

19. DIABETIČNA LEDVIČNA BOLEZEN

Jelka Zaletel, Draženka Pongrac Barlovič, Radovan Hojs

Bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 imajo povečano tveganje za kronično ledvično bolezen, pri čemer je najpogostejša diabetična ledvična bolezen. Temelj preprečevanja diabetične ledvične bolezni in upočasnjevanja njenega napredovanja je intenzivno zdravljenje hiperglikemije in krvnega tlaka. Kronična ledvična bolezen predstavlja pomemben vzrok za končno odpoved ledvic in hkrati označuje bolnike z zelo visokim tveganjem za srčno-žilne bolezni.

PRIPOROČILA

Izvajamo le tiste presejalne in diagnostične metode, ki bodo vplivale na zdravljenje oziroma nadaljnje ukrepe.

Presejanje

1. Presejalna testa izvajamo ob odkritju sladkorne bolezni in nato enkrat letno. (E*, I) To sta:
 - a) ocena glomerulne filtracije (oGF) na podlagi določitve koncentracije serumskega kreatinina po standardizirani laboratorijski metodi in
 - b) določanje albuminurije oziroma proteinurije (glejte *Pojasnilo Ad 1*) (1). (E*, I)

Diagnostika

2. Kronična ledvična bolezen je prisotna, kadar je znana vsaj tri mesece trajajoča okvara delovanja ali strukture ledvic, in sicer:
 - oGF pod 60 ml/min/1,73m²

 - ali

 - prisotnost enega ali več označevalcev okvare strukture ledvic, definiranih kot:
 - o proteinurija, albuminurija,
 - o patološki urinski sediment,
 - o elektrolitne ali druge motnje povezane s tubulno okvaro,
 - o strukturne spremembe ledvic, zaznane s slikovnimi metodami,
 - o histološke bolezenske spremembe,
 - o stanje po presaditvi ledvice. (E*, I)

Opredelimo jo z oGF in albuminurijo oziroma proteinurijo (npr. KLB 3aA1, glejte *Pojasnilo Ad 2*) (1). (E*, I)

Ukrepi

3. Z vsakim bolnikom s kronično ledvično boleznijo se pogovorimo glede stanja njegove ledvične bolezni. Skupaj z njim se dogovorimo o načrtovanih ukrepih ter določimo cilje zdravljenja. Spodbujamo samooskrbo (glikemija, krvni tlak, prehrana, opustitev kajenja, telesna dejavnost, skrb za telesno težo, redno in pravilno jemanje zdravil, uživanje tekočin) in opozorimo na varovanje žilja rok. (E, I)
4. Glede na stopnjo kronične ledvične bolezni uvedemo naslednje ukrepe (pri vsaki stopnji upoštevamo tudi ukrepe vseh prejšnjih stopenj):
Stopnja 1: diagnosticiramo in zdravimo dejavnike srčno-žilnega tveganja in uvedemo ukrepe za upočasnitev napredovanja kronične ledvične bolezni.
Stopnja 2: ocenimo hitrost napredovanja kronične ledvične bolezni.
Stopnja 3: diagnosticiramo in zdravimo zaplete kronične ledvične bolezni.
Stopnja 4: pričnemo s pripravo na nadomestno ledvično zdravljenje.
Stopnja 5: pričnemo z nadomestnim ledvičnim zdravljenjem (1). (E*, I)
5. Uvedemo vse ukrepe za zmanjšanje srčno-žilnega tveganja, saj imajo bolniki s kronično ledvično boleznijo visoko srčno-žilno ogroženost (2, 3). (A, I) Sledimo ciljem zdravljenja, ki so navedeni v poglavjih *Dislipidemije in protitrombocitna zaščita* in *Krvni tlak*.

