

# Moderné trendy v liečbe diabetickej nefropatie

## Modern trends in the treatment of diabetic nephropathy

Peter Pontuch

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

✉ **prof. MUDr. Peter Pontuch, CSc.** | pontuch@pe.unb.sk | www.unb.sk

Doručené do redakcie 1. 3. 2019

Prijaté po recenzii 23. 4. 2019

### Abstrakt

Dlhodobá optimálna glykemická kontrola znižuje riziko vzniku alebo spomaľuje progresiu chronickej obličkovej choroby. Niektoré inhibítory sodíkového-glukózového kotransportéra 2 a agonisty receptora pre glukagónu podobný peptid 1 ukázali redukciu rizika progresie chronickej obličkovej choroby a kardiovaskulárnych príhod u diabetikov 2. typu. Optimálna kontrola krvného tlaku, ktorej základom je inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI) alebo blokátor angiotenzínových receptorov (ARB), redukuje riziko a spomaľuje progresiu chronickej obličkovej choroby. Duálna kombinácia ACEI a ARB sa nemá podávať vzhľadom na nežiaduce vedľajšie účinky, najmä hyperkaliémiu a akútne poškodenie obličiek. ACEI alebo ARB sa neodporúčajú na primárnu prevenciu chronickej obličkovej choroby u diabetikov s normálnou albuminúriou, normálnym krvným tlakom a normálnou glomerulovou filtráciou. Pri určovaní cieľových hodnôt krvného tlaku treba individuálne zohľadniť pacientov vek a sprievodné choroby. V súčasnosti prebiehajú klinické štúdie s finerenónom a atrasentanom, ktoré sú zamerané na renálne výsledky u diabetikov.

**Kľúčové slová:** agonisty receptora pre glukagónu podobný peptid 1 – blokáda renínového-angiotenzínového systému – inhibítory sodíkového-glukózového kotransportéra 2 – liečba diabetickej nefropatie

### Abstract

Long-term optimal glycemic control reduces the risk or slows the progression of chronic kidney disease. Some sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and glucagon-like peptide 1 receptor agonists have shown to reduce the risk of chronic kidney disease and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. Optimal control of blood pressure, based on angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI), or angiotensin receptor blocker (ARB), reduces the risk and slows the progression of chronic kidney disease. Dual combination of ACEI and ARB should not be given due to adverse side effects, mainly hyperkalemia and acute kidney injury. ACEI or ARB is not recommended for the primary prevention of chronic kidney disease in patients with diabetes who have normal albuminuria, normal blood pressure and normal glomerular filtration rate. Target blood pressure values should be individualized taking into account patient's age and comorbidities. Ongoing clinical studies with finerenone and atrasentan are aimed at renal outcomes in patients with diabetes.

**Key words:** glucagon-like peptide 1 receptor agonists – renin-angiotensin system blockade – sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors – the treatment of diabetic nephropathy

### Úvod

Pri čoraz účinnejšej liečbe diabetu sa predlžuje dĺžka a kvalita života diabetikov, ale súčasne s tým sa pri predlžujúcom trvaní diabetu zvyšuje počet mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií. Zlepšená prevencia a liečba kardiovaskulárnych chorôb významne prispieva k predlžovaniu prežívania diabetickej populácie. Medzi ovplyvniteľné rizikové faktory patrí dlhodobá zlá glykemická kompenzácia, nedostatočne kontrolovaná artériová hypertenzia, dyslipoproteinémia, nesprávny životný štýl, obezita a fajčenie.

Prevalencia diabetickej obličkovej choroby v jej rôznych štádiách sa v Európe odhaduje na 15 až 20 % z celkového počtu diabetikov. Zvyšuje sa počet diabetikov, ktorí sa dostanú až do konečného štádia obličkovej choroby a potrebujú liečbu nahradzujúcu obličkové funkcie. Na Slovensku má v súčasnosti diabetes mellitus 34 % pacientov liečených dlhodobou hemodialýzou.

### Ciele glykemickej kompenzácie

Po ukončení štúdie DCCT, v ktorej sa porovnával vplyv konvenčnej a inzulínovej liečby na progresiu retinopatie

a nefropatie u diabetikov 1. typu, pokračovalo sledovanie pacientov s perzistentnou mikroalbuminúriou v observačnej štúdií DCCT/EPIC. V skupine 325 diabetikov 1. typu s perzistentnou mikroalbuminúriou sa počas mediánu sledovania 13 rokov zistila progresia z mikroalbuminúrie do makroalbuminúrie u 28 %, ale aj regresia z mikroalbuminúrie do normoalbuminúrie u 40 % pacientov. Ústup mikroalbuminúrie bol najmä u diabetikov s lepšou glykemickou kompenzáciou, lepšou kontrolou krvného tlaku, priaznivejším lipidogramom, bez retinopatie a prevažovali ženy [1].

