Diabetes mellitus 2. typu a chronická obličková choroba

Peter Pontuch

IV. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda, Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Na celom svete neustále narastá počet diabetikov 2. typu a predpoveď výskytu chronickej obličkovej choroby do roku 2025 v európskej diabetickej populácii je znepokojujúca. Základnými biochemickými parametrami v diagnostike diabetickej nefropatie je albuminúria a odhad glomerulovej filtrácie. Na podporu diagnózy je dôležitá ultrasonografia obličiek, oftalmoskopia a v nejasných prípadoch renálna biopsia. Dlhodobá optimálna glykemická kontrola, účinná antihypertenzná liečba inhibítorom angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo blokátorom angiotenzínových receptorov a odporúčaný príjem bielkovín sú základom liečby. Výskum sa v súčasnosti zameriava na nové patofyziologické mechanizmy, ako analýza genómu, mikroRNA, biomarkerov obličkového poškodenia a proteómov.

Kľúčové slová: diabetes mellitus 2. typu – chronická obličková choroba

Type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease

Summary

The number of type 2 diabetic patients is increasing world-wide and a prediction of prevalence of chronic kidney disease up to 2025 in European diabetic population is alarming. Albuminuria and estimated glomerular filtration rate are cardinal biochemical parameters in diagnostics of diabetic nephropathy. Following diagnostic methods are also used: renal ultrasonography, ophthalmoscopy and in not clarified cases renal biopsy. Long-term optimal glycaemic control, efficient antihypertensive treatment by angiotensin converting enzyme inhibitor, or angiotensin receptor blocker and recommended protein intake is a cornerstone of therapy. The research is presently focused on new pathophysiological mechanisms, as analysis of genome, microRNA, kidney injury biomarkers and proteomes.

Key words: chronic kidney disease – type 2 diabetes mellitus

Úvod

Počet diabetikov na celom svete neustále narastá a posledné tri desaťročia sa každoročne zvyšuje incidencia, najmä diabetu 2. typu. Vďaka čoraz účinnejšej liečbe sa predlžuje dĺžka a kvalita života diabetikov, ale súčasne s tým sa pri predlžujúcom trvaní diabetu zvyšuje počet mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií. Prevalencia chronickej obličkovej choroby v populácii diabetikov 2. typu sa v Európe odhaduje na 15–20 %.

Do epidemiologickej štúdie NEFRITI, vykonanej v diabetologických ambulanciách v rôznych regiónoch Slovenska, bolo zaradených 1 831 diabetikov 2. typu. Mikroalbuminúriu malo 26 % a klinickú albuminúriu (makroalbuminúriu) 5 % diabetikov 2. typu. Zastúpenie diabetikov 2. typu s odhadom glomerulovej filtrácie $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (štádiá G3a až G5) bolo 14,3 %. Diabetická retinopatia bola zistená u 26 % pacientov s mikroalbuminúriou a 56 % pacientov s klinickou albuminúriou. Prevalencia diabetickej nefropatie bola 12,3 %, ak sa za diagnostické

kritérium považovala mikroalbuminúria alebo klinická albuminúria, $eGFR > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ a diabetická retinopatia [1].

V roku 2015 podstupovalo podľa ročných hlásení dialyzačných pracovísk pre Národné centrum zdravotníckych informácií Slovenskej republiky (www.nczisk.sk) dialyzačnú liečbu 633 pacientov na milión obyvateľov, z nich bolo 34 % diabetikov. V ekonomicky najrozvinutejších štátoch je 40% podiel diabetikov spomedzi všetkých pacientov novo zaradených na liečbu nahradzujúcu obličkové funkcie (renal replacement therapy – RRT).

