

DIJABETES I BOLESTI BUBREGA

(Besim Prnjavorac, Ivan Cikojević)

1.0 UVOD

Procenat dijabetičara u dijaliznoj populaciji sve je veći, u cijelom svijetu, osobito u razvijenim zemljama. I u manje razvijenim zemljama njihov procenat raste srazmjerno općem razvoju sredine. Ova činjenica se može obrazložiti s više aspekata. Kao prvo, očekivano trajanje života sve je duže, a procenat dijabetičara se povećava sa starošću populacije. Drugo – sve je više gojaznih u općoj populaciji, sedenterne navike i prekomjerna ishranjenost pogoduju lošoj regulaciji glikemije. Bolja zdravstvena zaštita u cjelini produžuje život, pa je i time povećan procenat dijabetičara u općoj populaciji.

Regulacija glikemije se procjenjuje kroz procenat glikoziranog hemoglobina (HbA1c). Općenito pravilo da se teži što manjem procentu HbA1c kod bolesnika sa oštećenjem bubrega ne može primjenjivati u cjelosti, budući da dijabetičari, osobito starije dobi, vrlo često imaju kardiovaskularne bolesti, a i druga komorbitetna stanja, o čemu treba voditi računa. Kod ovih kategorija ciljne vrijednosti glikemije, a i HbA1c su nešto drugačije.

VODIČ 1. DIJAGNOZA DIJABETIČNE NEFROPATIJE

Hronična bolest bubrega kod bolesnika s diabetes mellitusom (DM) može biti dijabetična nefropatija (što je mnogo češće), ali i druga bolest bubrega koja nije uzrokovana dijabetesom (što je ipak znatno rjeđe). Stoga se dijagnozi dijabetičke nefropatije mora pristupiti sa sveobuhvatnim pogledom na patologiju bubrega, a ne apriorno poremećaj smatrati dijabetičkom nefropatijom. U toj nakani potrebno se držati slijedećih postulata (1).

1.1. Pacijent s dijabetesom mora biti analiziran (skrining) na dijabetičnu nefropatiju 1x godišnje. Skrining mora početi:

- Pet godina nakon postavljanja dijagnoze dijabetes tip 1 (1A), ili
- Odmah po uspostavi dijagnoze DM tipa 2 (1B).

1.1.1. Skrining na dijabetičnu nefropatiju uključuje:

- Određivanja omjera kreatinin albumin (ACR-albumin-creatinne ratio) (B);
- Određivanje kreatinina u plazmi i klirensa kreatinina metodom eGFR (MDRD); (1B).

1.2. Povišenje omjera ACR mora biti utvrđeno u urinu u kojem je isključena infekcija mokraćnih puteva, u najmanje dva uzorka urina u razmaku 3-6 mjeseci. (1B).

- Mikroalbuminurija se definira kao ACR između 30-300 mg/g.
- Makroalbuminurija je definirana kao ACR >300mg/g.
- Najmanje 2 od 3 uzorka moraju biti unutar definiranih vrijednosti da bi se potvrdio nalaz albuminurije (mikro ili makro).

- 1.3.** Kod većine bolesnika s HBB, bolest se može pripisati dijabetesu ako:
- je prisutna makroalbuminurija (1B), ili
 - ako je dokazana dijabetična retinopatija (1B). Treba voditi računa o ranije datoj napomeni da bolest bubrega kod dijabetičara ne mora obavezno biti dijabetička nefropatija.
 - kod DM1 ako traje više od 10 godina (1A).
- 1.4.** Drugi uzroci bolesti bubrega treba da budu razmatrani u slijedećim situacijama (1B):
- Odsustvo dijabetičke retinopatije;
 - Spora ili brza progresija GFR;
 - Brza progresija proteinurije i nastanak nefrotskog sindroma;
 - Refraktarna hipertenzija;
 - Prisustvo patološkog sedimenta urina;
 - Simptomi i znaci druge sistemske bolesti;
 - >30% pada eGFR unutar 2-3 mjeseca nakon uvođenja u terapiju ACE-I ili ARB.

1.2.0. OSNOVA ZA PRAVLJENJE VODIČA ZA DIJAGNOZU DIJABETIČNE NEFROPATIJE

Dijabetična bolest bubrega uglavnom se dijagnostički temelji na nalazu proteinurije. Kako bi se razvili instrumenti za što raniju uspostavu dijagnoze DBB ustanovljene su metode za dijagnosticiranje inimalne količine proteina u urinu (mikroalbuminurije). Sadašnji prag albuminurije, koji se može dijagnostički otkriti, jeste 30mg/DU, ili ACR 30mg/g. Danas se pojam „incipijentna dijabetička nefropatija“ uglavnom vezuje za pojam „mikroalbuminurija“.

Da bi se dobila lakša orijentacija za razlikovanje DBB od drugih bolesti bubrega praktičan orjetir pruža tabela 1.

| GFR ml/min | CKD stupanj | Normoalbuminurija | Mikroalbuminurija | Makroalbuminurija |
|------------|-------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| >60 | 1 + 2 | U riziku | Moguća DBB | DBB |
| 30-60 | 3 | Vjerovatno ne DBB | Moguća DBB | DBB |
| < | 4 + 5 | Vjerovatno ne DBB | Vjerovatno ne DBB | DBB |

Tabela 1. Vjerovatnoća da je bubrežna bolest uzrokovana s DM, u zavisnosti od stupnja proteinurije i eGFR.

Budući da osobe sa dijabetesom mogu imati i bolesti bubrega druge etiologije, izraz dijabetična nefropatija (DBB) treba rezervirati za biopsijom bubrega dokazanu

dijabetičnu nefropatiju. Ipak, biopsija bubrega, radi uspostave dijagnoze DBB, rutinski se ne radi.

Kod tumačenja nalaza ACR treba uzeti u obzir činjenicu da je kod zdravih žena nešto niža vrijednost kreatinina u urinu, nego kod zdravih muškaraca, pa će stoga i izvedeni (izračunati) parametar ACR kod žena biti veći nego kod muškaraca, za jednako izmjereni nivo proteinurije. Stoga je još uvijek u razmatranju prijedlog da se „cutoff“ ACR uzme za žene viši nego za muškarce.

Mikroalbuminurija je dosta senzitivna test za bolesti bubrega, ali ne i specifičan za DBB. Vodič preporučuje da se kod svih bolesnika s uspostavljenom dijagnozom DM skrining na mikroalbuminuriju radi jedanput godišnje.

Upotrebljivost eGFR, kao skrininga za DBB, manje je pouzdana. Poznato je da se kod mnogih bolesnika s DM i HBB mjeri „visoko normalni“ eGFR. Sam eGFR može otkriti HBB u prilično odmakloj fazi, u stupnju 3. Izračun glomerularne filtracije na ovaj način (upotrebom MDRD formule, tj. Modification of Diet in Renal Disease), nije najbolji u svim slučajevima DBB, te su sada u provjeri (ispitivanju), druge formule za izračun glomerularne filtracije.

Preporučeno je da skrining dijabetičara na DBB obavezno uradi 5 godina nakon uspostave dijagnoze DM1, a odmah kod DM2. S druge strane, uočena je pojava rane prolazne albuminurije u samom početku DM1, koja nestaje s normalizacijom glikemije (2).

UKPDS studija je pokazala da se s uspostavom dijagnoze DM2 kasni u prosjeku 8 godina, te da je kod 6,6% novootkrivenih bolesnika s DM2 već prisutna mikroalbuminurija, u prosjeku oko 50 mg/L/24h. Ista studija je pokazala čak 28% hipertenzivnih, kod novootkrivenih DM2 pacijenata (3).

Obrazloženje za dijagnozu DBB kod DM, ako su ispunjeni kriteriji makroalbuminurija+dijabetička nefropatija, ili pak mikroalbuminurija i 10 godišnje trajanje DM1. Kod biopsije bubrega, u cilju uspostave dijagnoze DBB, opisani su karakteristični slijedeći nalazi: a) povećanje volumena mezangija; b) zadebljanje bazalne membrane glomerula; c) tubulointersticijske promjene; (uočiti izostanak stajične infiltracijem ili odlaganje materijala) (4, 5, 6, 7). Izraženost ovih promjena je srazmjerna masovnosti proteinurije i padu eGFR.

Atipični simptomi i znaci kod dijabetičara s albuminurijom nalažu preciznije ispitivanje bolesti bubrega, a koja nije uzrokovana dijabetesom. Generalizirana vaskularna bolest je tipična za dijabetes, ali može biti i drugog uzroka (B). Na ovo posebno treba misliti kod refrakterne hipertenzije, ali i kod signifikantnog oštećenja bubrežne funkcije nakon uvođenja ACE-I ili ARB (tj. RAS blokade). Ovaj nalaz ukazuje na moguću stenozu s. renalis, izolirano ili u sklopu generaliziranog vaskulitisa. U ovim situacijama moguća je potreba za doppler pretragom, ali i za kontrastne pretrage u nekim slučajevima. Davanje radiološkog kontrasta kod dijabetičara, osobito kod DBB, zaslužuje poseban oprez, te će posebno biti i razmatrano.

U svakom slučaju pacijenti s HBB i DM, u odsustvu druge dokazane bolesti, treba da budu tretirani kao DBB.