V štúdií UKPDS sa zistil priaznivý účinok intenzívnej liečby diabetikov 2. typu inzulínom alebo sulfonylureou v porovnaní s konvenčnou liečbou na zníženie rizika mikrovaskulárnych komplikácií, ale neznižilo sa riziko makrovaskulárnych chorôb. V priebehu ďalších 10 rokov sledovania diabetikov 2. typu v observačnej štúdií UKPDS 80 sa síce v prvom roku stratil rozdiel v priemernom  $HbA_{1c}$  medzi oboma skupinami, ale naďalej pretrvávalo znížené relatívne riziko mikrovaskulárnych komplikácií, infarktu myokardu a úmrtia v skupine sulfonylurea/inzulín. Pacienti so zvýšenou hmotnosťou profitovali z liečby metformínom. Napriek skorej strate rozdielu v glykemickej kontrole pretrvávala redukcia mikrovaskulárneho rizika [2].

V metaanalýze zahŕňajúcej pacientov zo štyroch veľkých klinických štúdií (ACCORD, ADVANCE, UKPDS a VADT) sa skúmal účinok intenzívnejšej a menej intenzívnej glykemickej kontroly u diabetikov 2. typu, ktorí boli najmenej dva roky sledovaní. Primárnymi výsledkami boli obličkové príhody (konečné štádium obličkovej choroby, úmrtie z renálnych príčin, pokles odhadu glomerulárnej filtrácie  $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  alebo vývin klinicky manifestnej diabetickej nefropatie), očné príhody a nervové príhody. Počas mediánu sledovania 5 rokov sa zistilo 1 626 obličkových príhod. V skupine s intenzívnejšou glykemickou kontrolou bol priemerný  $HbA_{1c}$  nižší o 0,9 % a relatívne riziko obličkových príhod bolo nižšie o 20 % [3].

Pri progresii chronickej obličkovej choroby s poklesom  $eGFR$  na  $30\text{--}45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (štádium G3b) sa začínajú viac prejavovať komplikácie súvisiace so zníženou renálnou funkciou a zvyšuje sa riziko komorbidít. Pre klinickú prax sú užitočné usmernenia o liečbe diabetikov s chronickou obličkovou chorobou v štádiu G3b a vyššom so zameraním na výber liečby nahradzujúcej obličkovú funkciu, dosiahnutie optimálnej glykemickej kompenzácie a maňazment kardiovaskulárneho rizika [4].

#### Odporúčanie American Diabetes Association (ADA, 2019) [5]

Optimálna glykemická kontrola znižuje riziko vzniku alebo spomaľuje progresiu chronickej obličkovej choroby:

- $HbA_{1c} < 7 \%$  ( $53 \text{ mmol/mol}$ ) je rozumným cieľom pre mnohých dospelých okrem gravidných diabetičiek
- $HbA_{1c} < 6,5 \%$  ( $48 \text{ mmol/mol}$ ) je prísnejší cieľ pre vybraných jednotlivcov, ak to možno dosiahnuť bez významnej hypoglykémie alebo iných nežiaducich účinkov

liečby; môžu to byť pacienti s krátkotrvajúcim diabetom, diabetom 2. typu liečeným len úpravou životného štýlu alebo metformínom, očakávaným dlhým prežívaním alebo bez významnej kardiovaskulárnej choroby

- $HbA_{1c} < 8 \%$  ( $64 \text{ mmol/mol}$ ) je menej prísny cieľ pri opakovaných závažných hypoglykémiami, pokročilých mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikáciách a iných rozsiahlych chorobných stavoch

#### Inhibitory sodíkového-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2)

Vo veľkých klinických štúdiách je primárny kardiovaskulárny výsledok väčšinou zložený z kardiovaskulárneho úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej mozgovej príhody.

V štúdií EMPA-REG OUTCOME sa zistilo, že u diabetikov 2. typu s vysokým rizikom kardiovaskulárnych (KV) príhod liečených empagliflozínom sa významne znížil primárny zložený KV-výsledok (pomer rizika HR 0,86) a úmrtie z hocijakej príčiny [6].

