

Prevenčia alebo spomalenie progresie diabetickej nefropatie. Skutočnosť alebo fikcia?

MUDr. Vladimír Uličiansky

Via medica, s. r. o., Košice

Diabetická nefropatia je najčastejšou príčinou terminálnej obličkovej choroby. Diagnóza diabetickej nefropatie založená na albuminúrii a odhade glomerulárnej filtrácie a následná liečba sú základnými predpokladmi na spomalenie progresie diabetickej nefropatie. V štúdiu ADVANCE autori randomizovali 11 140 pacientov s diabetes mellitus 2. typu do ramena so štandardnou alebo intenzívnou glykemickou kompenzáciou, ktorá bola definovaná ako liečba gliklazidom s predĺženým uvoľňovaním spolu s inými liekmi, ktoré boli potrebné na dosiahnutie hodnôt glykovaného hemoglobínu 6,50 % DCCT alebo menej. Stratégia s intenzívnou glykemickou kontrolou viedla k 10 % relatívnemu zníženiu kombinovaného hodnotiaceho kritéria zloženého z makrovaskulárnych a mikrovaskulárnych príhod, primárne v dôsledku 21 % relatívneho zníženia nefropatie. Intenzívna glykemická kontrola významne znižovala riziko terminálnej obličkovej choroby o 65 %, mikroalbuminúriu o 9 % a makroalbuminúriu o 30 %. Progresia albuminúrie bola významne znížená o 10 % a jej regresia významne stúpila o 15 %. Štúdia ADVANCE-ON bolo sledovanie po ukončení štúdie ADVANCE. Intenzívna glykemická kontrola bola asociovaná s dlhodobým znížením terminálnej obličkovej choroby (-46 %, $p = 0,007$), bez dôkazu akéhokoľvek zvýšeného rizika kardiovaskulárnych príhod alebo úmrtia.

Kľúčové slová: diabetes mellitus, ADVANCE, ADVANCE-ON, gliklazid, terminálna obličková choroba, mikrovaskulárne a makrovaskulárne komplikácie

Prevention or slowing the progression of diabetic nephropathy. Fact or fiction?

Diabetic nephropathy is the commonest cause of end-stage kidney disease. Diagnosis of diabetic nephropathy based on albuminuria and estimated glomerular filtration rate and subsequent treatment are preconditions for slowing the progression of diabetic nephropathy. In the ADVANCE study authors randomly assigned 11 140 patients with type 2 diabetes to undergo either standard glucose control or intensive glucose control, defined as the use of gliclazide (modified release) plus other drugs as required to achieve a glycated hemoglobin value of 6.5 % or less. A strategy of intensive glucose control yielded a 10 % relative reduction in the combined outcome of major macrovascular and microvascular events, primary as a consequence of a 21 % relative reduction in nephropathy. Intensive glucose control significantly reduced the risk of end-stage renal disease by 65 %, microalbuminuria by 9 % and macroalbuminuria by 30 %. The progression of albuminuria was significantly reduced by 10 % and its regression significantly increased by 15 %. The ADVANCE-ON was a post-trial follow-up study of ADVANCE. Intensive glucose control was associated with a long-term reduction in end-stage kidney disease (-46 %, $p = 0.007$), without evidence of any increased risk of cardiovascular events or death.

Key words: diabetes mellitus, ADVANCE, ADVANCE-ON, gliclazide MR, end-stage renal disease, microvascular and macrovascular complications

Via pract., 2016, 13(4): 144–148

Úvod

Diabetes mellitus (DM) patrí medzi každodenné problémy klinickej praxe. V súčasnosti sa kladie dôraz na kardiovaskulárne a mikrovaskulárne komplikácie DM. Venujeme dostatočnú pozornosť diabetickej nefropatii (DN)? Ktoré otázky nás zaujímajú? V slovenskej literatúre sa v otázke DN môžeme dobre orientovať na základe prác Pontucha et al. (1, 2, 3, 4).

Čo je rozhodujúce pre vznik DN?

Pre vznik DN je rozhodujúce diabetické prostredie s chronickou hyperglykémiou, ktoré spôsobuje zmeny v štruktúre a funkcii glomerulov, tubulárnych buniek, interstícia a ciev v obličkách. Podporný význam majú hemodynamické zmeny v glomeruloch a genetické faktory (1). Triádu hlavných klinických prejavov manifestného štá-

dia tvorí trvalá proteinúria, artériová hypertenzia a progredujúca porucha renálnej funkcie. DN môže viesť až k terminálnej obličkovej chorobe (5).

