

*Medicinska edukacija/
Medical education*

GLIKEMIJSKA KONTROLA I PRIMARNA
PREVENCIJA DIJABETESNE NEFROPATIJE

GLYCEMIC CONTROL AND PRIMARY PRE-
VENTION OF DIABETIC NEPHROPATHY

Correspondence to:

Dr Tamara Dragović

Klinika za endokrinologiju,
Vojnomedicinska akademija, Beograd.
E mail: drtamara@open.telekom.rs

Tamara Dragović

Klinika za endokrinologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd.

Sažetak

Ključne reči

dijabetes, terminalna bubrežna insuficijencija, dijabetesna nefropatija, mikroalbuminurija

Key words

diabetes, terminal renal failure, diabetic nephropathy, microalbuminuria

Incidenca šećerne bolesti progresivno raste širom sveta, čineći je jednim od ključnih zdravstvenih problema savremenog doba. Dijabetesna bolest bubrega je vodeći uzrok hronične bubrežne insuficijencije u razvijenim zemljama, a broj obolelih od terminalne bubrežne slabosti progresivno raste svake godine. U najužem smislu, primarna prevencija dijabetesne nefropatije predstavlja strogu kontrolu kvaliteta glikoregulacije koja ima za cilj pre svega smanjenje rizika od kontinuirane mikroalbuminurije, i u manjoj meri redukciju progresije ka makroalbuminuriji. Ovaj članak sažima aktuelne preporuke i ciljne vrednosti glikemijske kontrole kod dijabetičara, a na osnovu rezultata randomiziranih longitudinalnih studija koje su se bavile ovim problemom.

UVOD

Šećerna bolest predstavlja jedan od najvećih zdravstvenih problema 21-og veka. Ova bolest beleži konstantan porast incidence, kako u razvijenim zemljama zapadnog sveta, tako i u zemljama sa ubrznim ekonomskim razvojem. Prema poslednjim rezultatima Međunarodne federacije za dijabetes (International Diabetes Federation - IDF) iz 2013. godine, u svetu trenutno boluje oko 382 miliona osoba od oba tipa šećerne bolesti, a procenjuje se da će 2035.godine broj obolelih dostići cifru od 592 miliona (1). Epidemija dijabetesa povlači sa sobom i konstantan porast incidence i prevalence hroničnih komplikacija, uključujući i porast broja obolelih od dijabetesne bolesti bubrega i terminalne bubrežne insuficijencije.

Godišnje u svetu, od terminalne bubrežne insuficijencije (TBI) oboli više od jednog miliona osoba. Dijabetesna nefropatija je vodeći uzrok hronične bubrežne insuficijencije u zemljama zapadne Evrope i Sjedinjenim Američkim Državama. Dijabetičari čine 44% populacije bolesnika sa TBI u Americi i više od polovine bolesnika koji trenutno započinju lečenje dijalizom ili transplantacijom bubrega (2). Američki nacionalni program medicinske zaštite je procenio da je cena lečenja bolesnika sa TBI tokom 2010. godine iznosila oko 28.000 milijardi dolara (3). Dijabetesna nefropatija (DN) postaje ne samo medicinski, epidemiološki, već i socio-ekonomski problem. Zbog toga se danas, ulažu veliki naponi u prevenciju početne DN, kao i proces usporavanja progresije i odlaganja TBI.

DIJABETESNA BOLEST BUBREGA-DIJABETESNA NEFROPATIJA

Dijabetesna nefropatija (DN) je klinički sindrom koji se karakteriše kontinuirano povišenim urinarnim izlučivanjem albumina, porastom sistemskog arterijskog pritiska i progresivnim smanjivanjem jačine glomerulske filtracije (JGF), koje u toku nekoliko godina dovodi do TBI. Dijabetičari sa ovom komplikacijom imaju veću stopu kardiovaskularnog (KVS) morbiditeta i mortaliteta u odnosu na dijabetičare bez ove komplikacije, a ona je oko 80 puta veća od mortaliteta opšte populacije (4).