V dodatočnej analýze renálnych parametrov bola vyhodnotená podskupina diabetikov 2. typu s  $eGFR$  aspoň  $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Primárnym renálnym výsledkom bola novozistená alebo zhoršená nefropatia. V skupine liečenej empagliflozínom v dávke 10 mg alebo 25 mg sa zistil nižší výskyt novo zistenej alebo zhoršenej nefropatie (zníženie relatívneho rizika RR o 39 %) a zdvojnásobenia koncentrácie kreatinínu v sére (zníženie RR o 44 %) ako v placebovej skupine. U diabetikov 2. typu s vysokým KV-rizikom bol empagliflozín asociovaný s pomalšou progresiou obličkovej choroby a menším výskytom klinicky relevantných príhod ako placebo pridané k štandardnej liečbe [7].

Do štúdie CANVAS boli zaradení diabetici 2. typu, z ktorých 65 % osôb malo v anamnéze KV-chorobu. Primárny zložený výsledok bol nižší v kanagliflozínovej ako placebovej skupine (HR 0,86). Testovanie renálnych výsledkov na základe predšpecifikovanej hypotézy nebolo štatisticky významné. Nežiaducim účinkom bolo riziko amputácií (HR 1,97), najmä na úrovni palca alebo metatarzu [8]. V sekundárnej analýze sa zistilo, že u diabetikov 2. typu dostávajúcich metformín bol počas 2 rokov sledovania po pridaní kanagliflozínu v dennej dávke 100 mg a 300 mg pokles  $eGFR$  o 0,5 a 0,9  $\text{ml/min/1,73 m}^2$  za rok, čo bolo menej ako po pridaní glimepiridu nezávisle od ich glykemických účinkov [9].

Do štúdie CREDENCE boli zaradení diabetici 2. typu s  $eGFR$   $30\text{--}90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  a albuminúriou (pomer albumínu a kreatinínu v moči  $300\text{--}5\,000 \text{ mg/g}$ ), ktorí dostávali kanagliflozín v dávke 100 mg alebo placebo. Primárny výsledok bol zložený z dosiahnutia konečného štádia obličkovej choroby, zdvojnásobenia koncentrácie kreatinínu v sére alebo úmrtia z renálnych a KV-príčin. Štúdia bola predčasne zastavená po mediáne sledovania 2,6 roka, pretože primárny výsledok bol v kanagliflozínovej skupine významne nižší (RR sa znížilo o 30 %) ako v placebovej skupine [10].

## Agonista receptora pre glukagónu podobný peptid 1 (GLP1)

Do štúdie LEADER boli zaradení diabetici 2. typu s vysokým KV-rizikom, ktorí boli liečení liraglutidom alebo placebo. Primárny výsledok bol zložený z výskytu úmrtia z KV-príčin, prvého výskytu nefatálneho infarktu myokardu alebo nefatálnej mozgovej príhody a bol nižší v liraglutidovej ako v placebovej skupine (HR 0,87) [11]. V dodatočnej analýze boli sekundárne renálne výsledky počas takmer 4-ročného sledovania menej časté v liraglutidovej ako v placebovej skupine (HR 0,78) a bolo to spôsobené najmä novo začatou perzistentnou makroalbuminúriou [12].

### Odporúčanie ADA 2019 [5]

Pre diabetikov 2. typu s chronickou obličkovou chorobou zväzťe podanie inhibítora SGLT2 alebo agonistu receptora pre GLP1, ktoré ukázali redukciu rizika progresie chronickej obličkovej choroby a kardiovaskulárnych príhod.

### Inhibítor dipeptidylpeptidázy 4 (DPP4)

Pri poškodení obličiek sa podľa SPC nevyžaduje žiadna úprava dávky linagliptínu. Cieľom štúdie CARMELINA bolo vyhodnotiť účinok linagliptínu v dennej dávke 5 mg u diabetikov 2. typu s vysokým KV- a renálnym rizikom. Primárny kardiovaskulárny výsledok sa vyskytol počas mediánu sledovania 2,2 roka v linagliptínovej a placebovej skupine u 12,4 % a 12,1 % pacientov (HR 1,02). Sekundárny renálny výsledok (čas do výskytu úmrtia z renálnych príčin, konečného štádia obličkovej choroby alebo pretrvávajúceho poklesu eGFR  $\geq 40$  %) sa vyskytol v linagliptínovej a placebovej skupine u 9,4 % a 8,8 % pacientov (HR 1,04). U diabetikov 2. typu s vysokým KV- a renálnym rizikom linagliptín v porovnaní s placebo pridávaným k štandardnej liečbe mal non-inferiorne riziko zloženého KV- a renálneho výsledku [13].

