

DIABETICKÁ NEFROPATIE

MUDr. Petr Bouček

Centrum diabetologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Diabetická nefropatie (DN) dnes ve vyspělých zemích představuje hlavní příčinu vzniku chronického selhání ledvin. Ve svém přirozeném průběhu přechází DN od incipientní nefropatie s mikroalbuminurií do stadia manifestní nefropatie s proteinurií, hypertenzí a postupně narůstající renální insuficiencí. Při rozvoji DN dochází u nemocných obvykle také ke zhoršení metabolického vyrovnaní diabetu a urychlení vývoje dalších mikrovaskulárních komplikací včetně diabetické retinopatie a neuropatie. Postižení ledvin je i významným rizikovým faktorem pro vznik aterosklerotických komplikací, které jsou odpovědné za vysokou mortalitu nemocných s DN. Klíčovými preventivně-léčebnými postupy u diabetické nefropatie jsou udržování optimální metabolické kompenzace a intenzivní léčba hypertenze s použitím inhibitorů systému renin-angiotenzin (ACE-inhibitory nebo AT-1 blokátory). V péči o nemocné s DN se osvědčuje aktivní multifaktoriální intervence se zaměřením na hlavní ovlivnitelné rizikové činitele vaskulárních komplikací.

Klíčová slova: diabetes mellitus, diabetická nefropatie, hypertenze, ACE-inhibitory, AT-1 blokátory.

Med. Pro Praxi 2008; 5(9): 312–314

Úvod

Diabetická nefropatie (DN) dnes ve vyspělých zemích představuje hlavní příčinu vzniku chronického selhání ledvin. Mezi nemocnými, kteří jsou v těchto zemích včetně České republiky léčeni některou z forem dialýzy (hemodialýza nebo peritoneální dialýza), tvoří pacienti s diabetem (DM) nejpočetnější skupinu. Při rozvoji DN dochází u nemocných také ke zhoršení metabolického vyrovnaní diabetu a urychlení vývoje dalších diabetických komplikací včetně diabetické retinopatie a neuropatie. Postižení ledvin se snižováním renální funkce je i významným rizikovým faktorem pro vznik aterosklerotických komplikací, které jsou odpovědné za vysokou mortalitu nemocných s nefropatií.

Epidemiologie

Kumulativní riziko vzniku diabetické nefropatie po 20letém trvání diabetu bylo v minulosti odhadováno u obou hlavních typů diabetu na 25–40 %. Epidemiologická data z nedávné doby z center v zemích s rozvinutými zdravotnickými systémy ukazují, že pravděpodobně v důsledku systematického uplatnění preventivních postupů dochází minimálně u DM 1. typu ke snížení toho rizika na úroveň kolem 5–10 % (16). Tyto příznivé trendy se však pravděpodobně vlivem narůstajícímu podílu nemocných s DM v populaci a snižování jejich vaskulární úmrtnosti dosud výrazně neprojevují ve snížení počtu diabetických nemocných vstupujících do programů náhrady funkce ledvin. V České republice se vyskytovala podle údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky v roce 2006 diabetická nefropatie, resp. postižení ledvin u téměř 70 tisíc osob (9 % nemocných s DM), z nichž bylo již 31 % ve fázi renální insuficience.

Etiopatogeneze

I když se nepochybně na vzniku DN podílejí i dosud blíže nespecifikované vrozené faktory, je hlavním činitelem v etiopatogenezi DN stejně jako

u ostatních mikrovaskulárních komplikací diabetu dlouhodobá hyperglykémie, od níž se odvíjejí následné patobiochemické pochody. Ústřední role v expanzi centrální, mezangiální oblasti glomerulu je přisuzována aktivaci některých růstových faktorů, především transformujícímu růstovému faktoru β (TGF- β) a vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (VEGF). Ukazuje se však, že tyto faktory mohou kromě akumulace mezangiální matrix a ztlusťování bazální membrány glomerulu způsobovat i poruchy funkce a zánik podocytů. Následná narůstající proteinurie je pak samostatným negativním patofyziologickým činitelem. Zcela mimořádný význam při vzniku a zejména rozvoji nefropatie mají hemodynamické faktory, především zvýšení glomerulárního a systémového tlaku. Ve fázi manifestní nefropatie tak nekorigovaná arteriální hypertenze vede až k dramaticky rychle postupujícímu zhoršování renální funkce.