a) Hiperглиkemija

6. Priporočena metoda za spremljanje glikemije je HbA1c (1, 3). Ciljna vrednost HbA1c se ne razlikuje od splošne priporočene glede na prisotnost in stopnjo ledvične okvare. V primeru dodatno povečanega tveganja za hipoglikemijo priporočamo ciljni HbA1c višji od 7% (4). (E*, I)
7. Odmerkov glikvidona in linagliptina ni potrebno prilagajati glede na stopnjo ledvične okvare, upoštevamo pa večje tveganje za pojav hipoglikemije pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo. (E, I) Metformin varno uporabljamo do oGF nad 45 ml/min/1,73m², ob oGF 30-44 ml/min/1,73m² ga uporabljamo previdno, v prilagojenem odmerku do 1000 mg/dan. Metformin ukinemo ob oGF pod 30 ml/min/1,73m² in v primerih zvečanega tveganja za laktacidozo (4, 5). (E*, I)

b) Krvni tlak

8. Ciljni krvni tlak je za večino bolnikov 140/85 mmHg ali manj(6). (E*, I) Pri bolnikih s stalno proteinurijo svetujemo znižanje sistoličnega tlaka pod 130 mmHg, ob pogoju, da redno spremljamo ledvično delovanje (oGF) (7, 8). (C, I). Ciljne vrednosti krvnega tlaka, vrsto in titracijo zdravil prilagodimo posameznemu bolniku tako, da ne prihaja do hipotenzivnih epizod. (E*, I)

9. Antihipertenziv izbora je ACE zaviralec ali antagonist angiotenzinskih receptorjev (9, 10). (E*, I) Kombinacija ACE zaviralca in antagonista angiotenzinskih receptorjev se rutinsko ne priporoča (11). (E*, I) Prav tako se rutinsko ne priporoča zdravljenje z antagonistom renina ob ACE zaviralcu ali ob antagonistu angiotenzinskih receptorjev (12). (E, I). Uporabimo lahko tudi antihipertenzive iz drugih skupin, kot so diuretiki, dolgodelujoči antagonisti kalcijevih kanalčkov in novejši vazodilatativni blokatorji beta (5). (E*,I)
10. Normotenzivnim bolnikom z zvišano albuminurijo nad 30g/mol, ki imajo veliko tveganje za napredovanje ledvične bolezni, priporočamo zdravljenje z ACE zaviralcem ali antagonistom angiotenzinskih receptorjev (1). (C, II)

c) Hiperlipidemija

11. Vsem bolnikom s kronično ledvično boleznijo, ki niso na nadomestnem zdravljenju s hemodializo, priporočamo zdravljenje s statinom. (B, I) Bolnikom, ki so na nadomestnem zdravljenju s hemodializo, statina na novo ne uvajamo. (B, I) V primeru, da je že uveden, ga ne ukinjamo (13). (C, I) Zaradi večjega tveganja neželenih stranskih učinkov bolnikov s kronično ledvično boleznijo ne zdravimo do določene ciljne vrednosti LDL holesterola, ampak uporabimo statin, uporabljen v randomiziranih, kontroliranih raziskavah pri bolnikih z različnimi stopnjami kronične ledvične bolezni (glejte *Tabelo 2*). Fibrati v kombinaciji s statini niso priporočljivi (14). (B, I)

Zdravljenje s statini, ACE zaviralci in sartani je med nosečnostjo in dojenjem kontraindicirano!
--

d) Ostalo

12. Bolnikom z oGF pod 30 ml/min/1,73m² priporočimo, ob ustrezni edukaciji, omejitev vnosa beljakovin na 0,8 g/kg telesne teže na dan (15) (C, II) ter ob tem skrbimo za preprečevanje malnutricije (16). (E*, I) Bolnikom s kronično ledvično boleznijo in tveganjem za napredovanje ledvične bolezni odsvetujemo uživanje več kot 1,3 g beljakovin/kg telesne teže na dan (17, 18). (C, II)
13. Radiološke preiskave s kontrastnimi sredstvi:
Pri bolnikih z oGF pod 60 ml/min/1,73m², ki bodo prejeli jedno kontrastno sredstvo:
- se izogibamo agensom z visoko osmolarnostjo, (B, I)
 - uporabimo najnižji možni odmerek radiokontrasta, (E, I)
 - ukinemo možne nefrotoksične snovi pred in po posegu, (C, I)
 - poskrbimo za zadostno hidracijo pred, med in po posegu, (A, I)
 - ocenimo GFR 48-96h po posegu (1). (C, I)

Uporabo kontrastov z gadolinijem odsvetujemo pri bolnikih z oGF pod 15 ml/min/1,73m², razen če se preiskavi ni možno izogniti. (B, I) Pri bolnikih z oGF pod 30 ml/min/1,73m², ki potrebujejo slikanje s kontrastnimi sredstvi, ki vsebujejo gadolinij, priporočamo uporabo makrocikličnih gadolinijevih kompleksov (1). (B, II)