Rizik primjene kontrastnih sredstava. Kod bolesnika s DM veći je nego u općoj populaciji, čak i prije nastanka DBB. Još uvijek ne postoji usvojena definicija RCN (radiokontrasne nefropatije), ali neke činjenice je potrebno podcrtati. Uzima se da je dvostruko povećanje kreatinina patognomonično, ili smanjenje eGFR za 25 % (ali ponekad i uz potrebu za dijalizom). Porast kreatinina se dešava unutar 48-72 sata, s maksimumom unutar sedam dana. Rizik za nstanak RCN je veći kod HBB i DBB istovremeno, nego ako se bolesti pojave kao pojedinačne. Rizik za nastanak RCN je manji od 3 % u općoj populaciji, 5-10% kod DM, ali 20-50 % kod DM sa DBB (8,9). Rizik od RCN povećavaju nesteroidni antireumatici (NSAR), aminoglikozidi, amfotericin. Infuzione otopine, uobičajene nakon davanja kontrasta, treba da budu u umjerenoj količini, da bi se izbjeglo pretočenje vodom. Preporučena je uotreba 0,45 % NaCl, u količini 1 ml/kgTT/h, tokom 6-12 sati. Međutim, pacijente s HBB sa ili bez DBB, treba promatrati separatno i procjeniti da li su skloni kumulaciji vode u organizmu (10). Smatra se da davanje više od 100 ml hiperosmolarnog kontrasta značajno povećava rizik od RCN. Međutim kod pacijenata s GFR manjom od 30ml/min već 30 ml kontrasta znatno povećava rizik od RCN. Nisu svi kontrasti jednako rizični a nejonski kontrasti su manje rizični. Izo-osmolarni kontrasti (npr. iodixanol), su manje rizični nego nisko-osmolarni kontrasti (11). U sklopu RCN, kod pacijenata koji uzimaju metformin, može se razviti laktacidoza. Stoga se metformin mora isključiti 48 sati prije kontrastne pretrage. Inače upotreba metformina nije preporučena kod pacijenata s CKD i DBB, a mora biti isključen ako je kreatinin u plazmi veći od 160 μ mol/L (Vidjeti vodič 2).

Obustaviti lijekove koji povećavaju rizik od RCN 48 sati prije procedure (12,13)

- Nesteroidni antireumatici
- Aminoglikozidi
- Amfotericin B
- Metformin

Dati iv. Otopine 1ml/kg/h 6-12 h prije davanja kontrasta

- Dati 0,9% NaCl ili Na-bikarbonat 154 mEq/L (12, 13, 14)
- Provjeriti balans vode kod pacijenata s stadijem 4 CKD ili kod prijeteće kardijalne dekompenzacije.

N-Acetylcystein 600 mg per os 2xdnevno, dan uoči radiološke kontrastne pretrage (18,19,21)

Upotrebiti minimalni dostatni volumen kontrastnog sredstva, <30 ml, ako je moguće.

Upotrijebiti izo-osmolarni ili nejonski kontrast (15,16,17, 20)

Razmotriti hemofiltraciju kod pacijenta s kreatininom >2mg/dl (176 μ mol/L)

Metformin koristiti samo ako je GFR>40ml/min, radi rizika laktacidoze.

Tabela 2. Strategija smanjenja rizika kod upotrebe radiokontrastnih sredstava kod DM.

1.3. OBRAZLOŽENJA NA VODIČ O DIJAGNOSTICI DIJABETIČKE NEFROPATIJE

Iako je mikroalbuminurija prvi simptom DBB nema klinički potvrđenih podataka, u velikim randomiziranim studijama, da rano otkrivanje i tretman mikroalbuminurije značajno smanjuje pogoršanje GFR, progresiju HBB prema višim stadijima ili opću smrtnost. Štoviše, utvrđeno je da kod oko 30-50 % pacijenata s ustanovljenom mikroalbuminurijom, ona spontano nestaje. Nije objašnjeno da li je ovaj nestanak mikroalbuminurije potpuno spontan, ili je vezan za primjenu ACE-I ili ARB. U svakom slučaju je izvjesno da je dobra kontrola glikemije i arterijskog krvnog tlaka od presudne važnosti za pojavu, ali i nestanak mikroalbuminurije.

Svakako treba obratiti pažnju na ortostatsku proteinuriju, koja može biti ograničavajući faktor za pravilno tumačenje albuminurije („konfounding“). Korištenje prekonnočne albuminurije (uriniranje pred spavanje, a potom analiza prvog jutarnjeg urina) je moguće kao izbjegavanje uticaja ortostatske proteinurije, ali ovo u istraživanjima nije u potpunosti potvrđeno (22, 23).

Ali kao generalno pravilo treba prihvatiti činjenicu da su pacijenti s mikroalbuminurijom 3-4 puta rizičniji za nastanak DBB, nego oni s normalalbuminurijom (do 30 mg/L/24h). Budući da ACE-I i ARB mijenjaju tok albuminurije, prihvaćeno je da se kao izvjesna prihvata makroalbuminurija ustanovljena prije primjene ACE-I ili ARB (naravno uz prethodno isključenje proteinurije (albuminurije) zbog upale mokraćnih puteva.

Također treba ponoviti da MDRD formula za izračun eGFR nije apsolutno promjenljiva kod DBB.

Za sve pacijente s CKD i DBB moraju se uzeti u obzir svi anamnestički podaci o familiarnoj pojavi moždanih udara, hipertenzije, infarkta i općenito kardiovaskularnih, ali i drugih metaboličkih blesti.

1.4. PREPORUKE ZA BUDUĆA ISTRAŽIVANJA

Albuminurija je dosta osjetljiv parametar za oštećenje bubrega, ali ne i dovoljno specifičan. Da bi se već u ranoj fazi nastanka mikroalbuminurije moglo pretpostaviti o kojem se temeljnom patofiziološkom mehanizmu radi, a samim tim i o etiologiji oštećenja, preporučena su slijedeća dalja istraživanja.

- Istraživanja biomarkera renalnog oštećenja, pogotovo utvrđivanje markera oštećenja podocita; Ustanovljavanje imunoreaktivnih proteina u urinu, koji su specifični za oštećenja podocita.
- Analiza faktora rasta i nastanka upalnog tkiva, te u tom smislu biomarkeri upale, citokini, faktori neoangiogeneze, markere oksidativnog stresa.
- Genetski faktori koji utiču na oštećenje bubrega;
- Ustanovljavanje preciznije formule za eGFR, primjenljive kod DM.

2. VODIČ 2. TRETMAN HIPERGLIKEMIJE I OPĆENITA SKRB DIJABETIČARA S HRONIČNOM BOLESTI BUBREGA

Hiperglikemija je osnovni nalaz kod dijabetesa i temeljni uzrok vaskularnih poremećaja kod dijabetičnih bolesnika, osobito „ciljnih organa“. Temeljni je mehanizam u nastanku komplikacija, uključujući komplikacije na bubrežima. Intenzivni tretman hiperglikemije prevenira DBB i usporava progresiju već nastale bolesti.

2.1. Ciljni HbA1c je <7,0 % za opću populaciju, ne razmatrajući pri tome prisustvo ili odsustvo hronične bolesti bubrega (1A).

2.2. Kod pacijenata s rizikom od čestih hipoglikemija ne preporučuje se obavezno dostizanje ciljnih HbA1c od 7,0% (1A).

2.3. Kod pacijenata s komorbiditetima i značajnim rizikom za nastanak hipoglikemija, te kod onih s kratkim očekivanim trajanjem života, preporučuje se ciljni HbA1c iznad 7,0% (2C).

2.2.0. OSNOVA ZA PRAVLJENJE VODIČA ZA TRETMAN HIPERGLIKEMIJE I OPĆU PREVENCIJU NASTANKA DIJABETIČNE NEFROPATIJE

Preporuke korištene za izradu vodiča temeljene su kontroliranim, randomiziranim višegodišnjim studijama, koje su obuhvatile veliki broj ispitanika i trajale više godina, uz mogućnost nastanka i praćenja eventualnih komplikacija.

Tretman diabetes mellitus-a tipa 1. Već je ranije navedeno da je skrining na mikroalbuminuriju obavezan nakon pet godina trajanja DM1. Radi se o značano mlađoj populaciji, za koju nije očekivati veći broj konkomitantnih bolesti. Kada je riječ o DM tipa 1 uočeno je da je intenzivni tretman diabetesa značajno smanjio pojavnost albuminurije, a samim tim i drugih komplikacija dijabetesa. U jednoj od najčešće citiranih studija je DCCT (24) koja je obradila 1441 pacijenta, sa skupine nakon randomizacije, uz praćenje od 6,5 godina. Skupina s intenzivnim tretmanom imala je prosječan HbA1c 7,2%, a kontrolna skupina s konvencionalnim inzulinskim tretmanom 9,1%. U skupini s intenziviranim tretmanom postotak pacijenata s mikroalbuminurijom je bio za 34% manji. U kontrolnoj skupini su zabilježene i znatno češće komplikacije tipa dijabetične retinopatije, koja se javljala sa ili bez albuminurije (24).