Aká je prevalencia DN?

Celková prevalencia diabetickej nefropatie u diabetikov 2. typu (DM2) v našich geografických podmienkach je 10 až 20 % (2). V slovenskom epidemiologickom prieskume Nefriti bolo vyšetrených 1 831 pacientov: 68 % pacientov malo normoalbuminúriu, 27 % mikroalbuminúriu a 5 % klinickú albuminúriu (4). Podľa údajov Národného centra zdravotníckych informácií bolo v roku 2014 zaradených do pravidelnej dialyzačnej liečby 4 302 pacientov, z toho poškodenie obličiek pri diabetes mellitus malo 1 422 (33,1 %) chorých (6).

Na základe výsledkov štúdie ADVANCE bol vypracovaný model predikcie kardiovaskulárne-

ho rizika u pacientov s DM2 (7) a model predikcie renálnych komplikácií u pacientov s DM2 (8). Napríklad u muža s DM2 vo veku 45 rokov, s dĺžkou trvania diabetu 4 roky, s artériovou hypertenziou, pri hodnote HbA1c 7,5 % a pri pomere albumín/kreatinín v moči 2,3 mg/mmol/l je riziko závažného kardiovaskulárneho ochorenia v priebehu 4 rokov 1,5 % a riziko rozvoja chronickej choroby obličiek v priebehu 5 rokov 53,30 %.

Ako klasifikovať diabetickú nefropatiu?

Klasifikácia pracovnej skupiny Kidney Disease – Improving Global Outcomes 2012 (KDIGO) – rozdeľuje chronické choroby obličiek (Chronic Kidney Disease – CKD) do 5 štádií podľa štádia glomerulovej filtrácie (GF) a kategórie albuminúrie (9). Prognóza chronických obličkových chorôb na základe tejto klasifikácie je v tabuľke 1.

Tabuľka 1. Prognóza chronických obličkových chorôb podľa štádia GF a kategórie albuminúrie

Štádium (grade)	Opis zmeny	GF (ml/min/1,73 m ²)	GF (ml/s/1,73 m ²)	Kategórie albuminúrie		
				A1	A2	A3
				normálna až mierne zvýšená (normoalbuminúria)	stredne zvýšená (mikroalbuminúria)	výrazne zvýšená (klinická albuminúria)
				< 30 mg/24 hodín	30 – 300 mg/24 hodín	> 300 mg/24 hodín
				albumín/kreatinín v moči	albumín/kreatinín v moči	albumín/kreatinín v moči
				< 3 mg/mmol	3 – 30 mg/mmol	> 30 mg/mmol
Prognóza chronickej obličkovej choroby						
G1	normálna alebo ↑ GF	≥ 90	≥ 1,5	nízke riziko	mierne zvýšené riziko	vysoke riziko
G2	mierne ↓ GF	60 – 89	1,0 – 1,49	nízke riziko	mierne zvýšené riziko	vysoke riziko
G3a	mierne až stredne ↓ GF	45 – 59	0,75 – 0,99	mierne zvýšené riziko	vysoke riziko	veľmi vysoke riziko
G3b	stredne až výrazne ↓ GF	30 – 44	0,50 – 0,74	vysoke riziko	veľmi vysoke riziko	veľmi vysoke riziko
G4	výrazne ↓ GF	15 – 29	0,25 – 0,49	veľmi vysoke riziko	veľmi vysoke riziko	veľmi vysoke riziko
G5	zlyhanie obličiek	< 15 alebo dialýza	< 0,25 alebo dialýza	veľmi vysoke riziko	veľmi vysoke riziko	veľmi vysoke riziko

Majú všetky ochorenia obličiek u diabetikov diabetický pôvod?

U väčšiny diabetikov s chronickou nefropatiou sa dá predpokladať jej **diabetický pôvod**, ak je prítomná:

- makroalbuminúria (klinická či manifestná proteinúria), alebo
- mikroalbuminúria spolu s diabetickou retinopatiou, respektíve mikroalbuminúria pri DM1 trvajúcom najmenej 10 rokov.