Dost znepokojujúce sú výsledky analýzy predpovede výskytu chronickej obličkovej choroby (chronic kidney disease – CKD) u diabetikov, na ktorú sa použili údaje o prevalencii RRT v 12 európskych štátoch z výročných správ ERA-EDTA z obdobia rokov 1998–2011. Odhadnutá prevalencia CKD u diabetikov sa do roku 2025 vo všetkých štátoch zvýši na nasledovné hodnoty vyjadrené na milión diabetickej populácie (per million

diabetic population – p.m.dp.): G3 – 132 900 (medián), G4 – 11 500 a G5 – 4 300 pacientov p.m.dp. Keďže väčšina autorov pracovala v Rakúsku, osobitne analyzovali ich domáce údaje a zistili ešte vyšší odhad prevalencie 3. až 5. štádia CKD do roku 2025: G3 – 215 000, G4 – 18 600 a G5 – 6 900 pacientov p.m.dp. Autori dúfajú, že uvedené výsledky pomôžu pri určovaní výšky finančných nákladov na zdravotnú starostlivosť pri zostavovaní strategických plánov v Európskej únii [2].

Diagnostika diabetickej nefropatie

Základnými biochemickými parametrami, na ktorých je postavená diagnóza diabetickej nefropatie, sú albuminúria a glomerulová filtrácia. Súčasne treba mať na pamäti, že u diabetika sa môže objaviť aj nediabetická obličková choroba, ktorej liečba je odlišná.

Skríning nefropatie

Skríning nefropatie sa robí u všetkých diabetikov 2. typu raz ročne stanovením albuminúrie v ranej vzorke moču (pomer u-albumín/u-kreatinín, UACR) a koncentrácie kreatinínu v sére (výpočet eGFR).

Albuminúria

Albuminúria je citlivý ukazovateľ včasného obličkového poškodenia pri rôznych obličkových chorobách, vrátane diabetickej nefropatie. V ranej vzorke moču sa stanoví pomer UACR. Presnejšie je kvantitatívne stanovenie v 24-hodinovom alebo 8-hodinovom nočnom moči (22–6 hod).

Pretrvávajúca mikroalbuminúria (30–300 mg/24 hod, UACR 2,5–25 mg/mmol) poukazuje na začínajúcu diabeticкую nefropatiu a súčasne silne predpovedá zvýšené kardiovaskulárne riziko nielen u diabetikov 2. typu, ale aj u nediabetikov.

Klinická albuminúria (> 300 mg/24 hod) približne zodpovedá celkovej proteinúrii > 0,5 g/24 hod.

Pri klinickej interpretácii hodnôt albuminúrie si treba vždy uvedomiť, že zvýšená albuminúria býva aj pri zlej aktuálnej glykemickej kompenzácií, veľkej telesnej záťaži predchádzajúcej zber moču, vysokom krvnom tlaku, srdcovom zlyhávaní a celkovej zápalovej reakcii.

Štandardy ADA už nepoužívajú termín mikroalbuminúria. Pracovná skupina to odôvodňuje tým, že albuminúria je kontinuálna premenná. Viacerí poprední odborníci v tejto oblasti ho však ešte používajú.

Do observačnej štúdie DCCT/EPIC bolo zaradených 325 diabetikov 1. typu, ktorí mali na konci štúdie DCCT perzistentnú mikroalbuminúriu. Po mediáne sledovania 13 rokov sa zistila progresia z mikroalbuminúrie do makroalbuminúrie u 28 % pacientov, zhoršenie obličkových funkcií s poklesom eGFR < 60 ml/min u 15 % pacientov a konečné štádium obličkovej choroby u 4 % pacientov. Naopak však bola pozorovaná až u 40 % diabetikov 1. typu regresia z mikroalbuminúrie do normoalbuminúrie. Boli to najmä diabetici s nižším glykovaným hemoglobínom, nižším krvným tlakom, bez retinopatie, nižším LDL-cholesterolom a triglyceridmi a prevažovali ženy [3].