Tretman diabetes mellitus-a tipa 2. Rezultati istraživanja sveobuhvatnih, kontroliranih i randomiziranih studija govore u prilog smanjenja albuminurije i nastanka komplikacija dijabetičke nefropatije kod tipa 2 dijabetesa, ako se primjeni intenzivni tretman kontrole glikemije. U svojoj studiji na populaciji od 110 ispitanika Kumamoto je dobio da je nakon 6 godina tretmana intenzivnom inzulinskim protokolom prosječan HbA1c 7,1%, u usporedbi sa standardnim (konvencionalnim) inzulinskim protokolom, gdje je HbA1c bio

prosječno 9,4 % (25). Nakon 5 godina 7,7 % ispitanika s intenzivnim kontrolom glikemije, je imalo albuminuriju, a kod standardnog tretmana 28%. Nakon 8 godina praćenja istih ispitanika, kon intenzivno kontrolirane glikemije je albuminurije je zabilježena kod 11,5%, a kod standardnog tretmana 43,5%.

ADA standardno praćenje regulacije glikemije. Iako se praćenje glikemije čini izličnim da kao preporuka stoji u tekstu ovog vodiča, dugogodišnje praćenje nadzora dijabetičara od strane zdravstvenih profesionalaca, nalaže da se ponovo podcrta praćenje pojedinih parametara. To se prije svega odnosi na mjerenje postprandijalne glikemije (vršne vrijednosti, najčešće 60 minuta nakon najobilnijeg dnevnog obroka). U tabeli 3. je dat preporučeni vremenski okvir praćenja glikemije na tašte, postprandijalne glikemije i HbA1c. Iako su vrijednosti HbA1c i regulacije glikemije vrlo usko vezane, ipak parametri nisu jednoznačni, nego se HbA1c i vršna postprandijalna glikemija u brojnim radovima posljednjih decenija (26) determiniraju kao dva potpuno odvojena riziko faktora (27). Navedene ciljne vrijednosti u tabeli su prema ADA standardima, a ciljne vrijednosti kod dijabetičara s HBB su navedene i komentirane drugdje u tekstu ovih vodiča.

| Parametar | Učestalost | Ciljna vrijednost |
|---|---|--|
| HbA1c | Dva puta godišnje, kod stabilne glikemije, svaka tri mjeseca kod promjene protokola tretmana DM, a po postizanju stabilne glikemije opet 2x godišnje | <7,0% |
| Glikemija na tašte (kapilarno) | Intenzivirani inzulinski tretman 3xdnevno (ev. češće) Konvencionalni tretman inzulinom, ili peroralnim lijekovima 1x dnevno, po uspostavi stabilne glikemije prema potrebi | 5,0-7,2 mmol/L. |
| Postprandijalna glikemija („peak“) 1-2 h nakon obilnog obroka | Prema potrebi Veoma korisno kod pacijenata s „autonomnom neuropatijom i intestinalnom parezom, radi optimalnog određivanja doze inzulina | <10 mmol/L (tolerancija do 11,5 mmol/L) |

Tabela 3. ADA standard za praćenje glikemije i HbA1c

Prilagodba doza antidijabetika. Peroralna i inzulinska terapija bolesnika s dijabetičnom nefropatijom treba da bude prilagođena funkcije bubrega, prije svega kroz procjenu GFR. U tabeli 4. Su date globalne preporuke sukladno reviziji vodiča urađenoj 2012. godine. Vrlo vesto upotrebljavani lijek, glibenklamid, lijek druge generacije sulfonilureje naveden je pod nazivom gliburid u KDOQI reviziji.

Za metformin je navedeno da su preporuke kontraverzne, a to se odnosi na nivo eGRF, kod kojih je potrebno izbjegavati lijek. Prema FDA, a što važi u SAD, preporučeno je da se

lijek prestane upotrebljavati kada je kreatinin 1,5 mg/ml za muškarce (preračunato to iznosi 132 $\mu\text{mol/L}$), odnosno 1,4 mg/dl za žene (123 $\mu\text{mol/L}$). Naše lokalno Udruženje je dalo preporuku da se metformin prestane uzimati kada je kreatinin u plazmi 160 $\mu\text{mol/L}$.

Za razliku od izvornog KDOQI vodiča, iz 2007. godine, koji daje preporuke i za pacijente na dijalizi, ažurirani vodiči iz 2012. godine ne pominju pacijente na dijalizi, pa se to može tumačiti kao da te preporuke nisu izmijenjene, te ostaju na snazi one iz 2007. god. Kod pacijenata na dijalizi treba izbjegavati hlorpropamid, tolazamid, tolbutamid, gliburid (glibenclamid, češće upotrebljavani naziv), glimepid, inhibitore alfa glikozidaze (akarboza i miglitol), metformin, natelinid. Za repaglinid, pioglitazon, roziglitazon i pramlintid nije potrebna prilagodba doze. Za DPP-4 inhibitore potrebna je prilagodba doze, tj. smanjenje za 75% (25 mg dnevno).

| Lijek – klasifikacija | CKD sa ili bez HBB Stadij 3, 4 i 5 |
|--|---|
| Inzulini | |
| Glargin | Nije potrebna prilagodba doze |
| Determir (Levemir) | Nije potrebna prilagodba doze |
| Neutral (Protamin cink) | Nije potrebna prilagodba doze |
| Regular inzulin (Humani) | Nije potrebna prilagodba doze |
| Aspart (rekombinatni, lizin zamijenjen aspartatom, brzi) | Nije potrebna prilagodba doze |
| Lispro (Lizin zamijenjen prolinom, ultrabrzi) | Nije potrebna prilagodba doze |
| Glulisin | Nije potrebna prilagodba doze |
| Prva generacija lijekova na bazi sulfonil uree | |
| Acetohexamid ** | Izbjegavati upotrebu |
| Hloropropamid | GFR 50-80 mL/min/1,73m ² smanjiti dozu 50%, ako je GFR < 50 mL/min/1,73m ² izbjegavati upotrebu |
| Tolazamid | Izbjegavati upotrebu |
| Tolbutamid | Izbjegavati upotrebu |
| Druga generacija lijekova na bazi sulfonil uree | |
| Glipizid | Nije potrebna prilagodba doze |
| Glimepirid | Početi sa dozom od 1mg dnevno |
| Glyburid (glibenclamid) | Izbjegavati upotrebu |
| Gliclazid** | Nije potrebna prilagodba doze |
| Meglitinidi | |
| Repaglinid | GFR < 30 mL/min/1,73m ² početi sa 0.5mg |
| Nateglinid | GFR < 30 mL/min/1,73m ² početi sa 60mg s |
| Bigvanidi | |
| Metformin*** | US FDA navodi „Ne koristiti ako je SCr ≥ 132 μmol/L kod muškaraca, ≥ 1,4 mg/dL kod žena“; British National Formulary i Japanese Society of Nephrology preporučuju prekid terapije ako je eGFR < 30 mL/min/1,73 m ² |
| Tiazolidinedioni | |
| Pioglitazon i Rosiglitazon | Bez prilagodbe doze |
| Inhibitori alfa-glukozidaze | |
| Akarboza | Izbjegavati ako je GFR < 30 mL/min/1,73 m ² |
| Miglitol | Izbjegavati ako je GFR < 25 mL/min/1,73 m ² |
| DPP-4 inhibitori | |
| Sitagliptin | GFR > 50 mL/min/1,73 m ² 100mg dnevno GFR 30-50 mL/min/1,73 m ² : 50mg dnevno GFR < 30 mL/min/1,73 m ² : 25mg dnevno |
| Saxagliptin | GFR > 50 mL/min/1,73 m ² 5mg dnevno GFR ≤ 50 mL/min/1,73 m ² 2,5mg dnevno |
| Linagliptin | Bez prilagodbe doze |
| Vildagliptin** | GFR ≥ 50 mL/min/1,73 m ² 50mg dva puta na dan GFR < 50 mL/min/1,73 m ² 50mg dnevno |
| Inkretin mimetici | |
| Exenatid | Nije preporučen kod GFR < 30 mL/min/1,73 m ² |
| Liraglutid | Nije preporučen kod GFR < 60 mL/min/1,73 m ² |
| Analozi amilina | |
| Pramlintid | Bez prilagodbe doze, ali ne kod CKD st. 4, ili HD. |
| Agonisti receptora dopamina | |
| Bromokriptin mezilat* | Nije izučavan kod pacijenata sa smanjenom GFR |

Tabela 4. Prilagodba doze inzulina i peroranih antidiabetika kod DM i CKD; *Prilagoditi dozu prema odgovoru pacijenta; **Nije odobreno u SAD-u; ***Nivoi preporuke su kontroverzni.

Budući da su promjene vaskularnog debla, mikro i makroangiopatije, te poremećaji senzibiliteta, najčešće komplikacije DM, vrlo je praktično istovremeno pratiti obje vrste komplikacija. S tom nakanom je data tabela 5.

| Komplikacija | Evaluacija | Ko vrši | Učestalost |
|----------------|---|--|--------------------------------------|
| Retinopatija | Kompletan pregled oka i fundusa uz širenje zjenice | Oftalmolog ili drugo ovlašteno lice | 1x godišnje |
| Ulкуси stopala | Vizualni pregled | Pacijent | Svaki dan |
| | Vizualni pregled | Zdravstveni radnik | Kod svake posjete |
| | - Provjera dubokog senzibiliteta zvučnom viljuškom - Provjera površinskog senzibiliteta filamentom | Zdravstveni radnik | 1x godišnje |
| | Puls a. dorsalis pedis | Zdravstveni radnik | 1x godišnje |
| | Kompletan pregled cirkulacije i perifernih nerava, Doppler, EMNG, ... | Za visoko rizične pacijente*, neurolog, angiolog ili drugi specijalist | 1x godišnje ili češće, prema potrebi |

Tabela 5. ADA standardi za praćenje retinopatije i dijabetičkog stopala. *) Visoko rizični pacijenti su oni sa ckd, KVB, pacijenti s gubitkom perifernog senzibiliteta, sa kalusima na stopalima i prstima, s poremećenim rastom noktiju, s poremećajem kostiju, poremećenom biomehanikom (snižanim indeksom kretnje brahijalnog zgloba), DM u trajanju više od 10 godina, lošom kontrolom glikemije (Visok HbA1c)

Obzirom da je veći broj pacijenata s asimptomatskom biomotorikom dosta dugo, pa čak i kada su već nastaje promjene senzibiliteta i cirkulacije, vrlo je korisno već u samom startu tretmana dijabetičara ispitati „indeks kretnje brahijalnog zgloba“ (22, 23).

