

Diabetische Nephropathie – Update 2009

Leitlinien der Österreichischen Diabetes Gesellschaft und der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie unter Mitarbeit von

Martin Auinger¹, Roland Edlinger¹, Friedrich Prischl², Alexandra Kautzky-Willer³, Rudolf Prager¹, Gert Mayer⁴, Michael Roden⁵

¹ 3. Medizinische Abteilung, Krankenhaus der Stadt Wien-Hietzing, Wien, Österreich

² IV. Interne Abteilung/Bereich Nephrologie, Klinikum Wels-Grieskirchen, Wels, Österreich

³ Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

⁴ Klinische Abteilung für Nephrologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

⁵ Deutsches Diabeteszentrum Heinrich Heine Universität, Düsseldorf, Deutschland

Diabetic nephropathy – update 2009

Summary. Diabetes mellitus is the leading single cause for renal replacement therapy. Its development and progression, however, can be ameliorated by adequate therapy. The present article represents the recommendations of the Austrian Diabetes Association and the Austrian Society for Nephrology for the prevention and treatment of diabetic nephropathy.

Die diabetische Nephropathie ist in den letzten Jahren zur häufigsten Ursache terminalen Nierenversagens geworden. Strategien zur Verhinderung des Auftretens bzw. der Progression sind daher von größter Bedeutung.

In Österreich waren im Jahr 2008 32% der Neuzugänge zur Dialyse Diabetiker (29% Typ 2 Diabetiker, 3% Typ 1 Diabetiker). Gründe hierfür sind vor allem die zunehmende Prävalenz des Typ 2 Diabetes sowie auch die höhere Lebenserwartung dieser Patienten durch verbessertes und erfolgreicherer Management kardiovaskulärer Komplikationen.

Natürlicher Verlauf der diabetischen Nephropathie

Typ 1 Diabetes

Insgesamt findet sich in ca. 30% der Patienten 5–15 Jahre nach Diagnosestellung eine Mikroalbuminurie. Ohne spezielle Intervention geht in ca. 80% der Patienten mit persistierender Mikroalbuminurie (30–300 mg/24 h) diese innerhalb von 10–15 Jahren in eine Proteinurie (≥ 300 mg/24 h) über. Bei einem jährlichen sehr variablen Abfall der glomerulären Filtrationsrate von 2–20 ml/min entwickeln etwa 50% der Patienten mit Proteinurie innerhalb von 10 Jahren und in 75% innerhalb von 20 Jahren eine terminale Niereninsuffizienz.

Typ 2 Diabetes

Aufgrund der meist schon längeren Zeitspanne zwischen Beginn der gestörten Stoffwechsellage und Diagnose des Diabetes mellitus, findet sich oft schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Mikroalbuminurie oder Proteinurie. Ohne spezielle Intervention entwickeln ca. 20–40% der Patienten mit Mikroalbuminurie eine Proteinurie, die jedoch insgesamt nur in etwa 20% innerhalb von 20 Jahren zu einer terminalen Niereninsuffizienz fortschreitet. Das Auftreten von Mikro- oder Makroalbuminurie geht mit einer erhöhten Inzidenz makrovaskulärer Komplikationen einher [1].

Definition der diabetischen Nephropathie

Typisch für eine diabetische Nephropathie ist eine über viele Jahre langsam zunehmende Albumin- bzw. später Proteinausscheidung im Harn ohne begleitende Hämaturie.

Weiters ist eine über viele Jahre langsam fortschreitende Abnahme der glomerulären Filtrationsrate und ein damit verbundener Anstieg der Retentionsparameter zu beobachten, wobei vor allem bei Typ I Diabetikern bei der Erstmanifestation der Stoffwechselerkrankung eine deutliche glomeruläre Hyperfiltration bestehen kann. Histologisch findet sich eine mesangiale Expansion, eine Verdickung der glomerulären Basalmembran und eine (manchmal noduläre) Glomerulosklerose. Abzugrenzen sind von der diabetischen Nephropathie Patienten mit Nierenerkrankung und Diabetes mellitus als Begleiterkrankung sowie ein Posttransplantations-Diabetes, auch wenn die Behandlung nur teilweise unterschiedlich ist (z.B. Änderung der immunsuppressiven Therapie).