PRIRODNI TOK DIJABETESNE NEFROPATIJE

U tipu 1 šećerne bolesti od DN oboli 30-40% pacijenata. Najraniji pokazatelj bubrežne lezije u dijabetesu jeste pojava malih, ali abnormalnih nivoa albumina u urinu (mikroalbuminurija) (McA). Pacijenti koji imaju kontinuiranu McA nalaze se u fazi početne nefropatije. Kontinuirana McA se definiše kao izlučivanje albumina u urinu u intervalu od 30 do 299 mg/24h (od 30-299 mg/g mereno albuminsko/kreatininskim indeksom u kapi urina) u bar dva od tri uzastopna uzorka urina kontrolisana u razmaku od 3 do 6 meseci. McA je potencijalno reverzibilna. U oko 50-80% slučajeva u roku od 10 do 15 godina nastupa progresije ka kontinuiranoj makroalbuminuriji (preko 300 mg/24h) (5). Kod nelečenih bolesnika sa početnom DN nastupa progresivno smanjivanje JGF intenzitetom koji je individualan i kreće se u intervalu od 5-20 ml/min/godišnje. TBI će nastupiti kod 50% insulinski zavisnih dijabetičara tokom 10 godina od pojave manifestne

DN, a kod > 75% u intervalu od 20 godina (6,7). Zahvaljujući blagovremnim terapijskim procedurama i prevenciji, prirodni tok DN je značajno izmenjen tokom poslednjih decenija. Za razliku od gore navedenih podataka objavljenih početkom 80-ih godina prošlog veka, rezultati novih longitudinalnih studija su pokazale da procenat bolesnika koji progrediraju od mikroalbuminurije ka makroalbuminuriji u roku od 10 godina iznosi svega 30% (8, 9).

Kod tipa 2 šećerne bolesti, situacija je nešto povoljnija. Budući da tip 2 šećerne bolesti postoji u latentnoj formi nekoliko godina, oko 25% bolesnika već poseduje McA u vreme postavljanja dijagnoze osnovnog obolenja. Iz tog razloga u ovom tipu dijabetesa, nalaz McA nije visoko specifičan za početnu DN. Bez specifičnih intervencija, 20-40% bolesnika sa kontinuiranom McA će progredirati do DN, intenzitetom koji je strogo individualan, ali se drastično ne razlikuje od onog kod tipa 1 dijabetesa. Posle 20 godina od pojave manifestne DN, samo 20% bolesnika sa dijabetesnom bolesti bubrega će razviti TBI (4).

PREVENCIJA DIJABETESNE NEFROPATIJE

Prevencije DN u najširem smislu podrazumeva lečenje poznatih faktora rizika: hiperglikemije, hipertenzije, dislipidemije i prekid pušenja. U najužem smislu, primarna prevencija DN podrazumeva prevenciju početne nefropatije odnosno pojavu kontinuirane McA i odnosi se na strogu kontrolu kvaliteta glikoregulacije (10). Primarnu prevenciju DN bi trebalo započeti neposredno po postavljanju dijagnoze šećerne bolesti. Sa dijagnostikovanjem kontinuirano povišene urinarne ekskrecije albumina i početnom DN, kvalitet glikoregulacije ostaje bitan, ali ne i dovoljan faktor koji usporava progresiju dijabetesne bolesti bubrega. Ključnu ulogu u redukciji brzine opadanja JGF i usporavanju progresije DN, ima stroga kontrola sistemskog krvnog pritiska uz blagovremenu i redovnu primenu antihipertenzivne terapije (11).

MEHANIZAM NASTANKA HRONIČNIH KOMPLIKACIJA

Hiperglikemija, ključna karakteristika dijabetesa je fundamentalni uzrok hroničnih vaskularnih komplikacija osnovne bolesti, uključujući i dijabetesnu bolest bubrega. Šećerna bolest je stanje u kojem su ćelije svih tkiva „kupaču“ u hiperglikemijom miljeu. Mezangijumske ćelije bubežnih glomerulusa nisu u stanju da kontrolišu i redukuju transport glukoze u intraćelijski prostor kada se izlože visokoj koncentraciji glukoze u okolini. S obzirom da kod ovih ćelija (jednako kao i kod endotelnih ćelija kapilara retine i Schwannovih ćelije neurona) ne dolazi do nishodne regulacije glukoznog influksa u ćeliju, nastupa stanje u kojem intraćelijski mehanizmi energetske produkcije postaju nekontrolisani zbog preterane raspoloživosti energetskim substratom, pre svega glukozom. Posledično, raste produkcija slobodnih kiseoničnih radikala u mitohondrijama. Ovi izazivaju strukturne promene u lancu DNK koji zatim aktiviraju poli-ADP ribozu polimerazu (PARP) enzim. Ovaj enzim modifikuje ključni glikolitički enzim glicerol-aldehid-3-fosfat-dehidrogenazu (GAPDH), čime se smanjuje njegova aktivnost. Konačno smanjena aktivnost ovog enzima aktivi-