2.3 OBRAZLOŽENJA ZA VODIČ ZATRETMAN HIPERGLIKEMIJE

U vodiču su date osnovne smjernice za hiperglikemiju, uključujući praćenje, tretman i smjernice za procjenu uspjeha u kontroli glikemije. Date su smjernice za praćenje glikemije bez nastale DBB (prema ADA smjernicama, koje su usaglašene s IDF) “International Diabetes Federation“), ali uz poseban osvrt na kriterije ciljnih vrijednosti glikemije i HbA1c kod dijabetičara s DBB. Uočljivo je da se ciljne vrijednosti razlikuju za HbA1c, osobito kada je riječ o bolesnicima s rizikom za česte hipoglikemije, kao i dijabetičare s DBB i drugim značajnim komorbiditetima.

Potrebno je naglasiti i da se HbA1c kod pacijenata koji su na dijalizi, razlikuje od dijabetičara s DBB, a koji nisu na dijalizi. Pacijenti u stadijima 4 i 5 HBB također imaju relativno niži HbA1c u korelaciji s visokom glikemijom, ali manje izraženo nego je to kod pacijenata na dijalizi. Kod pacijenata na dijalizi HbA1c je pretežno niži. Štoviše, HbA1c je niži nego bi se moglo očekivati i za slučajeve se relativno lošom kontrolom glikemije.

U ažuriranim vodičima iz 2012. Napominje se da bi „glikozirani albumin“ mogao biti marker regulacije glikemije u kraćem periodu, tokom dvije nedjelje. Ipak se HbA1c i dalje smatra najboljim parametrom dugotrajne kontrole glikemije. Ne treba zaboraviti ni značaj kontrole „postprandijalne glikemije“, 1-2 sata nakon obroka, jer se posljednjih godina postprandijalna hiperglikemija pominje kao nezavisan rizično faktor od HbA1c u riziku za KVB (27).

Kao što se težište tretmana DM prenosi na pacijenta i porodicu, isto tako se praćenje nastanka i toka DBB, istovremeno s ostalim komplikacijama DM, sve više prenosi na pacijenta („self-assessment“).

2.4. PREPORUKE ZA BUDUĆA ISTRAŽIVANJA

Iako je davanje inzulina rutima za većinu kliničara, još uvijek nije ustanovljen idealan protokol davanja inzulina kod pacijenata na dijalizi (ujutro pred doručak, pred obrok na dijalizi...), što je polje za naredna istraživanja.

DPP-4 (Di-peptidil peptidaza) inhibitori i GLP-1 (glucagon-like peptide-1), inkretin mimetik, preporučuje se bez značajnijih ograničenja, samo uz smanjenje doze, mada bi bila potrebna dalja istraživanja o njihovom učinku na DM uz DBB.

Kakav je uticaj tiazolidindiona na retenciju tekućine kod pacijenata s odmaklom CKD.

VODIČ 3. TRETMAN HIPERTENZIJE KOD DIJABETIČARA S HRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI

Veoma mnogo pacijenata koji istovremeno imaju DM i HBB su istovremeno hipertoničari. Dpkazano je da uspješan tretman hipertenzije usporava bubrežnu bolest, te joj stoga treba posvetiti posebnu pažnju. Kao preporuke kojih se općenito treba držati navedeno je slijedeće.

3.1. Hipertenzivni dijabetičari u stadiju 1-4 HBB treba da budu tretirani ACE inhibitorima (ACE-I) ili blokatorima angiotenzin receptora (ARB) (1A);

3.2. Ciljne vrijednosti arterijskog tlaka kod ovih pacijenata u stadiju 1-4 treba da budu <130/80.

3.2.0. OSNOVA ZA PRAVLJENJE VODIČA ZA HIPERTENZIJU KOD DIJABETIČARA S HRONIČNOM BOLESTI BUBREGA

Kod prirodnog toka DM sa HBB uobičajeno nastaje hipertenzija, sa ili bez albuminurije. S druge strane, i HBB i albuminurija progrediraju, ali ih tretman hipertenzije značajno usporava. DM1 i DM2 imaju dosta sličan prirodni tok, kada je riječ o albuminuriji i hipertenziji, a također i u progresiji CKD. Razlika postoji u tome da vaskularna bolest i hipertenzija nastaje ranije kod DM2 (31, 32). Brojne studije su potvrdile da je hipertenzija značajan rizik za HBB, a da uspješan tretman hipertenzije značajno usporava progresiju HBB (29, 30). Zajedničko u svim preporukama za liječenje hipertenzije kod DM u stadijima 1-4 jeste upotreba ACE-I i ARB. Kada je riječ o transplantiranim bolesnicima, pristup je nešto drugačiji. Budući da su dijabetičari sa DBB posebno rizični, kod njih su konvencionalne uzete nešto niže vrijednosti, kao kriterij za hipertenziju, i to vrijednosti iznad 130/80. Kada je riječ od DM1 smatra se da je dijagnosticiranje hipertenzije ujedno i dijagnoza HBB.

Doziranje lijekova kod HBB i DBB treba biti dosta precizno, a na Tabeli 6. Su date smjernice.

| ACE inhibitori | Startna doza | Ciljna doza |
|----------------|--------------------|---------------------------|
| Benazepril | 10mg dnevno | 20-40mg/dnevno u 1-2 doze |
| Captopril | 6,25-25mg 3xdnevno | 25-150 mg 2-3x dnevno |
| Enalapril | 5mg dnevno | 10-40mg dnevno u 1-2 doze |

| | | |
|--------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Fosinopril | 10mg dnevno | 20-80mg dnevno |
| Lisinopril | 10 mg dnevno | 20-40mg dnevno u 1-2 doze |
| Moexipril | 7,5 mg dnevno | 7,5-30mg dnevno u 1-2 doze |
| Perindopril | 4mg dnevno | 4-16 mg dnevno u 1-2 doze |
| Quinapril | 10-20mg dnevno | 1,25-20mg dnevno u 1-2 doze |
| Ramipril | 1,25-2,5 mg(ne>CCr40/ml/min) | 1,25-20mg u 1-2 doze |
| AT1 blokera | Startna doza | Ciljna doza |
| Candesartan | 16mg kao monoterapija | 2-32mg podijeljeno u 1-2 doze |
| Eprosartan | 600mg dnevno kao monoterapija | 400-800 mg dnevno u 1-2 doze |
| Ibesartan | 150mg dnevno | 150-300 mg dnevno u 1-2 doze |
| Losartan | 25-50mg dnevno | 25-100 mg dnevno u 1-2 doze |
| Omesartan | 20mg dnevno kao monoterapija | 20-40mg dnevno |
| Temisartan | 40mg dnevno | 40-80mg dnevno |
| Valsartan | 80-160mg dnevno | 80-300mg dnevno |

Tabela 6. Smjernice za doze lijekova.

Visok krvni tlak, zadržan tokom duže vremena, dovodi do značajne progresije bubrežne bolesti (A). Brojne studije su potvrdile ovaj zaključak (38, 39) ali neke su studije separatno izučavale snagu rizika sistolnog tlaka (te je nađen veći rizik od povišenja sistolnog nego dijasntolnog tlaka), odnosno od još većeg je rizika srednji arterijski tlak (37. 38, 39). Srednji arterijski tlak je na granici gornje dvije trećine i donje trećine pulsog tlaka).

ACE-I i AT-1 inhibitori, primjenjeni u terapiji hipertenzivnih dijabetičara, usporavaju progresiju DBB (B).

Da bi se ilustrirao značaj hipertenzije kod DBB data je tabela 7.

| Kliničke značajke | Prevalenca (%) |
|---------------------------|-----------------------|
| DM1 sa mikroalbuminurijom | 30-50 |
| DM1 sa makroalbuminurijom | 65-88 |
| DM2 sa mikroalbuminurijom | 40-83 |
| DM2 sa makroalbuminurijom | 78-96 |

Tabela 7. Prevalenca hipertenzije kod DBB

Kliničke studije su pokazale i neke razlike u efikasnosti ACE-I i AT1 blokatora kod raznih varijacija tipova diabetesa. Tako je postavljena tvrdnja da su ACE-I efikasniji u usporeju DBB hipertenzivnih pacijenata u skupini DM1 sa mikrohematurijom (B), te DM1 sa makrohematurijom (A), te DM2 sa makrohematurijom (C). Pokazano je i da AT1 blokatori značajno usporavaju progresiju DBB sa hipertenzijom (A). Dokazi o efikasnosti AT1 blokatora kod DM1 su manje evidentni dokazi za ACE-I. Ipak je potrebno naglasiti da su brojne studije pokazale veću efikasnost lijekova orjentiranih na blokadu RAS (ACE-I i AT1 blokatori) u poređenju s drugim lijekovima, npr. blokatorija kalcijevih kanala (33).