Patologická anatomie

Změny v ledvinách u diabetu postihují jak glomerulus, tak i tubulointerstickiální oblast. V iniciálních stadiích diabetu se glomeruly zvětšují a s nárůstem filtrační plochy dochází i k zestupu glomerulární filtrace (GF). Na zvětšování ledvin se podílí i tubulární tkáň. Později dochází k ztlusťování bazální membrány a expanzi oblasti mezangia, tvořené mezangiálními buňkami a intercelulární matrix. Pokračující expanze mezangia však způsobuje úbytek filtrační plochy a postupně vede až ke skleróze glomerulů a jejich zániku. Typickým patologickým obrazem manifestní nefropatie jsou kulovité léze, které byly po-

prvé popsány americkými patology Kimmelstielem a Wilsonem jako nodulární glomeruloskleróza. Běžnější jsou léze difúzní s globálním rozšířením mezangia eozinofilním PAS pozitivním materiálem. V tubulointerstickiální oblasti dochází rovněž ke ztlusťování bazální membrány, tubulární atrofii, interstickiální fibróze a cévním změnám.

Klinický průběh a vyšetřovací postupy

U nemocných s diabetem 1. typu, jehož počátek je provázen výraznými projevy, lze dobře sledovat průběh jednotlivých klinických stadií DN. Naopak diabetes mellitus 2. typu je neztřídká diagnostikován až po dlouhém, klinicky němém průběhu již ve fázi incipientní nebo dokonce manifestní nefropatie. Rovněž charakter hypertenze se u obou typů odlišuje. Zatímco u typu 1 jde většinou o typickou hypertenzi sekundární následující až po vzniku nefropatie, u diabetu 2. typu se hypertenze často vyskytuje jako esenciální již dlouho před vznikem prvních klinických projevů nefropatie.

Klinický průběh DN lze rozdělit do několika stadií (tabulka 1). Prvním, často ještě reverzibilním projevem **incipientní nefropatie** je mikroalbuminurie, tedy zvýšené vylučování albuminu do moči, které je nutno prokázat specifickými metodami (imunochemie). V závislosti na typu vyšetřovaného vzorku moči se udává rozmezí mikroalbuminurie různým způsobem (tabulka 1). Celodenní sběr moči je obvykle pro nemocného obtěžující, a proto se k pravidelnému sledování nejčastěji využívá noční sběr. Ke skríningovým účelům (alespoň 1x/rok) je nejvýhodnější

Tabulka 1. Stadia diabetické nefropatie dle vývoje poruch výdeje albuminu do moči (podle doporučení Americké diabetologické asociace (10))

Fáze	Ranní vzorek (mg/mmol kreatininu)	24hodinový sběr (mg/24 hodin)	Noční sběr (µg/minutu)
Normální	< 2,5	< 30	< 20
Mikroalbuminurie	2,5–25	30–299	20–199
Proteinurie (≥ 0,5 g/24 hod.)	≥ 25	≥ 300	≥ 200

ranní vzorek moči s přepočtem albuminu na koncentraci kreatininu, což koriguje změny v objemu moči. Vyšetření je nutno provádět v době, kdy nebude výsledek zkreslen interferujícími vlivy, jako například močová infekce, akutní metabolické dekompenzace, febrilní stavy, předchozí značná fyzická námaha aj. K definitivnímu průkazu mikroalbuminurie je nezbytná pozitivita alespoň 2 z 3 vyšetření provedených v období 6 měsíců.

Po několikaletém období přechází mikroalbuminurie do klinické proteinurie ($\geq 0,5 \text{ g}/24 \text{ hodin}$), která spolu s hypertenzí a nastupujícím poklesem renální funkce charakterizuje stadium **manifestní nefropatie**. Charakteristicky jde o izolovanou, někdy až nefrotickou proteinurii, i když se výjimečně mohou vyskytnout i menší hematurie či erytrocyturie. Diagnostické rozpaky o typu renálního poškození vznikají především u nemocných s diabetem 2. typu, kde se vzhledem k často dlouhodobému, klinicky nerozpoznanému průběhu nelze spolehnout na anamnestický údaj o trvání choroby a kde bývá při spoluúčasti ischemicko – aterosklerotického poškození ledviny nezdíka proteinurie relativně nízká. V biotických studiích prováděných u nemocných s diabetem 2. typu při zahájení dialyzační léčby nebo při zhoršení renální funkce byly nediabetické, primární choroby ledvin prokázány téměř ve čtvrtině případů (18). V diferenciální diagnostice vzbuzují pochybnost o DN náhlý vznik nefrotické proteinurie či snižování glomerulární filtrace neodpovídající průběhu diabetu, chronická renální insuficience bez proteinurie, makroskopická hematurie či erytrocyturie glomerulárního původu, chybění diabetické retinopatie či asymetrie velikosti a funkce ledvin. Hlavním úkolem diferenciálně diagnostického postupu bude obvykle odlišení diabetické nefropatie od primárních, případně jiných sekundárních glomerulopatií, a ischemické nefropatie při stenotickém poškození renálních tepen.