Okolnosti, pri ktorých treba u diabetikov myslieť na **nediabetickú nefropatiu**, možno zhrnúť nasledovne: chýbanie diabetической retinopatie (najmä u diabetikov 2. typu s mikroalbuminúriou), nízka GF s normoalbuminúriou a mikroalbuminúriou, rýchly pokles GF, rýchly nárast proteinúrie, rezistentná hypertenzia, pokles GF > 30 % v priebehu 2 – 3 mesiacov po začatí liečby blokátormi renín-angiotenzínového systému, príznaky inej systémovej choroby (1).

Čo patrí medzi skríningové vyšetrenie DN?

1. **Vyšetrenie albuminúrie** (minimálne raz ročne):

- pomer albumín/kreatinín (UACR) vo vzorke ranného moču (mg/mmol),
- kvantitatívne vyšetrenie v zbieranom 24-hodinovom moči (mg/24 hodín) alebo v 8-hodinovom nočnom moči (mg/8 hodín),
- reagenčné prúžky.

Mikroalbuminúria je aj markerom zvýšeného kardiovaskulárneho rizika u diabetikov aj nediabetikov.

2. **Koncentrácia kreatinínu v sére – výpočet eGFR** (ml/min/1,73 m²; ml/s/1,73 m²).

V bežnej klinickej praxi sa uprednostňuje výpočet odhadu glomerulovej filtrácie (eGFR) pomocou vzorca CKD-EPI so 4 premennými (kreatinín v sére, vek, pohlavie, rasa) (1, 13).

Tabuľka 2. Ciele HbA1c pri diabetickej nefropatii na základe personalizovanej medicíny

HbA1c		Klinický význam
DCCT (%)	IFCC (mmol/mol)	Charakteristiky pacienta
< 7	< 53	všeobecný cieľ, vedie k zníženiu výskytu mikrovaskulárnych komplikácií a z dlhodobého hľadiska aj k zníženiu makrovaskulárnych komplikácií
< 6,5	< 47,5	odporúčaný pri novozachytenom DM u mladších pacientov, ak sa dá dosiahnuť bez významných hypoglykémii a iných nežiaducich účinkov
< 8	< 64	vhodný u pacientov s opakovanými závažnými hypoglykémiami, pokročilými mikrovaskulárnymi a makrovaskulárnymi komplikáciami, ťažkými komorbiditami
< 8,5	< 69	individualizovaný cieľ, ktorý je potrebné zväžiť u „krehkých“ rizikových multimorbídnych pacientov
cave: u pacientov v štádiu 3b CKD sa neodporúča striktná glykemická kontrola, ak táto vedie k ťažkým hypoglykémiam		

U pacientov s DM sa môže vyskytovať celé spektrum obličkových ochorení. Diferenciálnu diagnostiku nefropatie u diabetika vykonáva nefrológ a pediatrický nefrológ v spolupráci s ďalšími špecialistami (1, 9).

Aké sú ciele liečby diabetickej nefropatie?

Cieľom liečby DN je zabrániť vzniku, prípadne progresii DN, ako aj vývoju sprievodných extrarenálnych komplikácií DN (kardiovaskulárnych, porúch minerálneho a kostného metabolizmu a iných) (1, 3, 9, 10, 11).

Aké sú kľúčové liečebné postupy?

- **Diéta s obmedzením bielkovín** – odporúčaná denná dávka bielkovín je 0,8 g/kg.
- **Kontrola glykémie.**

Intenzívna liečba diabetes mellitus vo veľkých prospektívnych randomizovaných klinických štúdiách viedla k zníženiu rizika a k spomaleniu progresie diabetickej nefropatie (hodnotené podľa rozvoja mikroalbuminúrie, prípadne jej progresie do makroalbuminúrie a podľa spomalenia poklesu GF) u diabetikov 1. a 2. typu (12, 13).

Je dôležité dosiahnuť primeranú glykemickú kompenzáciu včasne po stanovení diagnózy DM, ale klinický význam má aj snaha o metabolickú kontrolu u pacientov s chronickou obličkovou chorobou.

Ciele HbA1c pri diabetickej nefropatii u konkrétneho pacienta je nutné stanoviť na základe personalizovanej medicíny (tabuľka 2) (9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17).

Pri výbere antidiabetickej liečby pri obličkovom poškodení je nutné zväžiť metabolizmus a elimináciu lieku, farmakokinetiku a farmakodynamiku pri obličkovom ochorení, glykemickú účinnosť, riziko hypoglykémie, vplyv na telesnú hmotnosť, vplyv na obličkové funkcie včítane prevencie renálneho poškodenia (1, 9, 10, 11).