Stadieneinteilung der diabetischen Nephropathie

Ab Stadium 2 ist eine Nephrologische Begutachtung zu empfehlen, die Diagnose der ausschließlich diabeti-

schen Nephropathie muss gesichert sein, mögliche Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden. Ab Stadium 3 sollte eine gemeinsame Betreuung durch Diabetologen und Nephrologen obligat erfolgen. Siehe auch Flussdiagramm. Ab Stadium 4 obligat führende Betreuung durch Nephrologie wegen erforderlicher Vorbereitung zur Nierenersatztherapie.

Bestimmung der Kreatinin-Clearance

Zur Beurteilung des Ausmaßes der Nierenfunktionseinschränkung ist eine Kreatinin-Clearance-Bestimmung (als Schätzmaß für die glomeruläre Filtrationsrate) angezeigt. Eine Serum-Kreatinin-Bestimmung reicht nicht

aus, da keine lineare Korrelation zur tatsächlichen Nierenfunktion besteht.

Die in der Tabelle 2 angegebenen Formeln zur Schätzung der Kreatinin-Clearance (Cockroft-Gault-Formel) bzw. der glomerulären Filtrationsrate (eGFR; MDRD-Formel) sind bei akutem Nierenversagen, schwankenden Serum-Kreatininwerten, sehr adipösen oder mangelernährten Patienten sowie bei Vorliegen ausgeprägter Ödeme ungeeignet bzw. nicht hinreichend genau [3, 4]. Bei derartigen Fehlermöglichkeiten muss die Kreatinin-Clearance mit Hilfe der 24 h-Harnsammlung gemessen werden.

Die heute bevorzugt empfohlene eGFR mittels MDRD-Formel ist im Bereich zwischen 20 und

Tabelle 1. Modifiziert nach der Einteilung der National Kidney Foundation [2]

Stadium	Definiert durch	Albumin-Ausscheidung mg/24h ¹	Kreatinin-Clearance (oder eGFR) ml/min ³	Bemerkungen
1a	Mikroalbuminurie, normale Nierenfunktion	30–300	>90	Serum-Kreatinin bzw. Kreatinin-Clearance normal, Blutdruck ev. erhöht, Dyslipidämie.
1b	Makroalbuminurie, normale Nierenfunktion	>300	>90	Raschere Progression von KHK, pAVK, cAVK ⁴ , Retinopathie und Neuropathie
2	Nierenschädigung mit Niereninsuffizienz leichtgradig	>300	60–89	Kreatinin-Clearance bzw. eGFR ³ erniedrigt. Hypertonie, Dyslipidämie, Hypoglykämie-Neigung. Mit zunehmendem KDOQI-Stadium immer raschere Progression von KHK, pAVK, cAVK ⁴ , Retinopathie, Neuropathie.
3	Nierenschädigung mit Niereninsuffizienz mittelgradig	>300	30–59	Zusätzlich Auftreten von renaler Anämie. Zunehmend Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes, Störungen des Kalzium-, Phosphat- und Knochenstoffwechsels mit Vitamin D-Mangel, Hyperphosphatämie, und sekundärem Hyperparathyreoidismus.
4	Nierenschädigung mit Niereninsuffizienz hochgradig	>300	15–29	
5	Nierenschädigung mit Niereninsuffizienz terminal	abnehmend	<15	

¹ Per definitionem muss die Albuminurie über mindestens 2–4 Wochen persistieren (siehe auch „falsch positive Befunde“ im Text). ² Per definitionem muss die Nierenschädigung bzw. Niereninsuffizienz über mindestens 3 Monate persistieren. *KDOQI* Kidney disease outcome quality initiative. ³ Tatsächlich gemessene Kreatinin-clearance oder errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) – siehe Text. ⁴ *KHK* Koronare Herzkrankheit; *pAVK* periphere arterielle Verschlusskrankheit; *cAVK* zerebrale arterielle Verschlusskrankheit.