V důsledku trvajícího poklesu renální funkce je další fází DN stadium **chronické renální insuficience**. I když se základní klinické projevy tohoto stadia příliš neliší od renální nedostatečnosti jiného původu, některé okolnosti přesto zasluhují samostatnou zmínku. Ve svém přirozeném průběhu je především nutno považovat DN za renální poškození s poměrně rychlou progresí (u DM 1. typu pokles GF až cca $0,2 \text{ ml/s/rok}$), která může být velmi dramaticky vystupňována průběžnými událostmi (dehydratace při akutní metabolické dekompenzaci, akutní pyelonefritida, nefrotoxický účinek některých antibiotik nebo jodové kontrastní látky apod.). V pokročilých fázích DN také často dochází k urychlení progresy ostatních komplikací diabetu, především rozvoji proliferativní retinopatie s rizikem ohrožení zraku, periferní neuropatie se vznikem ulcerací a gangrén dolních končetin, autonomní

neuropatie s ortostatickou hypotenzí, metabolickou lability a poruchami kontraregulačních mechanismů při hypoglykémii, poruchami evakuace žaludku při gastroparéze a diabetickými průjmy. Terminální fází DN je stadium **chronického selhání ledvin** s potřebou náhrady jejich funkce.

Již od období incipientní nefropatie s mikroalbuminurií je u nemocných s oběma hlavními typy diabetu zejména v důsledku urychleného rozvoje aterosklerózy významně zvýšeno riziko vzniku vaskulárních komplikací, které v dnešní době představují hlavní příčinu úmrtí nemocných s DN. Ve srovnání s diabetickými nemocnými s normálním vylučováním albuminu do moči je riziko kardiovaskulárního poškození zvýšeno 2–3× v přítomnosti mikroalbuminurie a až 10× u manifestní proteinurie.

Prevence diabetické nefropatie

V prevenci diabetické nefropatie je stejně jako u ostatních mikrovaskulárních komplikací diabetu klíčovým postupem zajištění dlouhodobé optimální metabolické kompenzace s hodnotami glykémie co možná nejbližší normálnímu rozmezí. Účinnost dobré kompenzace diabetu z hlediska snížení rizika vzniku mikroalbuminurie byla prokázána v rozsáhlých studiích Diabetes Control and Complications Trial (DCCT; u diabetu 1. typu) (21) a United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS; u diabetu 2. typu) (22). Rozdíl v prevalenci diabetické nefropatie mezi původně intenzivně (inzulin v minimálně 3 denních dávkách nebo inzulinová pumpa) a konvenčně (1–2 denní dávky inzulinu) léčenou skupinou nemocných navíc narůstal i v období následujícím po ukončení DCCT u nemocných zařazených do následné observační studie EDIC (Epidemiology of Diabetic Interventions and Complications) (19). V podmínkách diabetu 1. typu je tak od počátku onemocnění nezbytná intenzifikovaná inzulinová terapie více denními dávkami inzulinu nebo s použitím inzulinové pumpy při současných častých kontrolách hladiny glykémie nemocným (self-monitoring). U diabetu 2. typu se aktuálně významně rozšiřují možnosti léčby zaváděním nových perorálních antidiabetik (meglitinidy, thiazolidindiony, analoga glucagon-like peptidu-1 (GLP-1) nebo inhibitory dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4)) či jejich kombinací. S prohlubujícím se povědomím významu metabolické kompenzace také zákonitě roste podíl nemocných s diabetem 2. typu léčených inzulinem. Ke sledování dosažené úrovně metabolické kompenzace je nutno provádět pravidelné kontroly glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c} ; při léčbě inzulinem vždy, ale lépe u všech nemocných minimálně 4×/rok), jehož cílové hodnoty byly v posledním období dále sníženy ($< 5,3\%$ dle IFCC).