Cieľom nedávno publikovanej štúdie bolo zistiť, aké sú individuálne výkyvy albuminúrie po iniciálnej odpovedi na podávanie losartanu alebo irbesartanu a či tieto výkyvy môžu zlepšiť predikciu renálnych výsledkov. Zo základného súboru diabetikov 2. typu s nefropatiou v štúdiách RENAAL a IDNT bolo vybratých 388 (36,3 %) diabetikov s viac ako 30% redukcíou albuminúrie po 3 mesiacoch liečby blokátorom angiotenzínových receptorov (ARB). Pacienti boli stratifikovaní podľa albuminúrie v 12. mesiaci liečby na tých so zvýraznenou odpoveďou (redukcia albuminúrie o viac ako 50 %), stabilizovanou odpoveďou (redukcia albuminúrie o 20–50 %) a zaniknutou odpoveďou (redukcia albuminúrie o menej ako 20 %). Zvýraznených respondérov bolo 174 (44,8 %), stabilizovaných 123 (31,7 %) a zaniknutých 91 (23,5 %). Zložený výstupný renálny ukazovateľ zahŕňal zdvojnásobenie koncentrácie kreatinínu v sére a potrebu chronickej dialýzy alebo transplantácie obličky. Predikcia renálneho rizika bola lepšia, ak sa použila albuminúria počas prvých 12 mesiacov liečby ARB a nie prvých 3 mesiacov. Viaceré merania albuminúrie v čase by mali byť súčasťou rizikových algoritmov pri monitorovaní účinnosti liečby a kvantifikovaní renálneho rizika [4].

Glomerulová filtrácia

Glomerulová filtrácia je hlavným parametrom (hard endpoint) pri posudzovaní progresie všetkých obličkových chorôb. U zdravých osôb závisí od veku, pohlavia a telesnej veľkosti. V klinickej praxi sa u dospelých odporúča vypočítať eGFR pomocou vzorca CKD-EPI a podľa jej hodnoty určiť štádia CKD G1 až G5.

Do nemeckej epidemiologickej štúdie bolo zaradených 5 217 pacientov s redukovanou eGFR 30–60 ml/min/1,73 m² (štádia G3a, G3b) alebo s proteinúriou > 0,5 g/24 hod (stupeň albuminúrie A3). Určovanie príčin chronickej obličkovej choroby bolo poznačené vysokým stupňom neistoty, keď v 20 % prípadov bola hlavná príčina neznáma. Zastúpenie diabetikov v celej kohorte bolo 35%, ale len u 15 % sa uviedlo, že majú diabeticкую nefropatiu. Demografické a klinické údaje boli veľmi podobné u diabetikov s predpokladanou diabeticcou nefropatiou a bez nej okrem pomeru UACR, ktorý bol vyšší pri diabetickej nefropatii [5].

Ultrasonografické vyšetrenie

Ultrasonografiou sa zistí mierna hypertrofia obličiek pri dlhodobom zle kompenzovanom diabete. U diabetikov s redukovanou eGFR bývajú obličky o niečo väčšie, ako by bola očakávaná veľkosť obličiek u nediabetikov s rovnako redukovanou eGFR.

Oftalmologické vyšetrenie

Oftalmoskopický nález diabetickej retinopatie podporuje diagnózu diabetickej nefropatie. Neprítomnosť retinopatie a neprimerane rýchla progresia proteinúrie často až do nefrotického rozsahu alebo rýchly pokles eGFR v priebehu niekoľkých mesiacov robia pravdepodobnejšou diagnózu nediabetickej obličkovej choroby. V diferenciálnej diagnostike pomáhajú predchádzajúce

hodnoty proteinúrie a eGFR zaznamenané v preukaze diabetika.