## Liečba artériovej hypertenzie

### Odporúčanie ADA 2019 [5]

Optimálna kontrola krvného tlaku redukuje riziko a spomaľuje progresiu chronickej obličkovej choroby.

U diabetikov (okrem gravidných žien) s artériovou hypertenziou pri mierne zvýšenej albuminúrii (pomer koncentrácie albumínu a kreatinínu v moči UACR 30–299 mg/g, mikroalbuminúria) sa ACEI alebo ARB odporúčajú a pri výrazne zvýšenej albuminúrii (UACR  $\geq 300$  mg/g, klinická albuminúria) alebo eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sa tieto lieky veľmi odporúčajú.

V štúdiu ACCORD sa u diabetikov 2. typu s vysokým rizikom kardiovaskulárnych príhod pri porovnaní dvoch skupín s priemerným systolickým tlakom 119 mm Hg a 133 mm Hg nezistil rozdiel v primárnom zloženom výsledku fatálnych a nefatálnych veľkých kardiovaskulárnych príhod. Z jednotlivých príhod sa však skupiny líšili vo výskyte mozgovej príhody, ktorá bola častejšia pri štandardnej liečbe (HR 0,59). Výskyt závažných

nežiaducich účinkov bol vyšší u diabetikov s intenzívnou liečbou [14]. Preto pri určovaní cieľových hodnôt krvného tlaku treba individuálne zohľadniť vek pacienta a jeho zdravotný stav, aby sme vyhli nielen nedostatočnej ale aj neprimerane intenzívnej antihypertenznej liečbe.

Diabetici 2. typu s nefropatiou (UACR  $> 300$  mg/g, eGFR 30–90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) dostávali losartan a náhodne bol pridaný lisinopril alebo placebo. Primárnym výsledkom bol pokles eGFR. Štúdia bola predčasne ukončená pre významne vyššie riziko hyperkaliémie a akútneho poškodenia obličiek pri kombinovanej liečbe [15]. Metaanalýza 33 klinických štúdií so 68 405 pacientmi ukázala, že duálna blokáda renínového-angiotenzínového systému (RAS) použitím ACEI, ARB alebo priameho inhibítora renínu v porovnaní s monoterapiou neznížila celkovú mortalitu (RR 0,97) ani kardiovaskulárnu mortalitu (RR 0,96). Zistil sa však častejší výskyt hyperkaliémie, artériovej hypotenzie a obličkového zlyhania, čo vzhľadom na nepriaznivý pomer rizika a benefitu hovorí proti používaniu duálnej blokády RAS [16].

Primárna prevencia, teda zabránenie prvého nástupu mikroalbuminúrie u diabetikov 2. typu s normálnou albuminúriou, bola primárnym výsledkom v štúdiu ROADMAP. Cieľový krvný tlak  $< 130/80$  mm Hg dosiahlo po 3 rokoch liečby 80 % diabetikov liečených olmesartanom a 71 % diabetikov užívajúcich placebo pridané k štandardnej liečbe. Priemerný systolický a diastolický tlak bol nižší v prvej skupine o 3,1/1,9 mm Hg. Mikroalbuminúria sa vyvinula u 8,2 % osôb liečených olmesartanom oproti 9,5 % osôb, ktoré užívali placebo [17].

### Odporúčanie ADA 2019 [5]

ACEI alebo ARB sa neodporúčajú na primárnu prevenciu chronickej obličkovej choroby u diabetikov s normálnym krvným tlakom, normálnou albuminúriou a normálnou eGFR.

## Lieky v klinickom skúšaní

### Finerenón

Účinnosť a bezpečnosť finerenónu, nesteroidného antagonistu mineralokortikoidného receptora, sa hodnotila v klinickej štúdiu. Diabetici s vysokou alebo veľmi vysokou albuminúriou dostávali ACEI alebo ARB a na 90 dní sa pridal finerenón v denných dávkach 7,5 mg, 10 mg, 15 mg a 20 mg alebo placebo. Primárnym výsledkom bola zmena albuminúrie. Bezpečnostnými ukazovateľmi bola koncentrácia kália v sére a eGFR. Hyperkaliémia, vedúca k prerušeniu účasti pacienta, sa vyskytla pri dávkach finerenónu 7,5 mg, 15 mg a 20 mg v 2,1 %, 3,2 % a 1,7 % prípadoch [18].