Významně snížit riziko vzniku mikroalbuminurie lze i účinnou léčbou hypertenze, která se u nemoc-

ných s diabetem vyskytuje zhruba 2× častěji než v ostatní populaci. V již zmíněné studii UKPDS (23) vedlo u nemocných s diabetem 2. typu snížení krevního systolického krevního tlaku o 10 mm Hg ke snížení rizika vzniku mikroalbuminurie o 29%. Již u nemocných s dosud normálním vylučováním albuminu do moči byly prokázány významné rozdíly v efektu jednotlivých skupin antihypertenziv. V nedávné tříleté italské studii BENEDICT (17) tak došlo k významnému snížení incidence mikroalbuminurie ve skupinách léčených inhibitorem angiotensin konvertujícího enzymu (ACE-I) trandolapilem spolu s kalciovým blokátorem verapamilem (5,7%) nebo samotným trandolapilem (6%) ve srovnání se samotným verapamilem (11,9%) nebo placebem (10%). I když nejsou k dispozici výsledky studií s obdobnými primárními ukazateli i pro blokátory AT1 receptoru (AT1-blokátory), lze předpokládat, že z hlediska prevence vzniku DN jsou látky blokující systém renin-angiotensin antihypertenzivy první volby pro nemocné s diabetem.

Léčba diabetické nefropatie

V minulosti byl zpochybňován vliv úpravy metabolické kompenzace diabetu na průběh již vzniklé incipientní a zejména manifestní nefropatie. V současné době však již existují u diabetu 1. i 2. typu (1, 14) spolehlivé doklady o tom, že úroveň kontroly glykémie je nezávislým činitelem regrese nebo dokonce úplné remise mikroalbuminurie. Úsilí o co možná nejlepší vyrovnání diabetu by tak – mj. k ovlivnění vývoje DN – mělo pokračovat i v období rozvíjejícího se poškození ledvin. V léčbě je ovšem nutno počítat s řadou faktorů, které udržování těsné metabolické kompenzace v pokročilejších fázích DN komplikují (mj. poruchy kontraregulačních mechanismů v odpovědi na hypoglykémii, změny v metabolismu perorálních antidiabetik a inzulinu při renální insuficinci).

Již ve fázi mikroalbuminurie je nutno zahájit antihypertenzivní terapii preparáty ovlivňujícími systém renin-angiotensin, tedy ACE-inhibitory (20) nebo AT-1 blokátory (11). V nedávné době byla v pětileté studii DETAIL (2) prokázána u nemocných s diabetem 2. typu a mikroalbuminurií nebo časnou proteinurií přibližně shodná a naprosto pozoruhodná dlouhodobá nefroprotektivní účinnost léčby založené na těchto dvou skupinách antihypertenziv (od třetího roku studie klesala renální funkce v průměru jen o $0,03 \text{ ml/s/rok}$ a u žádného z 250 nemocných nedošlo v jejím průběhu k vzestupu kreatininu nad $200 \mu\text{mol/l}$). Používat se mají maximální tolerované dávky s cílem zcela normalizovat krevní tlak ($< 130/80 \text{ mm Hg}$) a dosáhnout snížení nebo dokonce normalizace albuminurie. Ve fázi pozdní mikroalbuminurie ($> 70 \mu\text{g/min}$, resp. $> 100 \text{ mg}/24 \text{ hod.}$),

eventuálně časné proteinurie, nastává z hlediska dalšího osudu nemocných zcela kritické období. Zejména u pacientů s diabetem 1. typu se v té době rozhoduje o tom, zda se podaří onemocnění stabilizovat či dokonce docílit návratu nálezu do normální oblasti. Nemocný musí být edukován a přesvědčen o smysluplnosti častých kontrol a intenzivní monitorace hodnot krevního tlaku s cílem dosáhnout stůj co stůj cílových hodnot.

Ve fázi klinické proteinurie jsou cílové hodnoty krevního tlaku pod 125/75 mm Hg, k jejichž dosažení je zcela nezbytná kombinační léčba. Například ve známé studii RENAAL (5) sledující vliv AT-1 blokátoru losartanu na progresi diabetické nefropatie u diabetu 2. typu užívali nemocní k dosažení cílového krevního tlaku (tehdy jen méně než 140/90 mm Hg!) v průměru 3,5 různých antihypertenziv. Tato studie, stejně jako obdobně koncipovaná studie IDNT s použitím irbesartanu (9), také potvrdila u manifestní diabetické nefropatie specifickou výhodnost užití AT-1 blokátoru. Zvýšeného účinku na redukci proteinurie lze podle některých údajů docílit kombinací obou skupin inhibitorů systému renin-angiotensin či podle nedávno ukončené studie AVOID i přidáním inhibitoru reninu aliskirenu (ve studii kombinován u nemocných s diabetem 2. typu a nefropatií s AT-1 blokátorem losartanem) (12).

