sie an der Niere vergleichbare Effekte hätten wie ACE-Hemmer.⁶

Vielleicht bietet die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Kalziumantagonisten Vorteile: In einer offenen Studie war mit der fixen Kombination von Trandolapril und Verapamil (Tarka[®]) die antihypertensive Wirkung gleich, die antiproteinurische Wirkung aber stärker als mit den beiden Einzelsubstanzen.¹⁸ Die Kombination Trandolapril/Verapamil wird momentan in einer grossen Studie genauer untersucht.⁶ Die möglichen Auswirkungen der Kalziumantagonisten auf die Nephropathie haben an Bedeutung verloren, seit sich bei Diabetes die ACE-Hemmer in Bezug auf koronare Herzkrankheit und Schlaganfälle zumindest den Dihydropyridin-Kalziumantagonisten als überlegen erwiesen haben.¹⁹

Auch mit *Betablockern* sind einige Studien durchgeführt worden. Unter anderem ist innerhalb der UKPDS-Studie eine Untergruppe von 758 Teilnehmenden – Personen mit Diabetes und einer Hypertonie – entweder mit Captopril (50 bis 100 mg/Tag) oder mit Atenolol (Tenormin[®] u.a., 50 bis 100 mg/Tag) behandelt worden. Nach einer Beobachtungszeit von neun Jahren fanden sich bei allen Endpunkten keine Unterschiede, insbesondere schützte der Betablocker gleich gut vor renalen Komplikationen wie der ACE-Hemmer.²⁰

Über die *Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten* werden die grossen Studien genauere Informationen liefern, die am Laufen sind und in denen ihr Einfluss auf die diabetische Nephropathie untersucht wird.²¹ Von einer dieser Studien (RENAAL = «Reduction of Endpoints in Non-insulin dependent diabetes mellitus with A_{II}-Antagonist Losartan») sind die vorläufigen Resultate am Jahreskongress 2001 der amerikanischen Hypertonie-Gesellschaft präsentiert worden: Über 1500 Personen mit Typ-2-Diabetes – alle mit einer Proteinurie und die meisten auch mit einer arteriellen Hypertonie – waren neben anderen Antihypertensiva entweder mit Losartan (Cosaar[®], 50 bis 100 mg/Tag) oder mit Placebo behandelt worden; als primärer Endpunkt war die Verdoppelung des Kreatininspiegels, das Auftreten einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz bzw. der Tod festgelegt. Nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von knapp dreieinhalb Jahren waren in der Losartan-Gruppe 43,5%, in der Placebo-Gruppe 47,1% von einem dieser Ereignisse betroffen. Die nephroprotektive Wirkung von Losartan war signifikant besser als die von Placebo, die Anzahl der Todesfälle indessen in beiden Gruppen fast identisch.

Eiweissarme Diät

Der Effekt einer eiweissarmen Diät bei diabetischer Nephropathie wurde bislang nicht in grossem Umfang untersucht. Es sind dazu zwei Metaanalysen veröffentlicht, die beide fünf Studien mit rund 100 Typ-1-Diabetikern und -Diabetikerinnen zusammenfassen. Aus ihnen lässt sich schliessen, dass eine verminderte Eiweissaufnahme (0,3 bis 0,8 g/kg/Tag) das Fortschreiten einer Mikroalbuminurie oder die Verschlechterung der glomerulären Filtrationsrate verzögern kann; die Reduktion des relativen Risikos bewegt sich zwischen einem Drittel und der Hälfte.^{22,23} Allerdings sind Diabeteskranken natürlich bereits durch andere Ernährungsvorschriften eingeschränkt, so dass zusätzliche Regeln die Compliance erschweren. Auch ist eine katabole Stoffwechsellage zu vermeiden. Als Kompromiss wird deshalb eine Eiweissmenge empfohlen, die nur leicht

reduziert ist, nämlich 0,8 bis 1 g/kg/Tag.³

Schlussfolgerungen

Eine gute Blutdruckeinstellung und – wohl nicht ganz so bedeutend – eine sorgfältige Blutzuckerkontrolle sind die Prinzipien, die es erlauben, einer diabetischen Nephropathie zu begegnen. Der *Blutdruck* sollte im Prinzip so niedrig wie möglich sein; als obere Grenze gelten 130/85 mm Hg. Beim HbA_{1c}-Wert ist als Ziel 7% festgelegt. Solange sich eine Nephropathie in einem Frühstadium befindet, kann damit der Verlauf aufgehalten oder zumindest gebremst werden. Weniger klar ist, ob im Stadium der Mikroalbuminurie das Fortschreiten zur dialysepflichtigen Niereninsuffizienz nicht nur verlangsam, sondern auch verhindert werden kann. Richtet man den Blick von der Niere auch auf andere Organe, fällt die konsequente Blutdruckeinstellung umso entscheidender ins Gewicht, als sie vor allem das Risiko von makroangiopathischen Komplikationen reduziert.

Bei Diabeteskranken mit Normoalbuminurie und normalem Blutdruck steht die *Blutzuckerkontrolle* im Vordergrund; für eine zusätzliche medikamentöse Primärprävention gibt es momentan keine Grundlage. Wenn eine Mikroalbuminurie vorhanden und die Blutzuckereinstellung zufriedenstellend ist, sollte ungeachtet des Blutdrucks die Gabe eines ACE-Hemmers – zumindest bei Personen mit Typ-1-Diabetes – in Betracht gezogen werden. Zudem ist immer eine leichte Einschränkung des Eiweisskonsums empfohlen.