ra poznate mehanizme koji definitivno dovode do ćelijske destrukcije: poliol mehanizam, sintezu krajnjih produkata glukozilacije, heksozaminski obrazac sa strukturnom modifikacijom proteina od strane N-acetilglukozamina, protein-C kinazni mehanizam (12,13).

INTENZIVNA GLIKEMIJSKA KONTROLA

Stroga terapijska kontrola sa ciljem postizanja što optimalnijih vrednosti dnevne glikemije (near-normal) smanjuje rizik od povišene urinarne ekskrecije albumina i usporavaju progresiju dijabetesne lezije bubrega kod oba tipa šećerne bolesti.

Prve dve longitudinalne, kontrolisane studije koje su dokazale linearnu povezanost između stroge kontrole glikemije i redukcije rizika od pojave DN kod oba tipa dijabetesa bile su DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) i UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) studije. DCCT studija je obuhvatala 1441 bolesnika sa tipom 1 dijabetesa koji su bili podeljeni u dve grupe. Prvu grupu su činili dijabetičari lečeni intenzivnom insulinskom terapijom sa ostvarenim prosečnim vrednostima HbA1c manjim od 8%. U drugoj grupi se sprovodio konvencionalni modalitet lečenja (HbA1c od 9 do 10%). Grupa sa strogom glikemijskom kontrolom posle prosečnog praćenja od 6,5 godina, imala je za 34% manji rizik od nastanka McA u odnosu na grupu sa standardnim lečenjem (14). Da bi se utvrdilo u kojoj meri dobra glikoregulacija u ranoj fazi bolesti smanjuje dugoročni rizik od DN, izdvojena je kohorta od 1349 bolesnika koji su kao deo post-hoc epidemiološke analize (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications - EDIC) kontinuirano praćeni i periodično kontrolisani (15). Posle 7-8 godina od završetka prve faze studije (DCCT) u grupi koja je prethodno lečena intenzivnim modelom, početnu nefropatiju je razvilo 6,8% bolesnika; u konvencionalnoj grupi od početne DN je obolelo 15,8% bolesnika, što je činilo redukciju relativnog rizika za nastanak početne nefropatije od čak 59%.

UKPDS je takođe višecentarska longitudinalna studija koja je obuhvatala bolesnike sa novootkrivenim tipom 2 dijabetesa, randomiziranih u grupu sa intenzivnom glikemijskom kontrolom (HbA1c 7%) i grupu sa standardnom glikoregulacijom tokom studije (HbA1c 7,9%). Posle 9 godina praćenja intenzivna glikoregulacija je značajno smanjila rizik od početne nefropatije za 24% u odnosu na standardni modalitet lečenja (16). Slične rezultate dobija i Kumamoto studija sprovedena na 110 bolesnika sa tipom 2 dijabetesa koji su bili randomizirani u grupu sa intenzivnim modalitetom lečenja (HbA1c 7,1%) i grupu sa konvencionalnim modalitetom (HbA1c 9,4%) (17). Posle 6 godina praćenja, kontinuiranu McA je dobilo 7,7% bolesnika iz grupe sa dobrom glikoregulacijom i 28% bolesnika sa visokim HbA1c. Posle 8 godina praćenja proporcija razvoja McA je iznosila 11,5% u prvoj grupi i 43% u grupi sa lošom glikoregulacijom.

ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) i VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) su tri studije koje su takođe dale svoj doprinos u

dokazivanju da intenzivna glikemijska kontrola smanjuje razvoj McA kod bolesnika sa višegodišnjim tipom 2 dijabetesa (18,19,20). Ove studije su primarno imale za cilj da utvrde uticaj kvaliteta glikoregulacije na ishod KVS događaja kod ove populacije ispitanika. ACCORD studija je sprovedena na pacijentima sa višegodišnjim tipom 2 dijabetesa i pridruženim KVS obolenjem ili poznatim faktorima KVS rizika, koji su bili randomizirani u grupu sa intenzivnom glikemijskom kontrolom ($HbA1c \leq 6\%$) i grupu sa standardnom kontrolom ($HbA1c$ od 7 do 8%). Intenzivna glikemijska kontrola redukovala je rizik od mikroalbuminurije za 21% i makroalbuminurije za 32% (18). Primarni ishod ADVANCE studije je bila kombinacija mikrovaskularnih događaja (nefropatije i retinopatije) i glavnih neželjenih KVS događaja. Intenzivna glikemijska kontrola u ovoj studiji ($HbA1c \leq 6,5\%$) postigla je signifikatnu redukciju pojave nove mikroalbuminurije za 9% i makroalbuminurije za 30% (19). Konačno, rezultati VADT studija sprovedena na bolesnicima sa tipom 2 dijabetesa duže evolucije, pokazuju da intenzivna glikemijska kontrola ($HbA1c$ 6,4%), smanjuje rizik od mikroalbuminurije za 21% i makroalbuminurije za 32% u odnosu na standardnu terapiju ($HbA1c$ 8,4%) (20).

Što se tiče progresije ka makroalbuminuriji, u DCCT studiji je stroga glikemijska kontrola signifikantno redukovala relativni rizik od progresije za 83%. Dobra glikoregulacija imala je i dugoročni povoljan efekat, pa je 8 godina od završetka DCCT studije, u grupi sa intenzivnom kontrolom bilo samo 9 slučajeva progresije ka makroalbuminuriji (1,4%) u odnosu na grupu sa lošijom glikoregulacijom u kojoj je registrovano 59 istih bolesnika (9,4%) (15). U slično dizajniranoj Stockholm studiji sprovedenoj na 102 bolesnika sa tipom 1 dijabetesa, intenziviranje insulinske terapije ($HbA1c$ 7,1%) je bilo udruženo sa progresijom ka makroalbuminuriji kod samo 2,1% ispitanika, u odnosu na grupu sa lošijom glikoregulacijom ($HbA1c$ 8,5%) gde je uočeno 16,5% bolesnika sa makroalbuminurijom (21).

Slični rezultati su uočeni kod bolesnika sa tipom 2 dijabetesa. U dugoročnom praćenju bolesnika iz Kumamoto studije, dve godine posle kompletiranja originalne randomizacije, ostvarena je signifikantna redukcija progresije ka makroalbuminuriji od 16% u grupi sa prethodnom intenzivnom terapijom, u odnosu na 40% ispitanika sa prethodnim standardnim modalitetom lečenja (17). U UKPDS studiji je relativni rizik od razvoja makroalbuminurije u grupi sa strogom glikoregulacijom bio niži u odnosu na konvencionalnu grupu (4,4% vs 6,5%), mada nesignifikantno. U svim navedenim studijama ukupan broj individua sa mikroalbuminurijom koji su razvili makroalbuminuriju je bio mali, naročito u grupama sa intenzivnom terapijom; shodno tome razlika u stopi progresije ka makroalbuminuriji između intenzivne i standardne glikoregulacije je postojala, ali nije pokazivala visoku statističku značajnost.

Većina prospektivnih randomiziranih studija koje su ispitivale efekat glikemijske kontrole na prevenciju opadanja JGF su limitirane malim brojem ispitanika koji su dostigli ciljani ishod u redukciji glomerulske filtracije. Ipak DCCT/EDIC post hoc analiza je saopštila da je 1% bolesnika koji su prethodno lečeni intenzivnim modalitetom razvi-