Kako su navedene studije pokazale, ACE-I i blokatori AT1 receptora su lijekove izbora za hipertenziju kod DBB, ukoliko je monoterapija dovoljna, također su bolje efikasnosti nego blokatori kalcija, kao monoterapija. Ako monoterapija nije pokazala zadovoljavajuću efikasnost pristupa se kombinaciji antihipertenziva, pri čemu se kao prvi izbor pominju nehidrohinonski blokatori kalcijevih kanala, potom diuretici. Studije su pokazale da oko 60-90% pacijenata s hipertenzijom i DBB koriste tiazidske diuretike ili diuretike Henleove petlje uz ACE-I i AT1 blokatore (34, 35, 36).

3.2.1. KOMBINIRANA TERAPIJA HIPERTENZIJE KOD DIJABETIČARA

Brojne studije su pokazale efikasnost kombinirane terapije hipertenzije kod dijabetičara (37,38,39). Dobro poznate studije, RENAAL, IDNT, ALLHAT i druge (40, 41, 42, 43.), su pokazale efikasnost kombinirane terapije. Našle su da je prosječan broj upotrijebljenih antihipertenziva 2,4 do 2,7, što će reći da je većina pacijenata koristila skoro 3 antihipertenziva. Inače se smatra da je u pitanju refrakтерна hipertenzija ako se s 4 antihipertenziva u maksimalno dopuštenim prilagođenim dozama ne može zadovoljavajuće kontrolirati.

Donedavno dozvoljena kombinacija ACE-I i AT1 blokera dovodi do progresije proteinurije, te u novim vodičima nije dopuštena (44.). Smatralo se da će dvostruka blokada RAS biti efektivnija u kontroli hipertenzije, ali su iskustva kliničkih studija pokazala negativan efekat.

Među drugim antihipertenzivima, koji stoje na raspolaganju, ispitivani su beta blokatori KDOQI vodič iz 2007. godine pominje karvedilol i metoprolol, koji su analizirani u studijama, te navodi da je carvedilol pokazao bolju efikasnost i bolje stabilizirao kontrolu glikemije i inzulinsku rezistenciju nego metoprolol (45.). Štoviše studija je pokazala da je jednom uspostavljena normalbinurija, 48% manje rizika da će se pojaviti ponovo, ako se uz lijekove RAS blokade doda i karvedilol. Potrebno je napomenuti da je tretman hipertenzije dio sveobuhvatnog tretmana bolesnika s DBB, što uključuje i dijetalne mjere (maksimalno 2,3 g NaCl dnevno), tretman hiperlipoproteinemije itd.

U KDOQI vodičina kao drugi izbor, tj. drugi antihipertenziv uz ACE-I i ARB (AT1 blokere), preporučuje se nehidrohinonski blokator kalcijevih kanala, potom diuretik, a obje skupine lijekova su pokazale povoljan učinak kod DBB, u kombiniranoj terapiji.

Ostali lijekovi koji su na raspolaganju (α -blokatori, metildopa-antagonist simpatikotonusa, ...) nisu razmatrani u KDOQI i KDIGO vodičima. Obzirom na značaj hipertenzije kod DBB, te potrebu za kombiniranom terapijom, i ovi lijekovi nalaze mjesto u tretmanu hipertenzije, osobito ako se ona može smatrati predstadijem refraktarne hipertenzije. Preporuke za ovu terapiju se nalaze u vodičima ESC (European Society of Cardiology. Evropskog kardiološkog udruženja) što je lako dostupno na odgovarajućoj web stranici. Svi pridodati lijekove za tretman hipertenziji treba da budu prilagođeni GFR, kontroli glikemije, te eventualno drugim prisutnim komorbidnim stanjima. Preporuke za tretman hipertenzije kod HBB već su date u odgovarajućem vodiču ovog Udruženja.

Potrebno je podcrtati neke karakteristike najčešće upotrebljanih lijekova u kombiniranoj terapiji. Za blokatore α -receptora nije potrebna značajna prilagodba doze kod HBB (doxazocin, prazosin), a pogodni su za često prisutni komorbiditet-hipertrofiju prostate. Lijekovi s centralnim djelovanjem (metildopa, klonidin), osobito metildopa, je prihvatljiv kombiniranoj terapiji, a moguća je primjena i u trudnoći. Klonidin zauzima značajno mjesto za tretman rezistentne hipertenzije. Za ove lijekove nije potrebna značajnija prilagodba doze (46.).

3.2.2. KARAKTERISTIKE BLOKATORA KALCIJA KOJE UTIČU NA ODABIR ZA TERAPIJU

Blokatori kalcijevih kanala su dugo u kliničkoj upotrebi. Prvi blokator kalcijevih kanala (BKK) u kliničkoj upotrebi je verapamil, a u odabranim indikacijama vrlo je efikasan i danas. Blokatori kalcija se međusobno razlikuju po hemiskoj strukturi, što im daje i različita farmakološka svojstva. Dihidropiridini imaju šestočlani prsten (dihidropiridin), od čega im naziv, djeluju na glatku muskulaturu krvnih žila i vrše snažnu vazodilataciju. Učinak nehidrohinonskih blokatora Ca kanala je vrlo malen na periferiji (ne vrše vazodilataciju, npr verapamil). S druge strane verapamil, kao i drugi nehidrohinonski Ca-blokatori, ima značajni negativni inotropni efekat, što trba imati u vidu ako je za očekivati kardijalnu dekompenzaciju. Stoga je za BKK uveden pojam vaskularne selektivnosti, što podrazumijeva omjer između vazodilacijskog učinka u odnosu na njegov negativni inotropni učinak. Različito djelovanje na krvne žile i srce moguće je zbog djelomice različitog intracelularnog mehanizma kontrakcije glatkih mišićnih stanica krvnih žila i kardiomiocita. S obzirom na vaskularnu selektivnost BKK dijelimo u dihidropiridine (kakav je npr. nifedipin) i nedihidropiridine (npr. verapamil). Sto ga se često primjenjuje engleska sugestibilna skraćena „nifedipin-like“ i „verapamil-like“. Ne-dihidropiridini (verapamil, diltiazem) nisu vaskuloselektivni (omjer djelovanja na krvne žile i miokard 1:1), a dihidropiridini su vaskuloselektivni. Tako je u nifedipina i amlodipina navedeni omjer 10:1, dok je kod nekih dihidropiridina druge i treće generacije, lacidipina, felodipina i lerkanidipina čak 100:1 sve do 1000:1. Stoga su noviji dihidropiridini snažni periferni i koronarni vazodilatatori, nemaju značajan negativni inotropni učinak, ne mijenjaju frekvenciju srca i AV-kondukciju. Za razliku od dihidropiridina, ne-dihidropiridini su slabi vazodilatatori, značajno smanjuju kontraktilnost miokarda, blago usporavaju srčanu frekvenciju i usporavaju AV-provođenje. Ove razlike u farmakodinamskim svojstvima pojedinih skupina BKK koriste se u

odgovarajućim terapijskim indikacijama (47. 48.). Neki put se koristi nužefekat blokatora kalcija, npr. nifedipina kod bradikardije.

3.2.6. NADZOR NAD KRVNIM TLAKOM KOD DIJABETIČNIH HIPERTONIČARA S HRONIČNOM BOLESTI BUBRGA I PROTOKOL PRAĆENJA

Budući da su postupci praćenja kliničkog toka standardizirani, hipertenzija, kao jedan od najvećih rizika za progresiju DBB je od posebnog značaja. Više vodiča daje standardizirane preporuke praćenja, zbog značajnog prepoklapanja dijabetesa s brojnom drugom patologijom (1, 34, 49). Globalna preporuka je da se kod svakog obraćanja pacijenta s DM obavezno mjeri krvni tlak. Tabela 8. daje preporuke za praćenje krvnog tlaka, te perioda u kojima je potrebna procjena uspjeha terapijskog protokola, reevaluacija stanja i terapije.

| Klinički podaci | Period nakon početka antihipertenzivne terapije | |
|--|---|--------------|
| | <4 sedmice | 4-12 sedmica |
| Sistolni tlak (mmHg) | ≥140 ili <120 | 120-139 |
| eGFR (ml/min/1,73m ²) | <60 | ≥60 |
| Kalij u serumu (mmol/L) | >4,5 | ≤ 4,5 |
| Ako je u th ACE-I ili ARB ili diuretici | ≤4,5 | >4,5 |
| Nakon postizanja ciljnog tlaka i stabilizacije doze | | |
| eGFR (ml/min/1,73m ²) | <60 | ≥60 |
| Pad eGFR (ml/min/1,73m ²) | ≥4 ml/min | ≤4ml/min |
| Komorbidity s povećanjem rizika, ubrzani pad eGFR | Da | Ne |

Tabela 8. Preporuke za intervale praćenja i reevaluacije tlaka u zavisnosti od stupnja progresije DBB, eGFR te serumskog kalija.