14. Bolnika napotimo k nefrologu:

- obvezno, ko je oGF < 30 ml/min/1,73m²; po klinični presoji, ko je oGF od 30 do 60 ml/min/1,73m² ali
- v primeru neobvladanih simptomov uremije, retence tekočine ali patoloških biokemičnih izvidov (v zvezi s kronično ledvično boleznijo) ne glede na oGF ali
- v primeru suma na drugo ledvično bolezen (1). (B, I)

POJASNILA

Ad 1. Presejalna testa za ledvično bolezen:

Ocena glomerulne filtracije:

Ocenjena glomerulna filtracija (oGF) temelji na koncentraciji serumskega kreatinina in se lahko izračuna po enačbi MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) ali CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Druga enačba je trenutno enačba izbora za oGF, saj je natančnejša v območju oGF med 60 in 90 ml/min/1,73m² (1, 19, 20).

Standardna laboratorijska metoda za merjenje koncentracije serumskega kreatinina je predpogoj za izračunavanje oGF po formuli. Laboratorij sporoča izračunano oGF hkrati z izmerjeno koncentracijo kreatinina.

Opozorilo

Po formuli izračunana oGF je lahko nepravilna:

- v območju starosti pod 18 ali nad 75 let,
- v nosečnosti,
- ob pomembni malnutriciji ali debelosti,
- pri bolezni skeletnih mišic, pri paraplegiji ali tetraplegiji, amputaciji s posledično pomembno zmanjšano mišično maso,
- ob vegetarijanski prehrani,
- ob hitrih spremembah ledvičnega delovanja ter
- ob jemanju nekaterih zdravil (trimetoprim, cimetidin, amilorid, itd.).

Ne uporabljamo je za določanje odmerka pomembno toksičnih zdravil, ki se izločajo preko ledvic, in pred donorstvom ledvice.

Po formuli izračunana oGF nam je lahko v pomoč tudi v teh primerih, zavedati pa se je potrebno njenih omejitev.

Kadar je oGF po CKD-EPI enačbi med 45 in 60 ml/min/1,73 m² in so hkrati odsotni drugi označevalci ledvične okvare oziroma v primerih, ko so formule, ki temeljijo na določitvi serumskega kreatinina nezanesljive, za potrditev diagnoze kronične ledvične bolezni priporočamo oceno glomerulne filtracije z določitvijo cistatina C (1,19). (B, II)

Določanje albuminurije oziroma proteinurije:

1. Presejalna preiskava je pregled naključnega vzorca urina s testnim lističem in s sulfosalicilno kislino. (E*, I)

S testnim lističem določimo poleg proteinurije tudi druge lastnosti urina in prisotnost elementov, ki nam pomagajo pri prepoznavi kronične ledvične bolezni (eritrociturijo, levkociturijo, cilindurijo, glikozurijo in druge). Preiskavo s sulfosalicilno kislino opravimo, kadar iščemo Bence Jonesove beljakovine in beljakovine, ki so značilne za okvaro tubulov.

2. Kadar je pri preiskavi urina s testnim lističem izsledek proteinurije 0, določimo koncentracijo albumina in kreatinina v srednjem curku drugega jutranjega vzorca urina. (E*, II).

Kadar je razmerje med koncentracijama albumina in kreatinina pod 3g/mol, presejanje ponovimo čez eno leto. Kadar je razmerje 3 g/mol ali več, izključimo okužbo sečil in izpeljemo diagnostične postopke za ugotavljanje mikroalbuminurije oziroma makroalbuminurije (1, 21). (E*, II)

Drugi jutranji vzorec urina bolnik odda od dve do štiri ure po prvi jutranji mikciji. Bolnik mora biti o postopku razumljivo ustno in pisno obveščen.

3. Kadar je pri preiskavi urina s testnim lističem izsledek 1 ali več, določimo koncentracijo proteinov in kreatinina v srednjem curku drugega jutranjega vzorca urina. (E*, II)

Laboratorij izsledke podaja kot količnik U-proteini/kreatinin v g/mol in izračuna oceno dnevne proteinurije (oDP) po formuli:

$$\text{oDP (g/dan/1,73m}^2\text{)} = \frac{\text{U-proteini (g/L)} \times 8,8 \text{ mmol/dan/1,73m}^2}{\text{U-kreatinin (mmol/L)}}$$

Vrednost oDP nad 0,150 g/dan/1.73m² je bolezenska. Kadar sta dve določitvi oDP od treh v razmiku enega do dveh tednov nad 0,150 g/dan/1.73m², ima bolnik stalno proteinurijo.