Tabelle 2. Mathematische Schätzung der Kreatinin-clearance (als Maß für die GFR) und der glomerulären Filtrationsrate – eGFR

1) Kreatinin-clearance geschätzt – Formel nach Cockroft und Gault:

$$C_{\text{Krea}} \text{ ml/min} = \frac{(140 - \text{Alter } a) \times \text{kg Körpergewicht} (\times 0,85 \text{ bei Frauen})}{72 \times s\text{Krea}}$$

2) Kreatinin-clearance gemessen:

$$C_{\text{Krea}} \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2 = \frac{u\text{Krea mg/dl} \times \text{Harnmenge ml}}{s\text{Krea mg/dl} \times \text{Sammelzeit min}} \times \frac{1,73 \text{ m}^2}{\text{KÖF}}$$

3) Glomeruläre Filtrationsrate berechnet (eGFR) - MDRD-Formel:

$$\text{GFR ml/min}/1,73 \text{ m}^2 \text{ KÖF} = 175 \times (s\text{Krea})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203} \times (0,742 \text{ bei Frauen})$$

C_{Krea} Kreatinin-clearance; *sKrea* Serumkreatinin mg/dl; *uKrea* Urin-Kreatinin mg/dl; *KÖF* Körperoberfläche; *MDRD* Modification of Diet in Renal Disease-Studie – eGFR-Kalkulator (4 Varianten) im Internet zu finden [4].

Tabelle 3. Definition der Mikroalbuminurie je nach Urinsammelmethode

	Befristete Urinsammlung µg/min	24 Stunden-Urinsammlung mg/24h	Albumin/Kreatinin-Ratio (Spontanharn) mg/g
Normal	< 20	< 30	< 30
Mikroalbuminurie	20–200	30–300	30–300
Makroalbuminurie	> 200	> 300	> 300

60 ml/min/1,73 m² validiert. Basis der Berechnung soll eine nach IDMS (= isotope dilution mass spectrometry) Goldstandard kalibrierte Serum-Kreatinin-Bestimmung sein, die MDRD-Formel in der Tabelle 2 ist an diesen neuen Standard bereits angepasst und gilt für Personen ab 18 Jahren [5].

Diagnostik der diabetischen Nephropathie

Screening auf Mikroalbuminurie

Bei Typ 1 Diabetes Beginn 5 Jahre nach Diagnosestellung, bei Typ 2 Diabetes mit der Diagnosestellung.

Definition der Mikroalbuminurie je nach Urinsammelmethode (siehe Tabelle 3).

Aufgrund der Variabilität der Albuminausscheidung werden zur Diagnostik der Mikroalbuminurie mindestens zwei positive Befunde innerhalb von 2–4 Wochen gefordert.

Falsch positive Befunde finden sich z.B. bei akut fieberhaften Erkrankungen, Harnwegsinfekten, ausgeprägter Hyperglykämie und Hypertonie, bei Herzinsuffizienz und nach körperlicher Anstrengung. Aufgrund der besten Praktikabilität hat sich in den letzten Jahren die Bestimmung der Albumin/Kreatinin Ratio bzw. im fortgeschrittenen Stadium die Protein/Kreatinin Ratio zunehmend durchgesetzt. Ein konklusives Flussdiagramm zum Screening zeigt die Abb. 1.

Differentialdiagnosen der diabetischen Nephropathie

Auch bei Diabetikern sollte immer an eine mögliche andere, nicht diabetische Ursache der Proteinurie bzw. Nierenfunktionseinschränkung gedacht werden, insbesondere wenn ein oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt sind:

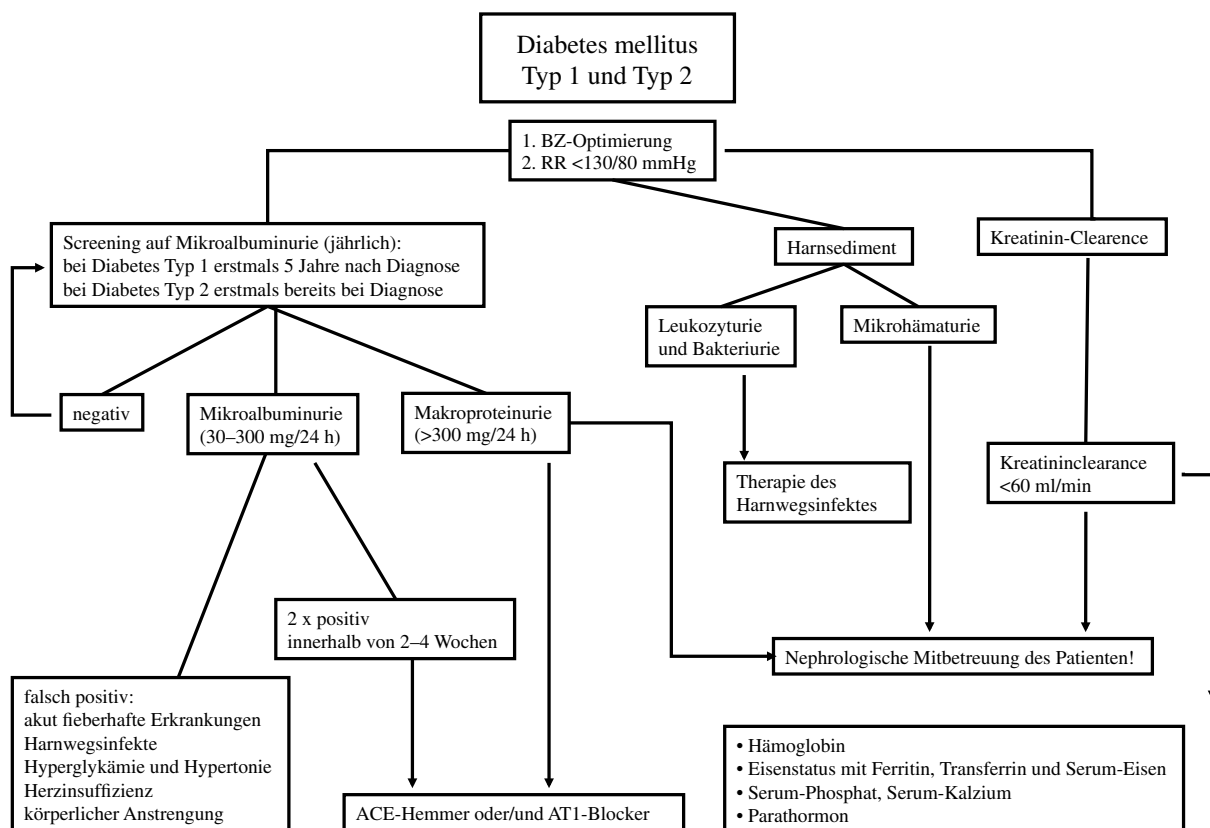


Abb. 1. Konklusives Flussdiagramm

- Diabetesdauer unter 5 Jahren bei Typ1 Diabetes
- Fehlende (insbesondere proliferative) diabetische Retinopathie als Ausdruck einer generalisierten diabetischen Mikroangiopathie
- Pathologisches Harnsediment mit Mikrohämaturie (insbesondere dysmorphe Erythrozyturie)
- Rasche Zunahme der Proteinurie
- Rascher Kreatininanstieg
- Abnormale Nierensonographie

Differentialdiagnostisch häufig zu erwägende Nierenerkrankungen, die auch zusätzlich zu einer diabetischen Nephropathie bestehen können sind eine hypertensive (mikrovaskuläre) Nephropathie, eine ischämische Nephropathie als Folge einer Atherosklerose der größeren Nierengefäße und andere renoparenchymatöse Erkrankungen (z.B. Glomerulonephritiden, Amyloidose).

Management bei diabetischer Nephropathie

Die Entwicklung und Progression der diabetischen Nephropathie kann durch Optimierung der Blutzucker- und Blutdruckeinstellung, durch Vermeidung von Zigarettenrauchen sowie Normalisierung erhöhter Eiweißzufuhr zumindest verlangsamt werden.