Renálna biopsia

Renálna biopsia sa vykonáva u diabetikov len v diagnosticky nejasných prípadoch s nefrotickou proteinúriou a/alebo rýchle redukovanou eGFR na vylúčenie nediabetickej glomerulopatie. Nález mikroalbuminúrie s normálnou eGFR nie je indikáciou na biopsiu. Zo súboru 613 pacientov, ktorí mali vykonanú renálnu biopsiu, bolo vyhodnotených 92 diabetikov. Nefrotickú proteinúriu malo 86 %, hematúriu 58 % a arteriálnu hypertenziu 89 % diabetikov. Histologická diagnóza sa stanovila u 88 diabetikov, z nich typická diabetickej nefropatie u 44 %, iné nefropatie v kombinácii s diabetickej nefropatiou u 14 % a samotné iné nefropatie u 42 % diabetikov. Z nediabetickej nefropatie bola najčastejšia membránová glomerulonefritída u 16 diabetikov [6].

Správna diferenciálna diagnostika je dôležitou úlohou pre diabetológa a nefrológa, pretože určuje príslušnú liečbu, čo je predpoklad spomalenia alebo zastavenia progresie obličkovej choroby. Diabetik by mal byť dispenzarizovaný aj v nefrologickej ambulancii pri poklese eGFR < 60 ml/min/1,73 m² alebo pri pretrvávajúcej klinickej albuminúrii (proteinúrii).

Rizikové faktory chronickej obličkovej choroby pri diabete

V prvej skupine sú rizikové faktory ovplyvniteľné liečbou, ako je dlhodobá zlá glykemická kompenzácia, nedostatočne kontrolovaná arteriálna hypertenzia a dyslipoproteinémia. V druhej skupine sú faktory ovplyvniteľné zmenou životného štýlu, ako je obezita a fajčenie. Poslednou skupinou sú možné genetické faktory.

Optimálna glykemická kontrola

Optimálna glykemická kontrola znižuje riziko vzniku alebo spomaľuje progresiu diabetickej nefropatie [7].

Cieľ $HbA_{1c} < 7\%$ – zniží sa výskyt mikrovaskulárnych komplikácií. Ak je dlhodobá veľmi dobrá glykemická kontrola už od začiatku diabetu, zníži sa aj výskyt makrovaskulárnych komplikácií.

Cieľ $HbA_{1c} < 8\%$ – opodstatnený u diabetikov s opakovanými hypoglykémiami alebo pri pokročilých mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikáciách.

V štúdií UKPDS 33 sa zistil priaznivý účinok intenzívnej liečby diabetikov 2. typu inzulínom alebo sulfonylureou v porovnaní s konvenčnou liečbou na zníženie rizika mikrovaskulárnych komplikácií, ale neznižilo sa riziko makrovaskulárnych chorôb. V priebehu ďalších 10 rokov sledovania diabetikov 2. typu v observačnej štúdií UKPDS 80 sa síce v 1. roku stratil rozdiel v priemernom HbA_{1c} medzi oboma skupinami, ale naďalej pretrvávalo znížené riziko mikrovaskulárnych komplikácií (RR nižšie o 24 %) a zistilo sa nižšie riziko infarktu myokardu (RR nižšie o 15 %) a úmrtia (RR nižšie o 13 %) v skupine sulfonylurea-inzulín. Pacienti so zvýšenou hmotnosťou profitovali z liečby metformínom. Napriek

skorej strate rozdielu v glykemickej kontrole pokračovala redukcia mikrovaskulárneho rizika, čo otvorilo diskusiu o efekte odkazu [8].

V štúdií EMPA-REG OUTCOME sa zistilo, že pri liečbe diabetikov 2. typu s vysokým rizikom kardiovaskulárnych príhod inhibítorom sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 empagliflozínom sa významne znížil primárny zložený kardiovaskulárny výsledný ukazovateľ (kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna mozgová príhoda) a úmrtie z hociakejk príčiny [9].