Opređelitev

Normoalbuminurija (A1): razmerje med koncentracijama albumina in kreatinina v urinu do 3g/mol, v dveh od treh vzorcev urina, zbranih v obdobju enega tedna do treh mesecev. Na testnem lističu dobimo rezultat negativno ali sled proteinov.

Zmerno zvišana albuminurija (A2), prej mikroalbuminurija: razmerje med koncentracijama albumina in kreatinina od 3 do 30 g/gmol, v dveh od treh vzorcih urina, zbranih v obdobju enega tedna do treh mesecev. Vrednosti proti zgornji meji intervala lahko sežejo že v področje proteinurije. Na testnem lističu dobimo rezultat sled proteinov ali +.

Visoko zvišana albuminurija (A3), prej makroalbuminurija: razmerje med koncentracijama albumina in kreatinina 30 g/mol in več, v dveh od treh vzorcih urina, zbranih v obdobju enega tedna do treh mesecev. Vse vrednosti zagotovo sežejo v področje bolezenske proteinurije. Na testnem lističu dobimo rezultat + ali več +.

Albuminurija se lahko prehodno poveča ob večjem telesnem naporu v preteklih 24 urah, ob okužbi, povečani telesni temperaturi, akutnem poslabšanju srčnega popuščanja, hudi hiperglikemiji in pomembnem zvišanju krvnega tlaka.

Ad 2. Opređelitev stopnje kronične ledvične bolezni

Ko presodimo, da ima bolnik kronično ledvično bolezen, določimo stopnjo kronične ledvične bolezni, ne glede na to, ali gre za diabetično ledvično bolezen ali ledvično bolezen druge etiologije. Opređelimo jo glede na oGF in stopnjo albuminurije oziroma proteinurije (npr. KLB 4a3). Nato jo opređelimo kot diabetično ledvično bolezen ali kronično ledvično bolezen druge vrste. (E*, I)

a) Diabetična ledvična bolezen je večinoma prisotna:

- kadar je prisotna makroalbuminurija oziroma proteinurija,
- kadar sta prisotni mikroalbuminurija in diabetična retinopatija. (E*, I)

b) Diabetična ledvična bolezen je manj verjetna, kadar:

- bolnik nima diabetične retinopatije,
- je glomerulna filtracija majhna ali se hitro zmanjšuje (več kot 5 ml/min/1,73m² na leto),
- se proteinurija hitro povečuje ali je prisoten nefrotski sindrom,
- je hipertenzija refraktarna,
- je prisoten aktiven urinski sediment,

- so prisotni simptomi in znaki za druge sistemske bolezni,
- se glomerulna filtracija po uvedbi ACE zaviralca ali antagonista angiotenzinskih receptorjev zniža za več kot 30%. (E*, I)

Tabela 1. Terapevtski in diagnostični ukrepi ob različnih stopnjah kronične ledvične bolezni.

STOPNJA	eGF	UKREPI	LAB UKREPI
1	≥ 90	Diagnosticiramo in zdravimo dejavnike srčno-žilnega tveganja, uvedemo ukrepe za upočasnitev napredovanja kronične ledvične bolezni.	
2	60-89	Ocenimo hitrost napredovanja kronične ledvične bolezni.	
3a	45-59	Diagnosticiramo in zdravimo zaplete kronične ledvične bolezni.	Hb 1x letno.
3b	30-44		Hb 1x letno; elektroliti, Ca, P, PTH, AF, bikarbonat vsaj 1x letno.
4	15-29	Pričnemo s pripravo na nadomestno ledvično zdravljenje, napotimo k nefrologu.	Hb 2x letno; elektroliti, Ca, P, PTH, AF, bikarbonat vsaj 1x letno.
5	< 15	Pričnemo z nadomestnim ledvičnim zdravljenjem.	Hb 2x letno; elektroliti, Ca, P, PTH, AF, bikarbonat vsaj 1x letno.

Opomba: pri vsaki stopnji upoštevamo ukrepe vseh predhodnih stopenj.