lo redukciju klirensa kreatinina na manje od 70 ml/min/1,73m², u odnosu na 4% onih koji su lečeni konvencionalnim modalitetom, što predstavlja značajnu razliku (15). Intenzivno lečenje u UKPDS studiji je bilo udruženo sa 67% redukcijom rizika od dupliranja serumskog kreatinina posle devet godina praćenja. Niti jedna od poslednje tri velike studije nije pokazala korist od intenzivne glikemijske kontrole na brzinu opadanje JGF izražene kao dupliranje serumskog kreatinina (18,19,20). Prema tome dokaz da intenzivna glikemijska kontrola redukuje mikrovaskularne komplikacije dijabetesa se bazira skoro isključivo na prevenciji mikroalbuminurije, redukciju progresije ka makroalbuminuriji i na prevenciju retinopatije. Dokaz o prevenciji drugih intermediternih mikrovaskularnih ishoda uključujući redukciju JGF (ili dvostruki porast kreatinina u serumu) je vrlo oskudno i kontroverzno. Mada ne postoje dokazi da stroga glikoregulacija usporava progresiju ka TBI, činjenica da ona odlaže nastanak ranih faza u razvoju hronične bubrežne bolesti, vodi indirektno i odlaganju uremije. Ipak koristan efekat insistiranja na intenzivnoj glikoregulaciji postaje slabiji, u odnosu na loše posledice i rizik od hipoglikemija koji postoji kod ove populacije bolesnika (22).

RIZIK OD HIPOGLIKEMIJE

Osnovni rizik koji sa sobom nosi insistiranje na strogom održavanju tzv. near-normal glikemije kod dijabetičara je opasnost od hipoglikemija. Njihova učestalost je naročito izražena kod starijih bolesnika sa pridruženim KVS morbiditetima uključujući i pacijente sa dijabetesnom bolesti bubrega.

Poslednje tri velike studije na bolesnicima sa tipom 2 dijabetesa, su pokazale značajan porast teških hipoglikemija kod pacijenata na intenzivnoj terapiji (1,5 do 3 puta), bez smanjivanja rizika od primarnog ishoda definisanog kao kombinacija različitih KVS događaja. ACCORD studija je imala za cilj da utvrdi u kolikoj meri stroga glikemijska kontrola i održavanje $HbA1c \leq 6\%$ smanjuje rizik od KVS događaja kod bolesnika sa dugotrajnim dijabetesom i pridruženim KVS obolenjima. U ovoj studiji je komparacija glikemijske kontrole prekinuta vrlo rano, zbog povišene stope mortaliteta svih uzroka u grupi sa strogom glikoregulacijom, uz sličan porast KVS mortaliteta u obe grupe. Ova grupa je imala i signifikantno veću učestalost teških hipoglikemija (18). Mada inicijalna analiza nije uspela da utvrdi direktnu povezanost stope smrtnosti sa hipoglikemijama, ova i ostale dve studije sa sličnim ciljem su utvrdile, da osobe sa dužom evolucijom šećerne bolesti, anamnestičkim podacima o teškim hipoglikemijama, generalizovanom aterosklerozom i starija starosna dob imaju manje benefita od insistiranja na strogoj glikemijskoj kontroli (18,19,20).

Skolonost ka hipoglikemiji je naročito prisutna kod bolesnika sa DN i hroničnom insuficijencijom (stadijumi 4 i 5), pre svega zbog smanjenog klirensa insulina i nekih oralnih hipoglikemika koji se koriste u lečenju šećerne bolesti. Poznato je da se oko jedne trećine insulinske degradacije obavlja u bubregu, tako da je redukcija JGF povezana sa prolongiranim poluživotom insulina. To je razlog zbog kojeg ovi pacijenti moraju modifikovati dozu insulina ili oralnog hipoglikemika (23). Drugi, ne manje bitan razlog je činjenica

da u održavanju homeostaze glukoze u krvi, važnu ulogu u produkciji glukoze imaju i jetra i bubrež. Sa smanjivanjem bubrežne mase smanjuje se i glukoneogeneza u bubrežima, a time i raspoloživost glukozom kako između obroka tako i u uslovima stresa (24).