Nedávno bola publikovaná dodatočná analýza renálnych parametrov. Novozistená alebo zhoršená nefropatia, definovaná ako progresia do makroalbuminúrie, zdvojnásobenie kreatinínu v sére s poklesom eGFR pod 45 ml/min/1,73 m², začiatok RRT alebo úmrtie z renálnych príčin, bola prvým renálnym výsledným ukazovateľom. V spojenej empagliflozínovej skupine sa zistil nižší výskyt novozistenej alebo zhoršenej nefropatie 12,7 % vs 18,8 % (zníženie RR o 39 %); progresie do makroalbuminúrie 11,2 % vs 16,2 % (zníženie RR o 38 %); zdvojnásobenia kreatinínu v sére 1,5 % vs 2,6 % (zníženie RR o 44 %) a začiatku RRT 0,3 % vs 0,6 % (zníženie RR o 55 %) ako v placebovej skupine. Medzi skupinami nebol rozdiel v novozistenej albuminúrii 51,5 % vs 51,2 % u diabetikov, ktorí mali na začiatku ešte normoalbuminúriu. Počas prvých 4 týždňov liečby empagliflozínom sa znížila eGFR. Od 4. až do 192. týždňa liečby zostala eGFR stabilná. Od ukončenia liečby po nasledujúce vyšetrenie s asi mesačným odstupom bez liečby sa eGFR v pôvodnej empagliflozínovej skupine zvýšila. Priemerný rozdiel v zmene eGFR od začiatku liečby až po kontrolu nasledujúcu po mesačnom intervale bez liečby bol medzi skupinami 4,7 ml/min/1,73 m² s nižšou konečnou eGFR pri placebe. Priebeh zmien eGFR v čase bol podobný v dvoch podskupinách diabetikov 2. typu s eGFR > alebo < 60 ml/min/1,73 m² pri zaradení. U diabetikov 2. typu s vysokým kardiovaskulárnym rizikom bol empagliflozín asociovaný s pomalšou progresiou obličkovej choroby a menším výskytom klinicky relevantných príhod ako placebo pridané k štandardnej liečbe [10].

Účinnosť glykemickej kontroly musí byť pravidelne hodnotená na základe HbA_{1c} , preprandiálnych a postprandiálnych hladín glykémie a výskytu hypoglykémii. Samozrejmosťou je pravidelná kontrola telesnej hmotnosti, nežiaducich účinkov, hepatálnych a renálnych parametrov. Pri znižujúcej sa eGFR treba dávku antidiabetík znížiť alebo ich úplne vynechať v závislosti od ich renálnej exkrécie. Niektoré z antidiabetík však nevyžadujú úpravu dávky ani pri eGFR 15–29 ml/min/1,73 m² [11].

Pri progresii CKD s poklesom eGFR na 30–45 ml/min/1,73 m² (štádium G3b) sa začínajú viac prejavovať komplikácie súvisiace so zníženou renálnou funkciou a zvyšuje sa riziko komorbidít. Pre klinickú prax sú užitočné usmernenia o liečbe diabetikov s CKD v štádiu G3b a vyššom so zameraním na výber liečby RRT, dosiahnutie optimálnej glykemickej kompenzácie a manažment kardiovaskulárneho rizika [12].

Optimálna kontrola krvného tlaku

Optimálna kontrola krvného tlaku znižuje riziko vzniku alebo spomaľuje progresiu diabetickej nefropatie. Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI) alebo blokátory angiotenzínových receptorov (ARB) sa neodporúčajú na primárnu prevenciu diabetickej nefropatie, teda pri normálnom krvnom tlaku, normálnej albuminúrii a normálnej glomerulovej filtrácii.

ACEI alebo ARB sa odporúčajú na liečbu diabetikov (okrem gravidných diabetičiek) s mierne zvýšenou albuminúriou (UACR 30–299 mg/g) a silne odporúčajú pri klinickej albuminúrii (UACR > 299 mg/g) a/alebo eGFR < 60 ml/min/1,73 m².

Odoslať pacienta k špecialistovi na posúdenie RRT, ak je eGFR < 30 ml/min/1,73 m².

Optimálny denný príjem bielkovín

Denný príjem bielkovín nedialyzovaného diabetika s CKD má byť približne 0,8 g/kg hmotnosti [7].