3.3 OBRAZLOŽENJA UZ VODIČ ZA TRETMAN HIPERTENZIJE KOD DIJABETIČARA S HRONIČNOM BOLESTI BUBREGA

Dokazano je da je regulacija hipertenzije jedna od temeljnih potreba za prevenciju progresije DBB. Vrlo veliki procenat dijabetičara ima hipertenziju, a također i veliki broj

pacijenata s HBB, što ovaj problem čini sveprisutnim. U izlaganju je navedeno da je kombinirana antihipertenzivna terapija potrebna u većine pacijenata, a broj lijekova u kombiniranoj terapiji je u prosjeku 2,4-2,7. Potrebno je naglasiti da su lijekovi prvog izbora ACE-I i ARB (AT1-blokatori), a da drugi izbor predstavljaju blokatori kalcijevih kanala i diuretici. Koji će lijek biti pridodan zavisi od konkretnog slučaja. Kod mlađih pacijenata se preporučuje izbjegavati diuretike, osim kod opasnosti od hiperhidracije, dok su za starije pacijente diuretici često adekvatna terapija. Nadalje, komorbidna stanja (bronhitis, astma, kardiovaskularne bolesti, bolesti prostate) umnogome utiču na izbor pridodatih lijekova u kombiniranoj terapiji. Potrebno je naglasiti potrebu za regulacijom hipertenzije te „...pucati iz svih oruđa na hipertenziju...“, kako je rečeno na jednoj od ranijih škola dijalize, koja se bavila hipertenzijom.

3.4. PREPORUKE ZA DALJA ISTRAŽIVANJA

U narednom periodu istraživanja bi trebala dati nekoliko važnih odgovora. Nije definirano koji je optimalni period iščekivanja učinaka ACE-I i ARB pri uvođenja drugog lijeka i početka kombinirane terapije. Da li je i koliko za vrlo visoke hipertenzije potrebno čekati učinak monoterapije i koji protokol ubrzanja polifarmakoterapije primijeniti kod vrlo visokih hipertenzija. Kako se odnositi s ranije neliječenom, a poznatom hipertenzijom. Koji su biomarkeri upotrebljivi za procjenu učinkovitosti terapije i koji bi markeri oštećenja tkiva najranije ukazivali na promjenu strategije liječenja. Koja je uloga upale i dostupnih markera upale za rano utvrđivanje oštećenja tkiva.

VODIČ 4. TRETMAN DISLIPIDEMIJA KOD DIJABETIČARA S HRONIČNOM BOLESTI BUBREGA

Dislipidemija je vrlo česta kod bolesnika sa hroničnom bolesti bubrega (HBB). Rizik od kardiovaskularnih bolesti (KVB) je mnogo veći u populaciji dijabetičara nago u općoj populaciji. Pacijenti koji imaju dijabetes i HBB treba da budu tretirani prema sljedećim uputama.

4.1 . Ciljana vrijednost RDL holesterola kod dijabetesa i HBB u stadiju 1 do 4 treba da bude između 2,6 i 2,9 mmol/L. (B)

4.2. Pacijenti sa DM i HBB stadija 1-4, ako i imaju LDL-holesterol veći od 2,9 mmol/L moraju biti tretirani statinima. (B)

4.3 Tretman statinima ne treba započeti kod pacijenata s DM2 koji su na dijaliznom tretmanu ukoliko nemaju specifičnu kardiovaskularnu indikaciju za takav tretman. (A)

4.1.0. IZVORI ZA VODIČ 4

DM je značajn faktor rizika za rani morbiditet i mortalitet. Većina komplikacija dijabetesa odnose se na mikrovaskularne i makrovaskularne manifestacije. Markovaskularne komplikacije su vrlo česte i daju teške posljedice; više od 80% pacijenata sa DM2 oboljevaju od KVB. Upravo zbog tako visokog rizika prevencija KVB mora biti permanentna kod bolesnika sa HBB.

4.2. OBRAZLOŽENJE

Vodič je napravljen na bazi velikih studija o tretmanu DM1 i DM2 kod HBB stadija 1-5. Zbog velike prevalencije dijabetesa u općoj populaciji veoma mnogo je bolesnika koji u toku dijabetesa razviju i DBB (dijabetičnu bolest bubrega). Općenito se smatra da je tretman statinima potreban u stadijima 1 do 4 HBV iako istraživanja nisu potpuno potvrdila ovu preporuku. Veliki procenat dijabetičara sa HBV imaju dislipidemije. Većinom se radi o LDL-holesterolu, te niskoj koncentraciji HDL holesterola, visokoj razini triglicerida (50). LDL-holesterol u krvi formira stine partikle koje vrlo često uzrokuju aterome na krvnim žilama.

Povišeni LDL holesterol može biti uspješno tretiran statinima, osobito kod dijabetičara. Općenito je dokazano da su statini efektivni u tretmanu hiperholesterolemije sa ili bez dijabetesa, bez obzira da li su već prisutne konorarne i druge KVB. U dosta studija je dokazana efikasnost prevencije KVB upotrebom statina. Među njima je jedna od najvećih Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Ova studija je pokazala vrlo značajnu efektivnost u smanjenju morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata sa DM2 ako nemaju HBB. Rađene su i studije o uspješnosti statina kod bolesnika sa DBB. Najčešće je korišten pravastatin. Kao granična vrijednost za bolest bubrega arbitralno je uzeto 60 ml/min/1,73m² GFR. Zapaženo je manje pojavljivanje infarkta ali i svih vaskularnih bolesti kod bolesnika koji su primali pravastatin. Studije su rađene pretežno u stadijima 1 do 3 HBB zbog toga što u

odmaklijim stadijima HBB pravastatin je bio izbjegavan (51,52). Postoje i mišljenja autora KDIGO vodiča da se u svim stadijima HBB osim u stadiju 5 trebaju davati statini za sniženje holesterola u krvi, a uvijek ako je holesterol iznad 2,6 mmol/L. Ispitivan je i atorvastatin u nekoliko studija, ali u prevenciji KVB u odmaklom stadiju HBB nije dao značajnije rezultate (53). Dislipidemija može izazvati povećanje proteinurije i ubrzati progresiju HBB. Nije utvrđeno da li statini usporavaju progresiju HBB. Brojne kliničke studije su dokazale da dislipidemija ubrzava propadanje bubrega kod pacijenata sa ili bez dijabetesa. Kod pacijenata sa DM1 uočeno je pojavljivanje visoke razine triglicerida, te lipida klase VLDL. Klinička ispitivanja DM1 sa dislipidemijama i uoptrebom simvastatina dale su kontroverzne rezultate. Sinvastatin nije pokazao pozitivan učinak na smanjenje albuminurije ili pak brzinu propadanja funkcije bubrega.

4.3. PRAĆENJE TERAPIJE STATINIMA

Iako je opisano da statini mogu oštetiti jetru tj. povisiti jetrene enzime, u brojnim multicentričnim studijama nije dokazano da je ustanovljen značajan porast jetrenih enzima. U studiji AURORA rosuvastatin je ispitivan kod pacijenata na dijalizi. Ustanovljeno je da nije bilo značajnijeg negativnog efekta na skeletne mišiće niti na porast jetrenih enzima.

4.3. PRILAGODBA DOZE HIPOLIPEMIKA KOD DM I HBB

Općenito se smatra da dozu statina ne treba smanjivati kod bolesnika sa HBB uobičajena doza atorvastatina je 10 do 80 mg dnevno, te nije potrebno mijenjati kod DBB. Doza pravastatina je 10 do 40 mg dnevno i nije potrebna prilagodba doze kod DBB. Doza rosuvastatina je 5 do 40 mg dnevno bez potrebe za prilagodom doze u lagano oštećenoj funkciji bubrega. Kod klirensa kreatinina manjeg od 30ml/min/1,73m² i kod pacijenata na dijalizi početna doza rosuvastatina je 5 mg i ne smije prelaziti 40 mg dnevno. Simvastatin 5 do 80 mg dnevno. Terapiju početi s 5mg dnevno kod teškog oštećenja bubrega te potom povećavati. Fenofibrat se daje u dozi 50 do 160 mg dnevno. Početna doza je 50 mg i ne treba je korigirati za klirensom kreatinina većim od 50ml/min/1,73m², a potom dozu treba smanjiti. Holestiramin se daje u dozi 2 do 4 paketa, a kod renalne insuficijencije dozu nije potrebno prilagođavati.

4.4. OGRANIČENJA ZA VODIČ 4

Ovaj vodič je u cjelosti primjenljiv za HBB stadija 1 do 4. Za stadij 5 i bolesnike na dijalizi preporuke nisu općenito važeće. Studija SHARP koja je u toku kao i studija AURORA govori o upotrebi statina kod pacijenta sa DM2 na hemodijalizi. Zaključci još uvijek nisu primjenljivi (54,55).

4.5. PRAĆENJE LIPIDA U KRVI

Lipidni profil obuhvata ukupni holesterol, HDL holesterol, LDL holesterol i trigliceride. U svakom slučaju je upotrebljiv i nalaz ukupnog holesterola pri odluci za davanje antilipidne terapije. Racionalni period provjere lipida i lipidnog statusa u krvi je 3 mjeseca. U istim periodima potrebno je pratiti i proteinuriju odnosno glomerularnu filtraciju.

VODIČ 5. PREPORUKE ZA ISHRANU KOD DIJABETIČARA SA HRONIČNOM BOLESTI BUBREGA.