- **Liečba artériovej hypertenzie** – liekmi voľby sú inhibitory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACEI) alebo blokátory angiotenzínových receptorov (ARB), ktoré znižujú albuminúriu a spomaľujú progresiu nefropatie viac ako iné antihypertenzíva (renoprotektívny efekt je nezávislý od zníženia krvného tlaku) (1, 11).
- **Liečba dyslipidémie** – v liečbe sú preferované statíny, ktoré dokázateľne znižujú

Tabuľka 3. Základné princípy prevencie – spomalenie progresie diabetickej nefropatie

Primárna prevencia	zabránenie progresie z normoalbuminúrie do mikroalbuminúrie
Sekundárna prevencia	spomalenie alebo zabránenie progresie z mikroalbuminúrie do klinickej albuminúrie (makroalbuminúrie)
Terciárna prevencia	spomalenie progresie do 5. štádia CKD (terminálna obličková choroba)

Tabuľka 4. Štúdia ADVANCE – výsledky anti-hyperglykemického ramena

Klinický stav	% zníženia	p hodnota
kombinovaný primárny makrovaskulárny alebo mikrovaskulárny ukazovateľ	- 10 %	p = 001
mikrovaskulárne príhody	- 14 %	p = 001
nová alebo zhoršujúca sa nefropatia	- 21 %	p = 001
terminálna obličková choroba	- 65 %	p = 0,02

Tabuľka 5. Najväčší prínos intenzívnej liečby hyperglykémie pri DM 2. typu z dlhodobého hľadiska

- v začiatočnom štádiu ochorenia s krátkou dĺžkou trvania DM 2. typu
- s včasným začiatkom liečby
- efekt je najvýraznejší u pacientov bez kardiovaskulárneho rizika
- bez prítomnosti vaskulárnych komplikácií
- v štádiu menej rozvinutých manifestácií aterosklerózy

kardiovaskulárne riziko pri DN v štádiu CKD 1 až 3, je však možná aj liečba fibrátmi a ezetimibom (1, 11).

- **Ochrana funkcie obličiek** – základné princípy prevencie DN v rôznych štádiách ochorenia sú v tabuľke 3 (2, 11).

Máme dôkazy z klinických štúdií ohľadom zníženia obličkových komplikácií?

V literatúre je možné nájsť veľké množstvo klinických štúdií, ktoré sa zaoberajú problematikou zníženia obličkových komplikácií z rôznych patogenetických pohľadov (ovplyvnenie krvného tlaku, glykémie, lipidov). Medzi veľké randomizované kontrolované klinické štúdie patrí štúdia ADVANCE a ADVANCE-ON (13, 14, 15, 16).

Štúdia ADVANCE a ADVANCE-ON

V štúdií ADVANCE (the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) (13, 14) autori randomizovali 11 140 pacientov s diabetes mellitus 2. typu do ramena so štandardnou alebo intenzívnou glykemickou kompenzáciou, ktorá bola definovaná ako liečba **gliklazidom**

s predĺženým uvoľňovaním spolu s inými liekmi, ktoré boli potrebné na dosiahnutie hodnôt glykovaného hemoglobínu 6,50 % DCCT alebo menej. Do štúdie boli zaradení pacienti vo veku ≥ 55 rokov s makrovaskulárnym alebo mikrovaskulárnym ochorením, alebo s aspoň jedným rizikovým faktorom vaskulárneho ochorenia. V zaradujúcich alebo vylučujúcich kritériách neboli definované hodnoty HbA_{1c}. V štúdií ADVANCE-ON (Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN MR Controlled Evaluation post-trial ObservatioNal study) (15) išlo sledovanie po ukončení štúdie ADVANCE. Dĺžka celkového sledovania pacientov bola 9,9 rokov (medián), z toho v anti-diabetickom ramene v ADVANCE-ON bola 5,4 roka (medián).

Aké boli výsledky štúdie ADVANCE a ADVANCE-ON?

Po mediáne 5-ročného sledovania v štúdií ADVANCE bol priemerný glykovaný HbA_{1c} nižší v intenzívnej skupine (6,5 %) ako v štandardnej skupine (7,3 %) (P < 0,001).