Wegen des schon im Stadium 1a erhöhten kardiovaskulären Risikos sollte zusätzlich auf eine konsequente Behandlung anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren geachtet werden. Bei morbidem Adipositas ist ein chirurgisches Vorgehen mit Magenbypass zu überlegen zumal es Hinweise darauf gibt, dass sich neben verschiedenen günstigen metabolischen Effekten auch eine Stabilisierung oder sogar Verbesserung der Nierenfunktion ergeben kann.

Ab Stadium 2 ist eine nephrologische Begutachtung zu empfehlen. Dabei muss die Diagnose der ausschließlich diabetischen Nephropathie gesichert und mögliche Differentialdiagnosen (siehe oben) ausgeschlossen werden.

Ab Stadium 3 sollte eine gemeinsame Betreuung durch Diabetologen und Nephrologen obligat erfolgen. Siehe auch Flussdiagramm.

Ab Stadium 4 ist die führende Betreuung durch Nephrologen obligat wegen der erforderlichen Vorbereitung zur Nierenersatztherapie. Dabei ist die Eignung für eine alleinige Nieren- oder eine kombinierte Nieren- und Pankreastransplantation zu prüfen und eventuell eine präemptive Transplantation anzustreben.

Diabeteseinstellung

Bei Typ 1 und Typ 2 Diabetes sollte möglichst eine Optimierung der diabetischen Stoffwechselsituation angestrebt werden. Bei nachlassender Nierenfunktion ist zusätzlich das erhöhte Hypoglykämie-Risiko zu berücksichtigen.

Wichtige Therapie-Besonderheiten bei nachlassender Nierenfunktion

- Hinsichtlich Glucosidasehemmern bestehen keine Einwände.

- Metformin ist wegen der erhöhten Gefahr einer Lactacidose bei Frauen über einem Serum-Kreatinin von 1,4 mg/dl und bei Männern ab 1,5 mg/dl (entspricht einer eGFR von ca. 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert.
- Unter den Sulfonylharnstoffen sollte auf die Gabe von Glibenclamid, welches vorwiegend renal eliminiert wird, wegen der Kumulationsgefahr mit Neigung zu schwerer und protrahierter Hypoglykämie verzichtet werden. Bei Glimepirid und Glicicid ist häufig eine Dosisreduktion erforderlich. Lediglich bei Gliquidon (nur 5% renal eliminiert) ist keine Dosisanpassung notwendig.
- Bei Verwendung von Gliniden ist ebenso auf eine Dosisreduktion zu achten.
- Glitazone können unter Berücksichtigung der erhöhten Neigung zu Natrium- und Flüssigkeitsretention unter engmaschiger klinischer Kontrolle eingesetzt werden, sie sind kontraindiziert bei gleichzeitig bestehender Herzinsuffizienz.
- GLP-1 Analoga (Exenatide) und DDP-4 Hemmer (Sitagliptin und Vildagliptin): Dosishalbung im Stadium 3 und 4 der renalen Insuffizienz, Daten zur längerfristigen Anwendung im Stadium 4 und 5 fehlen.
- Bei Insulinen ist auf eine Dosisreduktion in Abhängigkeit von der Nierenfunktionseinschränkung zu achten.

Blutdruckeinstellung

Typ 1 Diabetes

Bei normotensiven Patienten ohne Mikroalbuminurie ist keine antihypertensive Therapie indiziert, ab dem Stadium der Mikroalbuminurie hingegen sollte auch bei normalen Blutdruckwerten ein ACE Hemmer (bei Unverträglichkeit ein Angiotensin 1-Rezeptorblocker) verabreicht werden [6]. Der Zielblutdruck bei Patienten mit Proteinurie größer 1 Gramm/die (mit oder ohne erhöhtem Serumkreatinin) liegt bei 125/75 mm Hg. Bei Bedarf sollten zusätzlich zu ACE Hemmern primär Diuretika oder (vorzugsweise nicht Dihydropyridin-) Kalziumantagonisten eingesetzt werden [7].