PREPORUKE

Epidemiološka analiza DCCT/EPIC i UKPDS studija su pokazale da je za većinu odraslih dijabetičara, a u cilju smanjivanja rizika od nastanka microalbuminurije, razumno održavanje vrednosti HbA1c od oko 7% ili niže. Analizom rezultata istih studija je pokazano da dodatna redukcija HbA1c od oko 6%, dodatno smanjuje rizika od svih mikrovaskularnih komplikacija dijabetesa. S obzirom da je insistiranje na niskim vrednostima HbA1c kod većine bolesnika sa tipom 1 šećerne bolesti udruženo sa povećanim rizikom od teških hipoglikemija, kao i poznavanje rezultata navedenih longitudinalnih studija na bolesnicima sa tipom 2 šećerne bolesti, rizik od hipoglikemija može prevazići koristan efekat stroge glikemijske kontrole.

Vodeći se ovim rezultatima, Američka asocijacija za dijabetes (American Diabetes Association-ADA) u svojim najnovijim preporukama smatra da je za većinu bolesnika sa tipom 2 šećerne bolesti razumno insistirati na održavanju vrednosti HbA1c < 7%, sa optimalnim održavanjem glikemije natašte između 3,9 mmol/L i 7,2 mmol/L i vrednostima postprandijalnih glikemija do 10 mmol/L. Kod određene populacija bolesnika (mlađa životna dob, odsustvo komorbiditeta, kraća evolucija bolesti) trebalo bi insistirati i na HbA1c ≤ 6,5%. Starije osobe sa dužom evolucijom bolesti i pridruženim komorbiditetima bi trebalo da održavaju nivo HbA1c od 7% do 8%. Preporučene vrednosti za adolescente i mlade osobe sa tipom 1 dijabetesa su HbA1c ≤ 7,5% (22). ADA deli zajedničke preporuke sa Evropskim savezom za proučavanje dijabetesa (European Association for the Study of Diabetes-EASD) (25). Američko udruženje kliničkih endokrinologa (American Association of Clinical Endocrinologists-AACE) i dalje forsira preporuke po kojima bi

trebalo insistirati na strogoj glikoregulaciji za većinu bolesnika sa ciljnim vrednostima HbA1c ≤ 6,5%; za rizičnu populaciju bolesnika toleriša sa vrednost HbA1c > 6,5% (26).

Niti jedna od ovih organizacija ne poseduje posebne preporuke specifične za bolesnike sa DN. Američka organizacija National Kidney Foundation prihvata ADA preporuke po kojima bi za većinu pacijenata ciljna vrednost HbA1c bila ≤ 7%. Analiza prethodnih studija je kod dijabetičara u stadijumu 4 i 5 hronične bubrežne slabosti, registrovala skok mortaliteta sa porastom HbA1c >10% ali i sa HbA1c ≤ 6%. Iz tog razloga National Kidney Foundation smatra da su kod dijabetičara starije životne dobi sa manifestnom DN preporučene vrednosti HbA1c od 7 do 8% (26). Što se tiče uremičnih dijabetičara, neke ali ne i sve observacione studije, su pokazale da održavanje HbA1c do 9% vodi boljem ishodu preživljavanja, manjem broju hospitalizacija i manjem riziku od KVS ishoda. Ova udruženost međutim nije testirana u prospektivnim randomiziranim studijama sa većim brojem ispitanika, tako da do sada nisu ušle u zvanične preporuke (27, 28).

ZAKLJUČAK

Preporuke koje se odnose na primarnu prevenciju DN sa pre svega odnose na strogu glikemijsku kontrolu. Ove preporuke se baziraju na rezultatima prospektivnih randomiziranih studija koje su pokazale linearnu povezanost između kvaliteta glikoregulacije i redukcije rizika od mikroalbuminurije, i umanjenoj meri, redukciji progresije ka makroalbuminuriji. Dokaz o efektu stroge glikemijske kontrole na redukciji JGF ili dupliranju serumskog kreatinina je oskudno i neubedljivo. Ipak kod ovih bolesnika bi trebalo insistirati na očuvanju dobre glikoregulacije zbog redukcije rizika od drugih mikrovaskularnih komplikacija i KVS događaja, uz oprez od loših posledica moguće hipoglikemije.