Tabela 2. Seznam statinov (ezetimiba) in odmerkov, ki so bili uporabljeni v raziskavah pri bolnikih s KLB 3a-5, vključno z bolniki na hemodializnem zdravljenju oz. po transplantaciji ledvic (14).

ZDRAVILO	ODMEREK
Fluvastatin	80 mg
Atorvastatin	20 mg
Rosuvastatin	10 mg
Simvastatin/ezetimib	20/10 mg
Pravastatin	40 mg
Simvastatin	40 mg

Priporočila so pripravljena predvsem na podlagi KDIGO smernic KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease in KDOQI priporočil za zdravljenje KLB pri bolniku s sladkorno boleznijo.

UTEMELJITEV

Približno vsak tretji bolnik s sladkorno boleznijo tipa 2 razvije kronično ledvično bolezen (22), zato izvajamo pri vseh bolnikih s sladkorno boleznijo redno presejanje. Presejalne metode nam omogočajo, da izrazimo verjetnost, da ima bolnik kronično ledvično bolezen, ki jo poskušamo opredeliti kot diabetična ledvična bolezen ali kot kronična ledvična bolezen druge vrste. Glede na to, da je sladkorna bolezen tipa 2 heterogena bolezen, bi bila za dokončno postavitve diagnoze diabetične ledvične bolezni nujna ledvična biopsija. Le-ta pa pri večini bolnikov ni potrebna, saj ukrepanje ne temelji na izvidu biopsije, temveč na kliničnih in laboratorijskih značilnostih. Verjetnost diabetične bolezni lahko večinoma določimo na podlagi laboratorijskih izvidov in kliničnega stanja, pri tem pomagajo tudi usmeritve pričujočih smernic, predstavljene pri Pojasnilih pod točko Ad 2.

Kot presejalni metodi uporabljamo obe metodi, tako oGF kot določanje beljakovin v urinu. Sploh v zadnjem času se veliko govori o precejšnjem deležu (20-50%) bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, ki imajo znižan oGF pod $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ brez albuminurije (23, 24), predvsem žensk z metabolnim sindromom. V tokratnih smernicah povzemamo zadnja KDIGO priporočila o izboru CKD-EPI (namesto MDRD) enačbe pri izračunu oGF, saj je le-ta bolj natančna v območju med 60 in $90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (1). Na novo navajamo tudi klinična okolja, v katerih je smiselno poseči po oGF na podlagi cistatina C.

Glede na KDIGO priporočila vpeljujemo novo poimenovanje albuminurije, vključno z označevanjem, saj se opušča razdelitev na mikro- in makro-albuminurijo (1). Pojav albumina v seču namreč zvezno sovпада z večanjem tveganja za napredovanje ledvične bolezni (25). Prav tako se z naraščanjem albuminurije zvezno večja tveganje za srčno-žilne zaplete (26). V raziskavi, kjer so proučevali bolnike z zmanjšano hitrostjo glomerulne filtracije ter primerjali tiste s proteinurijo nad 1g dnevno in pod 1g dnevno, so ugotovili, da imajo bolniki s proteinurijo nad 1g dnevno bistveno slabše izide: končna ledvična odpoved nastane prej, smrtnost zaradi srčno-žilnih zapletov je večja. Zaradi tega je potrebno pri bolnikih z zmanjšano oGF ovrednotiti tudi izločanje beljakovin v urinu, kadar ta podatek vpliva na ukrepanje. V zadnjih KDIGO priporočilih (1) so ovrednotili primernost metod za oceno proteinurije (raven dokazov B, II), kjer se je najvišje na lestvici znašlo razmerje albumin/kreatinin v enkratnem vzorcu seča, za njim proteini/kreatinin v enkratnem vzorcu seča,

nato avtomatiziran odčitek proteinurije s testnega lističa, na zadnjem mestu pa ročni odčitek proteinurije s testnega lističa.

Prav tako so v strokovni javnosti jasno izraženi pomisleki o pogostnosti spremljanja albuminurije oziroma proteinurije, saj primanjkuje raziskav s tega področja. Zaenkrat se priporoča enkrat letno presejanje ob normalni albuminuriji kot tudi spremljanje ob zvišani albuminuriji (1). Hkrati pa se poudarja pomembnost ocene o smiselnosti rednega določanja albuminurije oziroma proteinurije v primerih, ko je terapija optimizirana in ni dodatnih možnosti za izboljšanje bolnikovega zdravljenja (1,4).