Stratégia s intenzívnou glykemickou kontrolou viedla k 10 % relatívnemu zníženiu kombinovaného hodnotiaceho kritéria zloženého z makrovaskulárnych a mikrovaskulárnych príhod.

Výskyt mikrovaskulárnych príhod v intenzívnom ramene bol nižší o 14 % (p = 0,015), primárne v dôsledku štatisticky signifikantného zníženia incidencie nefropatie o 21 % (p = 0,006). Mikroalbuminúria poklesla o 9 % (p = 0,02) a makroalbuminúria o 30 % (p < 0,001). Intenzívna liečba viedla k zníženiu rizika terminálnej obličkovej choroby o 65 % (p = 0,01) v porovnaní so štandardnou liečbou.

Výsledky anti-hyperglykemického ramena sú uvedené v tabuľke 4.

Dlhodobé sledovanie po ukončení štúdie ADVANCE malo za cieľ objasniť a kvantifikovať tzv. fenomén metabolickej pamäti („**metabolic memory, legacy effect**“).

V štúdií ADVANCE-ON nebol zistený rozdiel v rizikách celkovej mortality, nebol pozorovaný negatívny vplyv na kardiovaskulárnu mortalitu alebo závažných makrovaskulárnych príhod medzi 2 skupinami. Pozorovaná tendencia k zníženiu kardiovaskulárnych príhod v intenzívnom ramene pravdepodobne odrážala multifaktoriálnu etiológiu aterosklerózy pri DM, ktorá presahuje rámec samotnej glykemickej kompenzácie.

Pretrvávalo zníženie rizika terminálnej obličkovej choroby o 46 % (P < 0,01). Skorší začiatok liečby gliklazidom MR viedol

k výraznému zníženiu rizika terminálnej obličkovej choroby. Dôležitým zistením je **asociácia hladiny albuminúrie alebo GF s rizikom kardiovaskulárnych príhod, kardiovaskulárneho úmrtia a renálnych príhod.**

Aké sú implikácie štúdie ADVANCE a ADVANCE-ON pre klinickú prax?

Na základe výsledkov štúdie ADVANCE a ADVANCE-ON v kontexte štúdií UKPDS, post-UKPDS, Kumamoto Study, ACCORD a VADT možno bližšie špecifikovať terapeutický prístup k liečbe DM 2. typu. Podstatný je individualizovaný komplexný prístup k liečbe pacienta s DM 2. typu so zhodnotením celkového klinického stavu pacienta a jeho rizikového profilu s konkrétnym stanovením terapeutických cieľov (18).

Významný je vzťah nefropatia – artériová hypertenzia – makrovaskulárne komplikácie a jeho terapeutické ovplyvnenie.

U ktorých pacientov má intenzívna liečba hyperglykémie z dlhodobého hľadiska najvyšší prínos?

Odpovede na túto otázku sú v tabuľke 5.

Aký má význam intenzívna glykemická kompenzácia založená na gliklazide MR?

Intenzívna glykemická kompenzácia založená na gliklazide MR s cieľovou titráciou dávky a s postupným dlhodobým dosiahnutím individuálnych cieľových hodnôt HbA_{1c} je účinná a kardiovaskulárne **bezpečná**. Tento výsledok je relevantným prínosom do dlhoročnej diskusie ohľadom bezpečnosti niektorých skupín anti-diabetík. Pozorovaná tendencia k zníženiu kardiovaskulárnych príhod v intenzívnom ramene pravdepodobne odráža multifaktoriálnu etiológiu aterosklerózy pri DM, ktorá presahuje rámec samotnej glykemickej kompenzácie. Do úvahy prichádzajú aj špecifické vlastnosti gliklazidu MR s účinkom nielen na glykémiu nalačno, ale aj na postprandiálnu glykémiu, selektívnejší účinok na káliové kanály B-buniek s vysokou afinitou a reverzibilitou väzby, antioxidantné a antiaterogénne účinky.

Signifikantné zníženie incidencie nefropatie o 21 % v štúdií ADVANCE je dôležitým vzhľadom na to, že ukazovatele renálneho poškodenia sú asociované s rizikom vaskulárnych príhod, terminálnej obličkovej choroby a úmrtia pacientov s DM 2. typu.