Preporuke za dijetu kod dijabetičara sa hroničnom bolesti bubrega (HBB) moraju biti precizne i provodive. Potrebno je uložiti dosta napora da se pacijentima objasni značaj dijetе prije svega kao obrazloženje da će pravilna dijeta usporiti progresiju bubrežne bolesti.

- 1. Ciljana količina unešenih proteina je 0,8 g/kg tjelesne težine za dijabetičare sa Hbb. (B).**

5.1.0. IZVORI PREPORUKA ZA VODIČ

Dosta dugo su se preporuke za ishranu dijabetičara svodile isključivo na kontrolu glikemije. Budući da je od izvanredno velike važnosti količina unijetih proteina kod renalne insuficijencije to se dijeta kod ovih bolesnika mora promatrati sveobuhvatno. Sve stadije o bolestima bubrega ukazuju na potrebu pravilnog proteinskog unosa. Ranije su preporuke bile od 0,9 do 1 grama po kilogramu tjelesne težine dnevno ali se sada preopruga smanjila na 0,8/kgTT/dnevno. Kalorijski unos se mora procentualno dobro rasporediti. 10 % od proteina, 30 % od masti i 60 % od ugljenih hidrata. Ove proporcije se mogu i moraju izmjeniti zavisno od stanja pacijenta i potrebe za čuvanjem bubrežne funkcije. U svakom slučaju treba napomenuti da će ograničenje proteina u ishrani povećati procentualno učešće ugljenih hidrata i masti u kalorijskom unosu (56).

U svakom slučaju dijeta kod DBB (Dijabetične bolesti bubrega) mora imati kvalitativni i kvantitativni aspekt, te voditi računa o omjeru unijetih namirnica. Ove preporuke uglavnom važe za stadije 1-4 HBB, dok za bolesnike sa stadijem 5 i bolesnike na dijalizi treba nešto kompleksnije razmotriti dijetne preporuke (57).

5.1.2. OBRAZLOŽENJE DIJETE

Preporuka za 0,8g/kgTT/dan je rezultat brojnih multicentričnih studija. Potrebna je da bi se reducirala albuminurija i stabilizirala funkcija bubrega. U dvije velike meta analize dokazano je da je dijeta sa redukcijom proteina u ishrani od velikog benefita za očuvanje GFR kao i za smanjenje albuminurije. Benefit za pacijente s DM1 je ipak manji od onoga za pacijente sa DM2, ali u svakom slučaju dijeta s ograničenjem proteina će usporiti gubitak GFR i nastanak stadija 5 HBB.

Potrebno je razmotriti i činjenicu da dosta dijabetičara ima značajnu proteinuriju a time i gubitak proteina. Glomerularna hiperfiltracija i povećanje intraglomerularnog pritiska je dokazana kod pacijenata s prevelikim unošenjem proteina u ishrani. Ovo je dokazano u kliničkim studijama ali i na experimentalnim životinjama. Proteini još značajnije utiču na hemodinamiku bubrega kod dijabetičara. Dokazano je da unos kalorija u procentu od 20 % i više bijelancevinastog porijekla značajno ubrzava gubitak GFR. Prema NHANESIII preporukama u općoj populaciji proteini učestvuju sa 15 do 20 % kalorijskog unosa. Obično 1-1,3g/kgTT/dan. Potrebno je voditi i računa o unosu esencijalnih aminokislina, koje su uvijek životinjskog porijekla. Ako se radi o dijabetičarima sa HBB preporučuju se proteini

biljnog porijekla: soja, ribe, nemasne peradi. Također se preporučuje upotreba nezasićenih masnih kiselina (biljna ulja). Ograničenje proteinskog unosa na 0,8g/kgTT/dan ne utiče značajno na nutritivni status pacijenta i nije uočeno smanjenje mišićne mase.

Sada je u ekspanziji preporuka unosa omega-3 masnih kiselina i nesaturiranih masnih kiselina. Uglavnom vlada mišljenje da je upotreba omega-3 u ishrani od koristi za dijabetičare sa HBB, mada u kontroliranim studijama tvrdnja još nije potvrđena. Ostaje kontradikcija u preporuci „dijetnih suplemenata“, za ishranu dijabetičara sa HBB. U svakom slučaju preporuka stoji za uzimanje masti biljnog porijekla, nesaturiranih masnih kiselina, nemasne peradi i ribljih proteina. Preporučeno je i uzimanje ulja proizvedenog od uljane repice.

5.3. Uloga dijetetičara u tretmanu dijabetičara sa hroničnom upalom bubrega.

Dijabetičari sa HBB zahtijevaju specijalnu pažnju u sveobuhvatnom tretmanu, posebno u ishrani. I ovdje je potreban individualizirani pristup svakom od pacijenata. Potrebno naglasiti da preporuke o održanju glikemijske kontrole moraju biti poopćene i uključivati preporuku za kompletnu ishranu. Stručnjaci iz oblasti dijetetike imaju značajno mjesto u globalnom tretmanu dijabetičara sa ili bez bubrežne bolesti (58,59).

VODIČ 6. PREPORUKE ZA DIJABETIČARE SA HRONIČNOM BOLESTI BUBREGA U POSEBNIM SLUČAJEVIMA

Obzirom na sveopći porast incidence dijabetesa, a tako kod djece i kod omladine, za očekivati je i povećanje HBB u ovoj populaciji. Globalno produženje životnog vijeka u svjetskoj populaciji također je dovelo do porasta broja HBB kod dijabetičara.

Kada je riječ o posebnim populacijama potrebno je izdvojiti slijedeće:

1. Dječiji uzrast
2. Adolescente
3. Staru populaciju
4. Trudnice.

Tretman trudnica treba da obuhvati skrb o trudnici i o plodu. Potrebno je provoditi sledeće preporuke.

- 6.1. Posebnu pažnju pri otkrivanju dijabetesa obratiti na ove četiri skupine jer su posebno vulnerabilne. (C)
- 6.2. Dijabetes je tretiran po opće prihvaćenim preporukama, ali je posebna pažnja potrebna kod ovih populacije.(C)
- 6.3. Tretman hipertenzije kod svih uzrasta je s preporukom upotrebe RAS inhibitora (Inhibitora ACE i AT1 blokatore receptora). Međutim već kod sumnje na trudnoću, ili kod izostanka menstruacije ovi lijekovi se moraju prekinuti i odmah uraditi test na trudnoću. (C)
- 6.4. Inzulin je uvijek preporučen u tretmanu hiperglikemije kod trudnica. (C)
- 6.5. Posebna pažnja u tretmanu ovih četirju populacija dugoročno daje visoki kost- benefit. (C)

6.2.0. OSNOVE ZA IZRADU VODIČA

Posebna pažnja je potrebna za četiri navedene populacije. Epidemiološkim praćenjem je uočeno da je broj dijabetičara u većem porastu u zemljama u razvoju nego u razvijenim zemljama. Starost populacije je rizik za nastanak dijabetesa, što u ovoj observaciji stoji paradoksalno. Tip 1 dijabetesa je uvijek tretiran inzulinom ali trudnice bez obzira na tip diabetesa treba tretirati inzulinom.

6.2.1. OBRAZLOŽENJE ZA VODIČ

Epidemiološke studije sugeriraju da će broj dijabetičara do 2050 godine porasti za 165%, a samim tim će udio ove populacije i među rizičnim skupinama biti veći. Komplikacije dijabetesa značajno povećavaju troškove tretmana ovih bolesnika pa je pridržavanje uputa dugoročno izrazito isplativo.

6.2.2. KOMORBIDNA STANJA KOD DIJABETIČARA SA HBB

I mlađe i starije osobe ove populacije imaju dosta komorbidni stanja pa je potrebna posebna pažnja za sveobuhvatni tretman svakog pacijenta. Udio gojaznih u svim populacijama se povećava. Gojazne djece od 2 do 5 godina u Americi je oko 15 %. Sve je više gojaznih i među adolescentima što povećava rizik nastanka dijabetičnih komplikacija uključivo HBB. Uočeno je da se kod djece sa tipom 1 dijabetesa u adolescentnoj i odrasloj dobi poboljšava mikroalbuminurija, te često prelazi u normalbuminuriju. I kod mlađe populacije potrebno je insistirati na pridržavanju preporuka dijete, tjelesne vježbe, održavanja odgovarajuće tjelesne težine, adekvatnog kalorijskog unosa i balansa unijetih i potrošenih kalorija. Također je potrebno voditi računa o sastavu ishrane.

6.2.3. CILJNE VRIJEDNOSTI HbA1c U POSEBNIM POPULACIJAMA

Kod djece do 6 godina ciljni HbA1c je 7,5 do 8,5% djeca 6 do 12 godina manje od <8%, ciljna glikemija natašte do 10 mmol/l, Adolescenti i mlade osobe HbA1c <7,5% glikemiju natašte 5,0-7,5 mmol/l. Potrebno je napomenuti da je tretman ovih pacijenata strogo individualiziran, a to se odnosi i na ciljane vrijednosti HbA1c.

6.2.4. TRETMAN HIPERTENZIJE I HIPERLIPEMIJE KOD OVIH POPULACIJA

Sve preporuke sugeriraju ACE inhibitore i AT1 blokatore kod dijabetičara u mlađoj populaciji. Međutim ove lijekove je potrebno obustaviti kod sumnje na trudnoću. Od antihipertenziva u trudnoći su preporučeni: metildopa, labetalol, hidralazin i kalcijum blokatori dugog djelovanja (verapamil) (60,61).