Vzhledem ke sklonu k retenci sodíku jsou u diabetických pacientů mimořádně výhodnými léky do

kombinací diuretika. Iniciálně podávaná thiazidová diuretika se v pokročilejších fázích nefropatie nahrazují diuretiky kličkovými, v našich podmínkách obvykle furosemidem (celkové denní množství se doporučuje rozdělit do dvou dávek k prevenci „rebound“ fenoménu s vystupňovanou noční retencí sodíku). Účinnost terapie lze pak dále zvýšit přidáním kalciových blokátorů a později i preparátů z dalších tříd antihypertenziv. Výsledky léčby je nutno hodnotit klinickými a laboratorními (kreatinin, GF, proteinurie) kontrolami v pravidelných obvykle dvou- až maximálně tříměsíčních intervalech. Mimořádný význam pravidelného kvantitativního sledování úrovně proteinurie dokládá skutečnost, že pomocí snížení proteinurie lze u diabetické nefropatie prokazatelně dosáhnout i zpomalení poklesu renální funkce (6, 15). Významnou roli v optimalizaci léčebného postupu mohou sehrát i vlastní kontroly krevního tlaku nemocným v domácím prostředí.

Od fáze pokročilé renální insuficience (kreatinin $\geq 200 \mu\text{mol/l}$) je nutná dispenzarizace nemocného nefrologem, který ve vhodnou dobu zajistí i včasnou přípravu pro náhradu funkce ledvin (vakcinace proti HBV, zajištění cévního přístupu pro hemodialýzu nebo implantace peritoneálního katétru pro CAPD, vyšetření před zařazením do čekací listiny na transplantaci ledviny aj.). Transplantace ledviny (u diabetu 1. typu v kombinaci s transplantací pankreatu) představuje pro diabetické pacienty optimální variantu

náhrady funkce ledvin, která nemocnému v porovnání s dialyzačními metodami zajišťuje nejlepší prognózu co do délky přežití při neporovnatelně lepší kvalitě života (3, 4).

Přestože jsou u diabetu 1. typu obdobně jako u nediabetických nefropatií dostupné údaje, ukazující na jistou míru účinnosti nízkoproteinové diety na zpomalení progresu DN (13), problémy s její praktickou implementací u již beztak dietně omezených nemocných s diabetem obvykle vedou k brzkému ochabnutí nadšení ze strany pacientů i lékařů. Aktuálně je pro nemocné s diabetem a DN doporučována střední míra restrikce proteinů v dietě na úrovni přibližně 0,6–0,9 g/kg t. hm./den.

Vznik renálního postižení u diabetu dramaticky zvyšuje riziko makrovaskulárních komplikací, které jsou hlavní příčinou úmrtí nemocných s DN. Nedílnou součástí péče o nemocné s DN musí proto být důsledné uplatnění všech opatření prokazatelně snižujících riziko rozvoje aterosklerózy. Samozřejmě by mělo být zanechání kouření, které je navíc podle některých údajů samostatným rizikovým faktorem progresu nefropatie. Zcela nedávno publikovali Gaede spol. (7) dlouhodobou analýzu přežívání skupiny 160 nemocných s diabetem 2. typu a mikroalbuminurií, kteří byli náhodně rozděleni do skupiny léčené podle standardních doporučení a skupiny s intenzifikovanou intervencí zaměřenou k následujícím cílovým hodnotám řady rizikových faktorů: glykovaný hemoglobin $< 4,8\%$ (podle IFCC), celkový cholesterol $< 4,5 \text{ mmol/l}$, triglyceridy $< 1,7 \text{ mmol/l}$ a krevní tlak $< 130/80 \text{ mm Hg}$. Hlavními intervenčními prostředky byla antidiabetika včetně inzulínu, antihypertenziva (téměř vždy včetně ACE-inhibitorů a/nebo AT-1 blokátorů), statiny a kys. acetylsalicylová. V průběhu více než 13 let sledování zemřelo v intenzifikované léčené skupině významně méně nemocných (24 vs. 40 pacientů) a významně nižší byla i úmrtnost z vaskulárních příčin a celkový počet vaskulárních příhod. Autoři studie navíc poukazují na velmi nízký výskyt nežádoucích účinků intenzifikované multifaktoriální léčebné intervence, která by tak měla být uplatněna časně a důsledně u většiny diabetických nemocných s počínajícím postižením ledvin.