Výskum nových patofyziologických mechanizmov

Celogenómové asociačné štúdie

Celogenómové asociačné štúdie (genome-wide association study – GWAS) sa zameriavajú na najčastejší typ genetickej variácie v ľudskom genóme, ktorým je polymorfizmus jednotlivého nukleotidu. Niektoré polymorfizmy môžu zmeniť sekvenciu aminokyselín v tvorení proteínov, stabilitu transkriptu mikroRNA alebo väzobnú aktivitu transkripčného faktora. Mnohé genetické lokusy boli dosiaľ identifikované a replikované pre eGFR, albuminúriu alebo určitú CKD. Pri genetickom výskume diabetickej nefropatie bolo identifikovaných a validovaných niekoľko lokusov. Zatiaľ čo pri niektorých obličkových chorobách bola diagnóza v genetických štúdiách jasne definovaná histologicky, fenotyp diabetickej nefropatie býva často postavený na klinických kritériách a progresii choroby. Preto sú výsledky asociačných štúdií často heterogénne. Najväčším prínosom výsledkov GWAS je pochopenie niektorých biologických procesov pri vývine choroby a možná identifikácia nových terapeutických cieľov. Na druhej strane je prognostická hodnota identifikovaných markerov otázná a tiež je nízky potenciál predpovede individuálneho rizika [13].

mikroRNA

Krátke nekódujúce mikroRNA regulujú viac ako polovicu genómu potláčaním expzie proteínov. Väčšina z nich sa síce nachádza v bunkách, ale možno ich nájsť aj v telesných tekutinách. V jednotlivých štádiách diabetickej nefropatie je rôzne vyjadrená expresia mikroRNA. V súvislosti s možnosťou zasiahnuť do procesu fibrogenézy v obličkách diabetickej zvierat sa záujem výskumníkov sústredil na niektoré z nich, napr. miR-192, miR-19 a miR-21. Množstvo údajov o mikroRNA získané z experimentálnych štúdií bude treba najprv validovať vo viacerých centrách, aby sa do budúcnosti vytvoril solídny základ pre klinické štúdie [14].

Biomarkery obličkového poškodenia

Biomarkery obličkového poškodenia boli objavené s cieľom zlepšiť včasnú identifikáciu rizikových pacientov a zlepšiť monitorovanie a účinnosť liečby. Ischémi a nefrotoxické látky vyvolávajú zvýšenú tvorbu NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin/lipokálnin asociovaný so želatínázou neutrofilov) hlavne v bunkách distálneho renálneho tubulu, čo sa dá už po 2 hodinách stanoviť v moči. Zvýšená exkrécia NGAL močom tak časovo výrazne predchádza zvýšeniu koncentrácie kreatinínu v sére, čo je výhodou pri včasnej diagnostike akútneho poškodenia obličiek. Pri hľadaní spoľahlivých biomarkerov progresie diabetickej nefropatie sa vyšetrovali aj iné proteíny, ako KIM-1 (molekula obličkového poškodenia), L-FABP (proteín pečeneového typu viažuci masťné kyseliny), FGF-23 (fibroblastový rastový faktor), cirkulujúce receptory TNF1 a TNF2 a iné.

Proteóm

V ostatných rokoch bolo publikovaných veľa prác zameraných na rýchle určenie komponentov proteómu, čo je úplný zoznam proteínov a peptidov v biologickej vzorke, akou je moč alebo krv. Analýza močového proteómu sa vykonávala s cieľom identifikovať a kvantifikovať čo najreprezentatívnejšie množstvá proteínov vylučovaných močom a priradiť im diagnostickú a prognostickú silu. Najkomplexnejší je klasifikátor CKD273, ktorý umožňuje analýzu až 273 rôznych peptidov v moči [15]. Veľké očakávania sa vkladajú do začínajúcich multicentrických klinických randomizovaných štúdií, ktoré by mali určiť menej rozsiahlu kombináciu peptidov vylučovaných močom s dostatočnou diagnostickou a prognostickou silou [16,17].