Typ 2 Diabetes

Der Zielblutdruck von Patienten mit Typ 2 Diabetes liegt <130/80 mm Hg, bei Patienten mit einer Proteinurie größer 1 Gramm/die <125/75 mm Hg [8]. Eine Therapie mit einem ACE Hemmer kann die Inzidenz der Mikroalbuminurie reduzieren [9], bei Mikroalbuminurie oder manifester Nephropathie sollten Angiotensin 1-Rezeptorblocker (beste Datenlage) oder ACE Hemmer, bei Bedarf in Kombination mit Diuretika oder (vorzugsweise nicht Dihydropyridin-) Kalziumantagonisten verabreicht werden.

Für beide Patientengruppen gilt die Blockade des Renin-Angiotensin-Systems als zentral, wozu neuerdings auch ein direkter Renininhibitor (Aliskiren) hinzukommt. Weiters sind sehr häufig Kombinationen mit allen anderen Antihypertensiva (Auswahl abhängig von

weiteren Begleiterkrankungen) erforderlich um das genannte Blutdruck-Therapieziel dauerhaft zu erreichen. Aufgrund einer rezenter Studie (ONTARGET) ist bei Kombination von ACE-Hemmern und Angiotensin 1-Rezeptorblockern zwar von einer Reduktion der Proteinurie auszugehen, jedoch auch potentiell von einem beschleunigten Erreichen renaler Endpunkte, sodass hier Vorsicht bzw. Abwarten weiterer Auswertungen ange-sagt ist [10].

Zielwerte diabetische Nephropathie

- RR \leq 125/75 mm Hg
- HbA1c $<$ 7 (6,5)%
- LDL-Cholesterin $<$ 100mg/dl – bei manifester koronarer Herzkrankheit $<$ 70mg/dl
- HDL-Cholesterin $>$ 40mg/dl
- Triglyzeride $<$ 150mg/dl
- Hämoglobin 11–12 g/dl
- Elektrolyte im Normbereich
- Normalisierung der Eiweißzufuhr auf täglich 0,8 bis 1 g/kg Körpergewicht
- Thrombozytenaggregationshemmer
- Verzicht auf Rauchen!
- Exakte Nutzen-Risiko-Abwägung vor Einsatz potentiell nephrotoxischer Medikamente (z.B. NSAR) und Maßnahmen (Röntgen-Kontrastmittel-Gabe; bei Notwendigkeit auf Hydrierung achten) wegen der erhöhten Gefahr eines akuten Nierenversagens
- Protektive Maßnahmen bei Röntgen-Kontrastmittel-Gabe wegen der erhöhten Gefahr eines akuten Nierenversagens: Hydrierung mit 0,9% NaCl-Lösung (1 ml/kg/h für 12 h vor bis 12 h nach Kontrastmittel-Gabe) oder alternativ mit isotoner Natriumbicarbonatlösung (3 ml/kg/h über 1 h vor und 1 ml/kg/h über 6 h nach Kontrastmittel-Gabe) [11]. Zusätzlich (wenngleich nicht endgültig in der Literatur abgesichert) N-Acetylcystein 2 \times täglich 600–1200 mg oral am Tag vor und am Tag der Untersuchung
- Multifaktorielles Risikofaktor-Management (inkl. Exercise)
- Beachten der möglichen Kumulation von Begleit-Medikamenten
- Beachten des erhöhten kardiovaskulären Risikos mit Screening für Angiopathie
- Achten auf Antibiotikatherapie von Harnwegsinfekten (Restharn?)