Abstract

Diabetes mellitus is a worldwide public health problem whose incidence rapidly increases. Diabetic kidney disease is a leading cause of chronic kidney disease in developed countries. The absolute number of kidney failure cases, caused by diabetic nephropathy is rising dramatically. Primary prevention refers particularly to the strict metabolic control that can reduce the risk for development of elevated urinary albumin excretion, and delays its progression. This article summarizes current recommendations regarding glycemic control in diabetic patients, including those with diabetic kidney disease, based on the results of long-term randomized clinical trials.

LITERATURA

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th edn. Brussels, Belgium:International Diabetes Federation, 2013. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Incidence of end-stage renal disease attributed to diabetes among persons with diagnosed diabetes-United States and Puerto Rico, 1997-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010; 59:1361-6.
3. de Boer IH, Rue TC, Hall YN, Heagerty PJ, Weiss NS, Himmelfabb J. Temporal trends in the presence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2011 Jun; 305:2532-9.
4. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, et al. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care.* 2004 Jan; 27 Suppl 1:S79-S83.
5. Mogensen CE, Chachati A, Christensen CK, Close CF, Deckert T, Hommel E, et al. Microalbuminuria: an early marker of renal involvement in diabetes. *Uremia Invest.* 1985-1986; 9(2):85-95.
6. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes.* 1983 May; 32 Suppl 2: 64-78.
7. Bilous R, Marshall S. Clinical aspects of nephropathy. In: Alberti K, Immet P, de Fronzo R, editors. *International Textbook of Diabetes Mellitus.* 2nd ed. Chichester: Wiley&Sons Ltd; 1997. p. 97-108.
8. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Enhancing the predictive value of urinary albumin for diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Feb;17(2):339-52. Epub 2006 Jan 4. Review. Erratum in: *J Am Soc Nephrol.* 2006 Apr;17(4):1201.
9. Marshal S. Recent advances in diabetic nephropathy. *Postgrad Med J.* 2004 Nov; 80(949):624-33.
10. Wolf G, Ritz E. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes prevention and patient management. *J Am Soc Nephrol.* 2003 May; 14(5):1396-405.
11. Gross J, de Azevedo M, Silveiro S, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention and treatment. *Diabetes Care.* 2005 Jan; 28(1):176-88.
12. Forbes J, Cooper M. Mechanism of diabetic complications. *Physiol Rev.* 2013 Jan; 93: 137-88.
13. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. *Diabetes.* 2005 Jun; 54:1615-25.
14. The Diabetes Control and Complication 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 Sep; 329:977-86.
15. de Boer IH, Sun W, Cleraly PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, Zinman B. DCCT/EDIC Research Group: Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2011 Dec; 365:2366-76.
16. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in over-weight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998 Sep; 352:854-65.
17. Shichini M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2000 Apr; 23 Suppl 2:B21-9.
18. Ismail- Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. ACCORD trial group: Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcome in type 2 diabetes: An analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet.* 2010 Aug; 376: 419-30.
19. Patel A, McMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Jun; 358:2560-72.
20. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. VADT Investigators: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009 Jan; 360:129-39.
21. Reichard P, Britz A, Cors I, Nilsson BY, Sobocinsky-Olsson B, Rosenqvist U. The Stockholm diabetes intervention study (SDIS): 18 months results. *Acta Medica Scandinavica.* 1988; 224:115-22.
22. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2014. *Diabetes Care.* 2014 Jan; 37 Suppl 1:S14-80.
23. Kovesdy CP, Sharma K, Kalantar-Zadeh K. Glycemic control in diabetes CKD patients: Where do we stand? *Am J Kidney Dis.* 2008 Oct; 52:766-77.
24. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: Therapeutic implications. *Diabet Med.* 2010 Feb; 27:136-42.
25. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 1 diabetes: A patient-centered approach. *Diabetes Care.* 2012; 35:1364-79.
26. AACE Consensus Statement. American Association of Clinical Endocrinologists comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement. *Endocr Pract.* 2013 May-Jun; 19 (Suppl 2):1-38.
27. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practise Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis.* 2012; 60(5):850-86.
28. Riveline JP, Teynie J, Belmouaz S, Franc S, Dardari D, Bauwens M, et al. Glycaemic control in type 2 diabetic patients on chronic haemodialysis: Use of a continuous glucose monitoring system. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Apr; 24:2866-71.