Preventivní a léčebná opatření v jednotlivých stádiích nefropatie a nejčastější nedostatky a chyby v léčbě shrnují tabulky 2 a 3.

Tabulka 2. Doporučená nefro- a kardioprotektivní opatření a cíle u nemocných s diabetickou nefropatií (upraveno podle (8))

Intervence	Cíle dle stadia nefropatie: mikroalbuminurie (MAU) proteinurie
ACE-I a/nebo AT-1 blokátory + omezení proteinů v dietě (0,6–0,8 g/kg/24 hod.)	Snížení nebo normalizace MAU Stabilizace glomerulární filtrace (GF) Proteinurie $< 0,5 \text{ g/24 hod.}$ Pokles GF $< 0,03 \text{ ml/s/rok}$
Antihypertenzivní léčba	Krevní tlak $< 130/80$ nebo $125/75 \text{ mm Hg}^*$
Metabolická kompenzace	Glykovaný hemoglobin $\text{HbA}_{1c} < 5\%$ (dle IFCC)
Statiny	LDL cholesterol $< 2,6 \text{ mmol/l}$
Kys. acetylsalicylová	Prevence trombózy
Zanechání kouření	Prevence rozvoje aterosklerózy (a progresu nefropatie?)

*při proteinurii $> 1 \text{ g/24 hod.}$

Tabulka 3. Nejčastější nedostatky a chyby v péči o nemocné s diabetickou nefropatií

- Zahájení léčby ACE-I nebo AT-1 blokátory až po vzniku hypertenze
- Není dosaženo cílů z hlediska krevního tlaku a proteinurie
- Nedostatečné dávkování nebo zbytečné vysazování ACE-I nebo AT-1 blokátorů (pro obavy ze zhoršování renální funkce a hyperkalémie)
- Diuretika nejsou nasazována časně jako léčiva 2. volby (diabetes mellitus je stavem se sklonem k retenci Na^+ a tekutin; diuretika korigují možnou hyperkalémii v důsledku léčby ACE-I/AT-1 blokátory)
- Nevládnutí interkurentních příhod s rizikem zhoršení renální funkce (dehydratace a hyperkalémie při metabolické dekompenzaci, zanedbání prevence při léčbě nefrotoickými antibiotiky a vyšetření s podáním kontrastní látky)
- Je opomíjeno riziko progresu ostatních mikro- a makrovaskulárních komplikací (retinopatie, neuropatie, „diabetická noha“, aterosklerotické komplikace)

Vyplácí se agresivní přístup k léčbě s častými kontrolami!

Literatura

1. Araki S, Haneda M, Sugimoto T, Isono M, Isshiki K, Kashiwagi A, Koya D. Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 2983–2987.

2. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, DETAIL Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952–1961.

MUDr. Petr Bouček

Centrum diabetologie, IKEM
Vítězská 9, 140 21 Praha 4
e-mail: petr.boucek@ikem.cz

3. Bouček P, Saudek F, Pokorná E, Vítko Š, Kožnarová R, Adamec M, Lánská V. Kidney transplantation in type 2 diabetic patients: a comparison with matched non-diabetic subjects. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1678–1683.
4. Bouček P, Saudek F. Transplantace ledviny u nemocných s diabetem. In *Onemocnění ledvin u diabetes mellitus* Rychlík I, Tesář V, Eds. Praha: Tigris, 2005: 389–396.
5. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SN, Zhang Z, Shahinfar S. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–869.
6. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn SN, Cooper ME, Mitch WE, Brenner B. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004; 65: 2309–2320.
7. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580–591.
8. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005; 28: 164–176.
9. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–860.
10. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, Steffes MW. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(Suppl 1): S79–S83.
11. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870–878.
12. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433–2446.
13. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 627–632.
14. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 2285–2293.
15. Rossing P, Hommel E, Smidt UM, Parving HH. Reduction in albuminuria predicts a beneficial effect on diminishing the progression of human diabetic nephropathy during antihypertensive treatment. *Diabetologia* 1994; 37: 511–516.
16. Rossing P. The changing epidemiology of diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 1439–1444.
17. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941–1951.
18. Rychlík I, Berdych M, Jaroš M. Nediabetické nefropatie u diabetiků. In *Onemocnění ledvin u diabetes mellitus* Rychlík I, Tesář V, Eds. Praha: Tigris, 2005: 229–241.
19. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetic Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003; 290: 2159–2167.
20. The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A metaanalysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001; 134: 370–379.
21. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–986.
22. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
23. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *B M J* 1998; 317: 703–713.