U tretmanu hiperlipemije primjenjuju se statini, a tretman treba započeti obavezno kod holesterola iznad 6,2 mmol/l. Tretman triglicerida treba početi ako su iznad 5,6 mmol/l ili fibratima. Prema preporukama fibrati nisu dozvoljeni za dječiji uzrast. Tokom trudnoće antilipemični lijekovi su zabranjeni (62,63,64).

6.2.5. TRUDNOĆA I MIKROALBUMINURIJA

Kod dijabetesa DM1 i DM2 albuminurija povećava rizik od preranog poroda kao i od eklampsije i preeklampsije. Jedini pravilan tretman od mikroalbuminurije jeste liječenje inzulinom. HbA1c u prvom trimjestru trudnoće je varijabilan ali se glikemija ne smije smanjivati po svaku cijenu zbog opasnosti za majku i plod. I DM1 i DM2 se u trudnoći tretira inzulinom bez druge medikacije. Sve četiri populacije su posebno osjetljive na komplikacije dijabetesa te je edukacija od izvanredne važnosti, osobito za trudnice i omladinu. Adekvatan pristup i edukacija daje globalno dugoročno vrlo pozitivne efekte (65).

LITERAURA:

1. KDIGO 2012 practic guidelines for evaluation and managemennt of chronic kidney disease. *Kidney International Suppl.* Vol 3(1), Jan 2013.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive reatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977-986, 1993
3. 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* 352:837-853, 1998.
4. Caramori ML, Kim Y, Huang C, et al: Cellular basis of diabetic nephropathy: 1. Study design and renal structuralfunctional relationships in patients with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes* 51:506-513, 2002.
5. Fioretto P, Steffes MW, Mauer M: Glomerular structure in nonproteinuric IDDM patients with various levels of albuminuria. *Diabetes* 43:1358-1364, 1994
6. Brito PL, Fioretto P, Drummond K, et al: Proximal tubular basement membrane width in insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 53:754-761, 1998
7. Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, Sutherland DE, Brown DM, Goetz FC: Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest* 74:1143-1155, 1984
8. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, et al: Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 320:143-149, 1989.
9. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al: Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 105:2259-2264, 2002
10. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al: Prevention of contrast media-associated nephropathy: Randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 162:329-336, 2002.
11. 288. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ: Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 348:491-499, 2003.
12. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al: Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: A randomized controlled trial. *JAMA* 291:2328-2334, 2004
13. . Sadeghi HM, Stone GW, Grines CL, et al: Impact of renal insufficiency in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 108:2769-2775, 2003.
14. 2775, 2003.
15. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y: Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 89:615-620, 1990.
16. . Thomsen HS: Guidelines for contrast media from the European Society of Urogenital Radiology. *AJR Am J Roentgenol* 181:1463-1471, 2003
17. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ: Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 348:491-499, 2003
18. Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, et al: Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: High versus low osmolar media. *Kidney Int* 41:1274-1279, 1992.
19. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al: Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 47:254-261, 1995
20. Thomsen HS: Guidelines for contrast media from the European Society of Urogenital Radiology. *AJR Am J Roentgenol* 181:1463-1471, 2003
21. Alonso A, Lau J, Jaber BL, Weintraub A, Sarnak MJ: Prevention of radiocontrast nephropathy with *N*-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: A metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Kidney Dis* 43:1-9, 2004
22. Standards of medical care in diabetes—2006. *Diabetes Care* 29:S4-S85, 2006 (suppl 1)
23. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, et al: Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 27:S79-S83, 2004 (suppl 1)

24. 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* 329:977-986, 1993
25. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulindependent diabetes mellitus: A randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28:103-117, 1995.
26. Betsy B. Dokken, PhD, NP, CDE Diabetes is a prime risk factor for cardiovascular disease (CVD). *The Pathophysiology of Cardiovascular Disease and Diabetes: Beyond Blood Pressure and Lipids. Diabetes Spectrum* July 2008 vol. 21 no. 3 160-165
27. Koichi Node and Teruo Inoue: Postprandial hyperglycemia as an independent etiological factor in vascular failure. *Cardiovascular Diabetology*; 8-23. 2009.
28. McDermott MM, Criqui MH, Liu K, Guralnik JM, Greenland P, Martin GJ, Pearce W. "Lower ankle/brachial index, as calculated by averaging the dorsalis pedis and posterior tibial arterial pressures, and association with leg functioning in peripheral arterial disease". *JJ Vasc Surg.* **32** (6): 1164-71. 2000.
29. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 2073-2081.
30. Van der Velde M, Matsushita K, Coresh J et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011; 79: 1341-1352.
31. Brocco E, Fioretto P, Mauer M, et al: Renal structure and function in non-insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Kidney Int Suppl* 63:S40-S44, 1997
32. Dalla Vestra M, Saller A, Bortoloso E, Mauer M, Fioretto P: Structural involvement in type 1 and type 2 diabetic nephropathy. *Diabetes Metab* 26:S8-S14, 2000 (suppl 4)
33. Rahman M, Pressel S, Davis BR, et al: Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: A report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 165:936-946, 2005.
34. Bakris GL: The role of combination antihypertensive therapy and the progression of renal disease hypertension: Looking toward the next millennium. *Am J Hypertens* 11:158S-162S, 1998 (suppl)
35. Melian EB, Jarvis B: Candesartan cilexetil plus hydrochlorothiazide combination: A review of its use in hypertension. *Drugs* 62:787-816, 2002
36. Weir MR, Smith DH, Neutel JM, Bedigian MP: Valsartan alone or with a diuretic or ACE inhibitor as treatment for African American hypertensives: Relation to salt intake. *Am J Hypertens* 14:665-671, 2001
37. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al: Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: A consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 36:646-661, 2000
38. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al: Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 334:13-18, 1996.
39. Perry HM Jr, Miller JP, Fornoff JR, et al: Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension* 25:587-594, 1995.
40. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:851-860, 2001.
41. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345:861-869, 2001.
42. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW: Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23:B54-B64, 2000 (suppl 2);

43. Bakris GL: The role of combination antihypertensive therapy and the progression of renal disease hypertension: Looking toward the next millennium. *Am J Hypertens* 11:158S-162S, 1998 (suppl)
44. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al: Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: The Candesartan And Lisinopril Microalbuminuria (CALM) Study. *BMJ* 321:1440-1444, 2000
45. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al: Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: A randomized controlled trial. *JAMA* 292:2227-2236, 2004.
46. Sanjay Kalra, Bharti Kalra, Navneet Agrawa. Combination therapy in hypertension: An update. *Diabetology & Metabolic Syndrome*; 2:44, 2010.
47. TRIGGLE DJ. Calcium channel antagonists: clinical uses – past, present and future. *Biochem Pharmacol* 2007;74:1-9.
48. TRIGGLE DJ. L-type calcium channels. *Curr Pharm Des* 2006;12:443-57
49. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al: Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 42:1206-1252, 2003
50. Quaschnig T, Schomig M, Keller M, et al: Non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertriglyceride-mia impair lipoprotein metabolism in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 10:332-341, 1999.
51. Armitage J, Bowman L: Cardiovascular outcomes among participants with diabetes in the recent large statin trials. *Curr Opin Lipidol* 15:439-446, 2004.
52. Cheung BM, Lauder IJ, Lau CP, Kumana CR: Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 57:640-651, 2004.
53. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hyper-cholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 333:1301-1307, 1995.
54. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 335:1001-1009, 1996.
55. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 339:1349-1357, 1998.
56. Norris SL, Lau J, Smith SJ, Schmid CH, Engelgau MM: Self-management education for adults with type 2 diabetes: A meta-analysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care* 25:1159-1171, 2002.
57. Steed L, Cooke D, Newman S: A systematic review of psychosocial outcomes following education, self-management and psychological interventions in diabetes mellitus. *Patient Educ Couns* 51:5-15, 2003.
58. Norris SL, Nichols PJ, Caspersen CJ, et al: Increasing diabetes self-management education in community settings. A systematic review. *Am J Prev Med* 22:S39-S66, 2002 (suppl 4).
59. Gary TL, Genkinger JM, Guallar E, Peyrot M, Brancati FL: Meta-analysis of randomized educational and behavioral interventions in type 2 diabetes. *Diabetes Educator* 29:488-501, 2005.
60. Ahmad J, Siddiqui MA, Ahmad H: Effective postponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria.

Diabetes Care 20:1576-1581, 1997.

61. Capes SE, Gerstein HC, Negassa A, Yusuf S: Enalapril prevents clinical proteinuria in diabetic patients with low ejection fraction. *Diabetes Care* 23:377-380, 2000

62. McCaul KD, Glasgow RE, Schafer LC: Diabetes regimen behaviors. Predicting adherence. *Med Care* 25:868-881, 1987.

63. Senecal C, Nouwen A, White D: Motivation and dietary self-care in adults with diabetes: Are self-efficacy and autonomous self-regulation complementary or competing constructs? *Health Psychol* 19:452-457, 2000.

64. Schillinger D, Grumbach K, Piette J, et al: Association of health literacy with diabetes outcomes. *JAMA*, 288:475-482, 2002.

65. Swift CS, Armstrong JE, Beerman KA, Campbell RK, Pond-Smith D: Attitudes and beliefs about exercise among persons with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Educ* 21:533-540, 1995.