ACE-Hemmer stellen – als bestuntersuchte Substanzgruppe – bei der diabetischen Nephropathie die Medikamente der ersten Wahl dar. Es lässt sich darüber spekulieren, ob ihre günstigen Wirkungen in erster Linie auf der Blutdrucksenkung beruhen oder durch spezifische intrarenale Effekte zustandekommen. Noch ist nicht definitiv geklärt, ob ACE-Hemmer bei einer Nephropathie an renalen Endpunkten etwas verbessern; doch man kann davon ausgehen, dass die ACE-Hemmer immerhin die Gesamtmorbidität und -mortalität senken. Weil bei Typ-2-Diabetes relativ häufig eine Nierenarterienstenose vorkommt, soll man vor einer ACE-Hemmer-Behandlung den Kalium- oder Kreatininspiegel kontrollieren bzw. eine Dopplersonografie in Erwägung ziehen.

Neben ACE-Hemmern haben aber auch *andere Antihypertensiva* Bedeutung, zum Beispiel wenn die Blutdruckeinstellung mit einer Kombinationstherapie optimiert werden muss. Hier werden zum Teil Kalziumantagonisten propagiert, weil sie auch spezifische Einflüsse auf die renale Hämodynamik hätten. Allerdings gibt es keine überzeugenden Daten, weshalb Kalziumantagonisten bei Diabeteskranken bevorzugt werden sollten. Als Zusatz zu einem ACE-Hemmer dürften Diuretika oder Betablocker mindestens so geeignet sein; die Vorbehalte, die bei Diabetes gegenüber diesen Substanzen bestehen, sind vermutlich nicht gerechtfertigt, besonders wenn sie in niedriger Dosierung verwendet werden.²⁴ Es gibt sogar Fachleute, die es als obligat betrachten, den ACE-Hemmer mit einem Diuretikum zu kombinieren, weil bei Diabetes eine erhebliche Neigung zu Natriumretention besteht.³

Andere Risikofaktoren sollen nicht ausser Acht gelassen werden. Hervorzuheben ist, dass bei diabetischer Nephropathie häufig eine Hyperlipidämie besteht, die das kardiovaskuläre Risiko mitbeeinflusst. Ferner gelten natürlich auch die üblichen Empfehlungen, was Rauchen, Alkoholkonsum, Ge-

wichtskontrolle und Salzkonsum anbelangt.

Literatur

- 1 Parving HH et al. In: Brenner BM, Levine SA, eds. Brenner & Rector's The Kidney. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000: 1731-60
- 2 Cooper ME. Lancet 1998; 352: 213-9
- 3 Ritz E, Orth SR. N Engl J Med 1999; 341: 1127-33
- 4 Mogensen CE et al. Lancet 1995; 346: 1080-4
- 5 Haider A et al. Can J Clin Pharmacol 2000; 7: 115-9
- 6 Salvetti A et al. Drugs 1999; 57: 665-93
- 7 Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993; 329: 977-86
- 8 Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Kidney Int 1995; 47: 1703-20
- 9 Wang PH et al. Lancet 1993; 341: 1306-9
- 10 Microalbuminuria Collaborative Study Group. BMJ 1995; 311: 973-7
- 11 UK Prospective Diabetes Study Group. Lancet 1998; 352: 837-53
- 12 UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ 1998; 317: 703-13
- 13 EUCLID Study Group. Lancet 1997; 349: 1787-92
- 14 Lovell HG. Angiotensin converting enzyme inhibitors in normotensive diabetic patients with microalbuminuria (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2001 (1); CD002183
- 15 ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Ann Intern Med 2001; 134: 370-9
- 16 Heart Outcomes Prevention (HOPE) Study Investigators. Lancet 2000; 355: 253-9
- 17 Lewis EJ et al. N Engl J Med 1993; 329: 1456-62
- 18 Bakris GL et al. Kidney Int 1998; 54: 1283-9
- 19 Häusermann M. pharma-kritik 2000; 22: 49-52
- 20 UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ 1998; 317: 713-20
- 21 Burnier M, Brunner HR. Lancet 2000; 355: 637-45
- 22 Waugh NR, Robertson AM. Protein restriction for diabetic renal disease (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2000 (2); CD002181
- 23 Pedrini MT et al. Ann Intern Med 1996; 124: 627-32
- 24 Chantrel F et al. Diabetes Metab 2000; 26 (Suppl 4): 37-44

Reviewer dieser Nummer:

Dr. W. Brunner, Nephrologie, Rätisches Kantons- und Regionalspital, CH-7000 Chur
PD Dr. P. Diem, Diabetesstation, Inselspital, CH-3010 Bern
Dr. D. Kiss, Nephrologie, Kantonsspital, CH-4410 Liestal
Prof. Dr. G. Spinas, Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsspital, CH-8091 Zürich

Diese Nummer wurde am 4. Juli 2001 redaktionell abgeschlossen.

pharma-kritik

Internet-Adresse: <http://www.infomed.org>

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St.Gallen) und Urs A. Meyer (Basel)
Redaktionsteam: Ariane de Luca, Etzel Gysling (Leitung), Urspeter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach
Abonnementspreis für den Jahrgang 23 (2001, 20 Ausgaben): Fr. 96.-
Infomed-Verlags-AG, Blumenaustrasse 7, 9500 Wil
Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877, e-mail: infomed@infomed.org
© 2001 Infomed Wil. All rights reserved.