Ob visoki ogroženosti za srčno-žilne zaplete je pri bolnikih z albuminurijo ali znižano oGF potrebno večfaktorsko zdravljenje vseh dejavnikov tveganja. V pričujočih smernicah poudarjamo ciljno vrednost HbA1c okrog 7% za bolnike s pridruženo kronično ledvično boleznijo, ki nimajo visokega tveganja za hipoglikemije. Pri bolnikih z visokim tveganjem za hipoglikemijo je ciljni HbA1c nad 7% (4). Merilo spremljanja glikemije ostaja, kljub pomislekom, predvsem ob napredovalih stopnjah ledvične okvare, HbA1c (4).

Glede na to, da raziskava DIRECT ni mogla pokazati ugodnega učinka zavore RAAS sistema na pojav mikroalbuminurije pri normotenzivnih normoalbuminuričnih bolnikih, preventivno zdravljenje z ACE zaviralci oziroma sartani v tej skupini ni priporočljivo. Zaradi visokega tveganja progressa ledvične bolezni pa večina smernic priporoča zdravljenje z ACE zaviralci oziroma sartani za bolnike z visoko zvišano albuminurijo (makroalbuminurijo), četudi so normotenzivni. (C, II)

Novost v tokratnih smernicah je še tabela s priporočili zdravil za zniževanje holesterola in njihovih odmerkov, ki so bila varno uporabljena v raziskavah pri bolnikih s KLB in so izkazala ugodne učinek na zmanjšanje srčno-žilnih dogodkov (*Tabela 2*). Upamo, da bo dobrodošla, sploh ker je zdravljenje hiperlipidemije pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo posebej zahtevno - na eni strani je pri njih zaradi sočasne uporabe veliko različnih zdravil tveganje za pojav stranskih učinkov večje, po drugi strani pa imajo prav ti bolniki večjo potrebo po statinu zaradi višjega tveganja za srčno-žilne dogodke.

LITERATURA

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter.* 2013; 3 (Suppl): s73.
2. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, 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: 1341-52.
3. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, 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: 2073-81.
4. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis.* 2012; 60: 850-86.
5. Molitch ME, Adler AI, Flyvbjerg A, Nelson RG, So WY, Wanner C, et al. Diabetic kidney disease: a clinical update from Kidney disease: Improving Global Outcomes. *Kidney Int.* 2015; 87: 20-30.
6. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2013; 31: 1281-357.
7. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med.* 2005; 142: 342-51.
8. Appel LJ, Wright JT, Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GI, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2010; 363: 918-29.
9. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med.* 1996; 156: 286-9.
10. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, MacAllister RJ. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2005; 366: 2026-33.
11. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2008; 372: 547-53.
12. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardio-renal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012; 367: 2204-13.
13. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli GF. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012; 157: 263-75.
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2013; (Suppl 3): s259-s305.
15. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic kidney disease (CG73). Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care.
16. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 1093-110.
17. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic

renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994; 330: 877-84.

18. Knight EL, Stampfer MJ, Hankinson SE, Spiegelman D, Curhan GC. The impact of protein intake on renal function decline in women with normal renal function or mild renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2003; 138: 460-7.

19. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med.* 2012; 367: 20-9.

20. Hojs R, Gorenjak M, Krsnik M, et al. Presejalne metode za kronično ledvično bolezen: ocena glomerulne filtracije. *ISIS.* 2009; 3: 44-6.

21. Delovna skupina za implementacijo presejalnih metod za kronično ledvično bolezen. Presejalne metode za kronično ledvično bolezen: Ocena proteinurije in albuminurije. *ISIS.* 2009; 4: 42-6.

22. Bailey RA, Wang Y, Zhu V, Rupnow MF. Chronic kidney disease in US adults with type 2 diabetes: an updated national estimate of prevalence based on Kidney Disease: Improving global outcomes (KDIGO) staging. *BMC Res Notes.* 2014; 7: 415-20.

23. Porrini E, Ruggenenti P, Mogensen CE, Pongrac Barlovic D, Praga M, Cruzado JM, et al. Non-proteinuric pathways in loss of renal function in patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3: 382-91.

24. Maclsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27: 195-200.

25. Palmer BF. Proteinuria as a therapeutic target in patients with chronic renal disease. *Am J Nephrol.* 2007; 27: 287-93.

26. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 1093-110.