Kontrollen bei Patienten mit diabetischer Nephropathie

- Je nach Nephropathie-Stadium mindestens 2–4 \times jährliche Kontrollen
- HbA1c, Lipide
- Bestimmung der Albuminausscheidung
- Bestimmung der Retentionsparameter und Elektrolyte (Kreatinin, BUN, Kalium)
- Bestimmung der Kreatinin-Clearance
- Blutdruck-Selbstmessung mit Protokollierung, eventuell 24 h-Blutdruckmessung

Bei einer Kreatinin-Clearance $<$ 60 ml/min zusätzlich:

- Blutbild
- Eisenstatus mit Ferritin, Transferrin, Transferrin-sättigung, Serum-Eisen
- Serum-Phosphat, Serum-Calcium
- Parathormon, Vitamin D
- Bestimmung der Blutgase insbes. bei Kreatinin-clearance $<$ 30 ml/min (Vorliegen renaler Azidose?)
- Cave Hyperkaliämie beim Einsatz von Antihypertensiva wie Aldosteronantagonisten, ACE-Hemmern, Angiotensin1-Rezeptorblockern, Renininhibitoren
- Gemeinsame diabetologisch-nephrologische Betreuung ab Kreatinin-Clearance $<$ 60 ml/min (Stadium 3)
- Therapieführung durch den Nephrologen ab Stadium 4

Bei Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz bzw. Verdacht auf das Vorliegen einer nicht diabetischen Nierenkrankung Veranlassung einer nephrologischen Begutachtung des Patienten.

Evidenzlage

Die Basis stellen die Empfehlungen der American Diabetes Association [12] und der Deutschen Diabetesgesellschaft dar [13]. Diese Leitlinien werden durch die KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease der National Kidney Foundation ergänzt [14].

Die Senkung des Risikos und der Progression der diabetischen Nephropathie durch eine Verbesserung der Blutzuckereinstellung ist sowohl für den Typ 1 [15] als auch den Typ 2 Diabetes [16] gut gesichert (Evidenz Härtegrad A).

Die frühzeitige Etablierung einer antihypertensiven Therapie mit Hemmung des Renin-Angiotensin Systems kann bereits ab dem Stadium der Mikroalbuminurie die Progression der diabetischen Nephropathie verlangsamen und bei bereits vorliegender Proteinurie und Niereninsuffizienz auch das Fortschreiten bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz reduzieren [17–19]. Für die genannten Empfehlungen gilt ebenso der Evidenz Härtegrad A.

Lässt man den aus anderen Studien hinreichend gut dokumentierten Vorteil von ACE-Hemmern hinsichtlich der Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen außer Acht, so spricht die vorliegende Evidenzlage beim Typ 2 Diabetes aus nephrologisch-diabetologischer Sicht eher zugunsten der Verwendung von Angiotensin 1-Rezeptorblockern.

Literatur

1. Nephropathy in Diabetes (2004) *Diabetes Care* 27: 79–83
2. KDOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39: S1–266 (2002)
3. Cockcroft DW, Gault MH (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31–41
4. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al (1999) A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum

- creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 130: 461–470
5. Levey A, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek J, Van Lente F (2005) Expressing the MDRD Study equation for estimating GFR with IDMS traceable (gold standard) serum creatinine values. *J Am Soc Nephrol* 16: 2069A
 6. Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF (1994) Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. European Microalbuminuria Captopril Study Group. *JAMA* 271: 275–279
 7. Lewis JB, Berl T, Bain RP, Rohde RD, Lewis EJ (1999) Effect of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy. Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 34: 809–817
 8. KDOQI (2004) Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 43: 1–290
 9. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al (2004) Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 351: 1941–1951
 10. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, et al (2008) Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet* 372: 547–553
 11. Joannidis M, Schmid M, Wiedermann CJ (2008) Prevention of contrast media-induced nephropathy by isotonic sodium bicarbonate: a meta-analysis. *Wien Klin Wochenschr* 120: 742–748
 12. American Diabetes Association (2009) Standards of medical care in Diabetes – 2009. *Diabetes Care* 32: S13–61
 13. Hasslacher C, Wolf G, Kempe P, Ritz E (2008) Diabetische Nephropathie – Leitlinien der deutschen Diabetesgesellschaft, aktualisierte Version 2008. *Diabetologie und Stoffwechsel* 3: S143–S146
 14. KDOQI (2007) Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 49: S12–S154
 15. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) 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
 16. UKPDS (1998) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352: 837–853
 17. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD (1993) The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 329: 1456–1462
 18. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al (2001) Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345: 861–869
 19. Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al (2001) The Effect of Irbesartan on the development of Diabetic Nephropathy in patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 345: 870–878