V súčasnosti prebieha veľká klinická štúdia FIDELIO, do ktorej sú zaradení diabetici 2. typu s klinicky diagnostikovanou diabetickou nefropatiou a sleduje sa progresia obličkovej choroby pri denných dávkach finerenónu 10 mg a 20 mg. Primárnym zloženým výsledkom je čas do prvého výskytu udržaného poklesu eGFR  $\geq 40$  %

oproti vstupnej hodnote po aspoň 4 týždňoch a úmrtie z renálnych príčin.

### Atrasentan

Atrasentan je selektívny antagonist endotelínových receptorov podtypu A, ktorý blokuje endotelínom navodenú proliferáciu buniek. Diabetici 2. typu s nefropatiou (UACR 300–3 500 mg/g, eGFR 30–75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ktorí dostávali inhibítora RAS v maximálne tolerovanej dávke, boli randomizovaní do skupiny s placebom alebo atrasentanom v dennej dávke 0,75 mg alebo 1,25 mg počas 12 týždňov. Atrasentan v dávkach 0,75 mg a 1,25 mg redukoval UACR priemerne o 35 % a 38 % a redukoval albuminúriu o  $\geq 30\%$  u 51 % a 55 % účastníkov v porovnaní s placebom. Atrasentan redukoval albuminúriu a zlepšil krvný tlak a lipidové spektrum u diabetikov 2. typu s nefropatiou liečených inhibítormi RAS pri zvládnutelných vedľajších účinkoch z prevodenia [19].

Cieľom prebiehajúcej klinickej štúdie SONAR je určiť, či atrasentan pridaný k štandardnej liečbe bezpečne redukuje riziko progresie chronickej obličkovej choroby u diabetikov 2. typu s nefropatiou. Kritériom rozdelenia pacientov na dve skupiny je pokles UACR pod alebo nad 30 % po 6-týždňovom užívaní atrasentanu v dennej dávke 0,75 mg. Primárnym zloženým výsledkom je udržanie zdvojnásobenie koncentrácie kreatinínu v sére alebo dosiahnutie konečného štádia obličkovej choroby.

### Literatúra

- de Boer IH, Rue TC, Cleary PA et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: Analysis of Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Cohort. *Arch Intern Med* 2011; 171(5): 412–420. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2011.16>>.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1577–1589. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>>.
- Zoungas S, Arima H, Gerstein HC et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(6): 431–437. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30104-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30104-3)>.
- [Guideline development group]. Clinical practice guidelines on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR<45 ml/min). *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(Suppl 2): ii1-ii142. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfv100>>.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2019. *Microvascular complications and foot care*. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl 1): S124–S138. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc19-S011>>.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. [EMPA-REG OUTCOME Investigators]. Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>>.
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. [EMPA-REG OUTCOME Investigators]. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 323–334. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1519250>>.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. [CANVAS Program Collaborative Group]. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 644–657. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>>.
- Heerspink HJL, Desai M, Jardine M et al. Canagliflozin slows progression of renal function decline independently of glycemic effects. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(1): 368–375. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2016030278>>.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. [CREDESCENCE Trial Investigators]. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>>.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. [LEADER Trial Investigators]. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311–322. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>>.
- Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K et al. [LEADER Steering Committee and Investigators]. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(9): 839–848. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1616011>>.
- Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: The CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321(1): 69–79. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.18269>>.
- Cushman WC, Evans GW, Byington RP et al. [ACCORD Study Group]. Effects of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. *New Engl J Med* 2010; 362(17): 1575–1585. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1001286>>.
- Fried LF, Enabuele N, Zhang JH, et al. [VA NEPHRON-D Investigators]. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 369(20): 1892–1903. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1303154>>. Erratum in *N Engl J Med* 2014; 158: A7255.
- Makani H, Bangalore S, Desouza K et al. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *Br Med J* 2013; 346: f360. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f360>>.
- Haller H, Ito S, Izzo J et al. [ROADMAP Trial Investigators]. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364(10): 907–917. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1007994>>.
- Bakris G, Agarwal R, Chan JC et al. [ARTS-DN Study Group]. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314(9): 884–894. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.10081>>.
- de Zeeuw D, Coll B, Andress D et al. The endothelin antagonist atrasentan lowers residual albuminuria in patients with type 2 diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25(5): 1083–1093. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2013080830>>.