Kľúčovým výsledkom štúdie ADVANCE a ADVANCE-ON sú dôkazy o pretrvávajúcom signifikantnom znížení terminálnej obličkovej

choroby z dlhodobého pohľadu v dôsledku priaznivých účinkov z originálnej 5-ročnej periódy štúdie intenzívnej glykemicko-kontroly, ktorá pretrvávala do periódy sledovania po štúdiu.

Výsledky štúdie ADVANCE-ON podporujú koncepciu metabolickej pamäti pri prevencii obličkových komplikácií. Klinický význam má nepriamy dôkaz o zachovaní funkcie B-buniek, nízke riziko hypoglykémie a fakt, že v priebehu intenzívnej liečby nedošlo k prírastku na hmotnosti (15).

Záver

DN predstavuje závažný medicínsky problém. Môžeme ju ovplyvniť? Podľa výsledkov klinických štúdií včítane štúdie ADVANCE a ADVANCE-ON je možná prevencia a/alebo oddialenie vzniku DN na základe včasnej, komplexnej a personalizovanej liečby, ktorá zahŕňa diétu s obmedzením bielkovín, kontrolu glykémie, liečbu artériovej hypertenzie, liečbu dyslipidémie a ochranu funkcie obličiek. Z diabetologického hľadiska má medicínu dôkazov intenzívna glykemická kompenzácia založená na gliklazide s predĺženým uvoľňovaním, ktorá je kardiovaskulárne bezpečná.

Literatúra

1. Okša A, Pontúch P, Spustová V. za výbor Slovenskej nefrologickej spoločnosti, Martinka E, Némethyová Z, Uličiansky V. za výbor Slovenskej diabetologickej spoločnosti. Diabe-

tická nefropatia: diagnostika, prevencia a liečba. Odporúčané postupy SNS a SDS. *Forum Diab.* 2013;2(2-Suppl 1):1–6.

2. Pontúch P, Lištiaková D, Černá K, et al. Výskyt mikroalbuminúrie, klinickej proteinúrie a artériovej hypertenzie u diabetikov 2. typu na Slovensku. *Diabetes a obezita.* 2004;4:41–48.

3. Pontúch P. Včasný skríning a liečba spomaľujú progresiu diabetickej nefropatie. *Forum Diab.* 2015;4(3):166–169.

4. Martinka E, Pontúch P, Mišániková M, et al. Výskyt diabetickej nefropatie v populácii pacientov s diabetes mellitus na Slovensku: výsledky prieskumu NEFRITI. *Forum Diab.* 2015;4(3):198–207.

5. Haluzík M, Rychlík I, et al. *Liečba diabetu u pacientu s onemôžením ľadvin a jater.* Praha: Mladá fronta; 2012: 150.

6. *Nefrologická starostlivosť a liečba nahrádzajúca funkciu obličiek v SR 2014.* NCZI, Edícia zdravotnícka štatistika; 2015: ZŠ-3.

7. Pascal Kengne AP, Patel A, Marre M, et al. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. *European Journal of Cardiovascular prevention & Rehabilitation* 1–6. DOI: 10.1177/1741826710394270.

8. Jardine MJ, Hata J, Woodward M, et al. Prediction of Kidney-Related Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(5):770–778.

9. KDIGO CKD work group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1–150.

10. Uličiansky V. Personalizovaná medicína. In: Uličiansky V, Schroner Z, Galajda P, et al. *Diabetes mellitus v zrelom veku.* Martin: Quick Print; 2013: 34–46.

11. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2016. Diabetic kidney disease. *Diabetes Care.* 2016;39(Suppl. 1):S72–S80.

12. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1577–89.

13. ADVANCE Collaborative group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560–72.

14. Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T, et al. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular out-

comes in patients with type 2 diabetes: new results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care.* 2009;32:2068–2074.

15. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. for the ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of Blood-Pressure Lowering and Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa140796.

16. Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, et al. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney International.* 2013;83:517–524.

17. European Renal Best Practice. The guideline development group. Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR < 45 ml/min). *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30 (Suppl 2):ii1–ii142.

18. Uličiansky V, Schroner Z. ADVANCE-ON: výsledky 6-ročného sledovania glykemického ramena po ukončení štúdie ADVANCE u diabetikov 2. typu. *Diabetes a obezita.* 2014;14 (28):83–88.

MUDr. Vladimír Uličiansky

Via medica, s. r. o.
Trieda SNP 1, 040 11 Košice
vladouli@centrum.sk