Záver

Epidemiologické práce ukazujú neustále narastajúci počet diabetikov 2. typu v Európe a z tohto trendu odhadovaná predpoveď výskytu chronickej obličkovej choroby v diabetickej populácii je znepokojujúca. Základnými biochemickými parametrami v diagnostike diabetickej nefropatie je albuminúria a glomerulová filtrácia. Na podporu diagnózy je dôležitá ultrasonografia obličiek, oftalmoskopia a v nejasných prípadoch renálna biopsia. Dlhodobá optimálna glykemická kontrola, účinná antihypertenzná liečba pomocou ACEI alebo ARB a odporúčaný príjem bielkovín sú základom liečby. Výskum sa v súčasnosti zameriava na nové patofyziologické mechanizmy, ktorých niektoré komponenty by mohli byť po ich úspešnom testovaní v klinických štúdiách zaradené do klinickej praxe.

Literatúra

1. 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.
2. Kainz A, Hronsky M, Stel VS et al. Prediction of prevalence of chronic kidney disease in diabetic patients in countries of the European Union up to 2025. Nephrol Dial Transplant 2015; Suppl 4: iv113–iv118.

3. de Boer IH, Rue TC, Cleary PA et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes and microalbuminuria: an analysis of the DCCT/EDIC cohort. *Arch Intern Med* 2011; 171(5): 412–420.
4. Kropelin TF, de Zeeuw D, Holtkamp FA et al. Individual long-term albuminuria exposure during angiotensin receptor blocker therapy is the optimal predictor of renal outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(9): 1471–1477.
5. Titze S, Schmid M, Köttgen A et al. Disease burden and risk profile in referred patients with moderate chronic kidney disease: composition of the German Chronic Kidney Disease (GCKD) cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(3): 441–451.
6. Okša A, Demeš M, Daniš D. Nefropatie u diabetikov v renálnych biopsiách 2000–2015. In: 38. kongres Slovenskej nefrologickej spoločnosti, Bratislava 2016. Zborník abstraktov: 21.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2017. Microvascular complications and footcare. *Diabetes Care* 2017; 40(Suppl 1): S88–S98.
8. Holman RR, Paul SK, Bethel M et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1577–1589.
9. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. for the EMPA-REG OUTCOME investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128.
10. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. (for the EMPA-REG OUTCOME investigators). Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 323–334.
11. Martinka E, Uličiansky V, Mokáň M et al. Konsenzuálny terapeutický algoritmus pre diabetes mellitus 2. typu. *Diabetes a obezita* 2016; 16: 9–23.
12. European Renal Best Practice. Clinical practice guidelines 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–ii46.
13. Regele F, Jelencsics K, Shiffman D et al. Genome-wide studies to identify risk factors for kidney disease with a focus on patients with diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(Suppl 4): iv26–iv34.
14. Rudnicki M, Beckers A, Neuwirt H et al. RNA expression signatures and posttranscriptional regulation in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(Suppl 4): iv35–iv42.
15. Mischak H, Delles C, Klein J et al. Urinary proteomics based on capillary electrophoresis coupled mass spectrometry in kidney disease: discovery and validation of biomarkers and clinical application. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17(6): 493–506.
16. Linhardt M, Persson F, Currie G et al. Proteomic prediction and renin angiotensin aldosterone system inhibition prevention of early diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients with normoalbuminuria (PRIORITY): essential study design and rationale of randomised clinical multicentre trial. *BMJ Open* 2016; 6(3): e010310. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010310>>.
17. Pena MJ, Mischak H, Heerspink HJL et al. Proteomics for prediction of disease progression and response to therapy in diabetic kidney disease. *Diabetologia* 2016; 59(9): 1819–1831.

prof. MUDr. Peter Pontúch, CSc.

✉ pontuch@pe.unb.sk

IV. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda, Bratislava, Slovenská republika
www.unb.sk

Doručeno do redakce 30. 1. 2017

Přijato po recenzii 6. 3. 2017