

Kliiniline küsimus 11

Kas kroonilise neeruhaigusega patsientidel tuleb ravitulemuste parandamiseks saavutada kindlad veresuhkru ja glükohemoglobiini väärtused vs mitte?

Tulemusnäitajad: põhihaiguse ravi tulemuslikkus, kroonilise neeruhaiguse ravi tulemuslikkus, elulemus, üldsuremuse vähenemine, patsiendi elukvaliteet, kroonilise neeruhaiguse progresseerumine, südame-veresoonkonna tüsistused, hospitaliseerimine, ravikulu

Ravijuhenditest kasutasime 1) KDIGO kroonilise neeruhaiguse ravijuhendit, mis viitas 2012.a KDOQI diabeedijuhisele 2) osaliselt Malaysia kroonilise neeruhaiguse juhendit; sh varasemat diabeetilise nefropaatia ravijuhendit 3) KHA-CHARI. Kliinilisele küsimusele ei vastanud SIGN ja NICE ravijuhendites käsitletu.

Kardiovaskulaarset tüsistuste riski arvestades oli arvestatav ESC diabeedijuhis. Diabeedi jälgimise ja ravi osas EASD/ADA, AACERavijuhend. Soovitused põhinevad kõikides ravijuhendites samadele kohortuuringutele (DCCT, UKPDS, ACCORD, ADVANCE, VADT) .

Andmebaasides kasutasime PubMed, ScienceDirect, Wiley Online Library, Ovid andmebaase. Otsingutes „chronic kidney disease“ [MESH]/diabetic nephropathy, HbA1c/glycated hemoglobin/glycose/ diabetes, target/outcome... kasutasime viimasel viiel aastal avaldatud uuringuid, millel olid kättesaadavad täistekstid.

Süsteematisi uuringuid ega metaanalüüse kroonilise neeruhaiguse ja glükohemoglobiini/veresuhkruväärtuste kohta viimasel viiel aastal avaldatud ei ole – täiendus ravijuhendites kasutatud uuringutele on üksnes retrospektiivsete kohortuuringutena – tugevuseks on suur valim ning sarnasus tulemustes, mistõttu võib käsitleda kui mõõduka kvaliteediga tõendusmaterjali.

Kokkuvõtlikult tuleneb ravijuhendite ning tõendusmaterjali alusel teadmine, et diabeediravi eesmärk on hoida HbA1c ~7%, suuremad väärtused seostuvad lineaarselt suurema tüsistuste sh lõppstaadiumi neerupuudulikkuse kujunemisega. Rõhutatakse albuminuuria määramist kui haiguse progressiooni hindamise meetodit.

KDIGO

http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf

Diabeetiline neeruhaigus avaldub umbes 25...40% diabeedipatsientidest 20...25 aasta jooksul haigestumisest ning on iseseisev riskifaktor varase kardiovaskulaarhaigusest tingitud surmale. Suremus diabeedipatsientide seas, kel ACR (albumiini – kreatiini suhe) on rohkem kui 30 mg/g (3 mg/mmol) on enam kui kahekordne võrreldes nendega, kel albuminuuriat ei ole. Soovitused diabeedi jälgimiseks põhinevad 2012.a The National Kidney Foundation (NKF) KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD.

Soovitused põhinevad kolmel uuringul: Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE), Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) ning the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT).

ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation), suurim kliiniline uuring (II tüüpi diabeedipatsiendid) – näitas, et intensiivne veresuhkru ohjamine (Diamicon MR, gliclazide modified release) ning teiste vajalike ravimitega kaitseb patsienti tüsistuste eest. Keskmine HbA1c (ravi foonil) tähendas tõsiste diabeeditüsistuste vähenemist ~10%, kroonilise neeruhaiguse vähenemist ~21% ning makroalbuminuuria vähenemist 30%. Makroalbuminuuria on oluline kardiovaskulaarse riski tegur, sh kardiovaskulaarse surma riskitegur. (mikroalbuminuuria teke, S- kreatiniini kahekordistumine, neeruasenduravi vajaduse tekkimine, surm (4.1% vs. 5.2%)).

ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes): sihtväärtus HbA1c alla 6,0% tõstab suremusriski keskmiselt 3,5 aasta järel võrreldes sihtväärtusega HbA1c 7,0... 7,9%, patsientidel, kelle HbA1c mediaanväärtus oli 8,1%. Intensiivse ravitaktika rühmas oli suhteline suremuse riski suurenemine 22% ning absoluutse riski suurenemine 1%. (sarnased tulemused oli ka kardiovaskulaarsete surmade osas)

VADT the Veterans Affairs Diabetes Trial): intensiivsel veresuhkruväärtuse kontrollimisel ei olnud olulist toimet kroonilise neeruhaiguse progresseerumisele, kuid sel oli soodne mõju albumiin-kreatiniini suhte suurenemisele patsientide rühmal, kel oli väkja kujunenud mikrovaskulaarne tüsistus, madalam diastoolne vererõhk, kõrgem KMI, varasem neerufunktsiooni vähenemine.

ADVANCE, ACCORD ega VADT ei näidanud intensiivsema diabeediravi eelist kreatiniini (eGFR) osas.

Samas the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) follow-up uuringu alusel **1,4%** uuritavatest, kellel oli eelnevalt intensiivne diabeediravi jõudsid kreatiniini väärtuseni 177 mkmol/L (42,0 mg/dL), samas tavalise diabeediravi korral oli patsiente **3,6%** (P 0,01); lõppstaadiumi neerupuudulikkuse korral oli tulemus vastavalt **0,6%** vs **1,9%** (P 0,03)

The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS, 5,102 pt, multicenter study) alusel **vähenes intensiivse diabeediravi korral P-kreatiniini kahekordistumise tõenäosus 67%, võrreldes tavaraviga (vastavalt 0.71% patsientides intensiivse ravi grupis ja 1,76% tavaravi grupis; P 0.027).**

Raviarstid peaksid õhutama patsiente kontrollima ja ohjama HbA1c väärtuseid kõikidel patsientidel, kellel on diabeet ning krooniline neeruhaigus, sh osa võtma teabepäevadest ning pöörduma diabeedikabinettidesse. Rahvatervise poliitika peaks hõlmama üldpopulatsioonile mõeldud diabeedi sõeluuringuid. Optimaalne veresuhkruväärtus parandab tulemusnäitajaid nii patsientidel, kellel on diabeedidiagnoos kui ka neil, kellel on krooniline neeruhaigus kui ka neil, kellel see veel välja kujunenud ei ole.

HbA1c ei pruugi olla kroonilise neeruhaigusega patsiendi jaoks kõige täpsem vahend diabeediravi hindamiseks, sest punaverelibledel eluiga on kroonilise neeruhaigusega patsiendil lühenenud. (HbA1c on tegelikkusest madalam). Seetõttu on kroonilise neeruhaigusega patsiendi puhul oluline igapäevane veresuhkruväärtuste hindamine .

ADVANCE, ACCORD ja VADT näitasid hüpoglükeemia esinemissageduse suurenemist 1,5...3 kordseks II tüüpi diabeedipatsientidel, kes olid intensiivse ravi grupis.

Table 25 | Intensive versus normal glycemic control and albuminuria outcome

Study	Intensified treatment versus normal treatment HbA _{1c} goals	Albuminuria outcome
ADVANCE ²⁹⁴	6.5% (48 mmol/mol) versus 7.3% (56 mmol/mol)	9% ↓ in new ACR 3-30 mg/mmol (30-300 mg/g) 30% ↓ in ACR progression to > 30 mg/mmol (> 300 mg/g)
ACCORD ²⁹⁵	6.3% (45 mmol/mol) versus 7.6% (60 mmol/mol)	21% ↓ in new ACR 3-30 mg/mmol (30-300 mg/g) 32% ↓ in ACR progression to > 30 mg/mmol (> 300 mg/g)
VADT ²⁹⁶	6.9% (52 mmol/mol) versus 8.4% (68 mmol/mol)	32% ↓ in new ACR 3-30 mg/mmol (30-300 mg/g) 37% ↓ in ACR progression to > 30 mg/mmol (> 300 mg/g)

Abbreviations: ACCORD, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; ACR, albumin-to-creatinine ratio; ADVANCE, Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation; HbA_{1c}, hemoglobin A_{1c}; VADT, Veterans Affairs Diabetes Trial.

3.1.15: **(HbA_{1c}) sihtmärkväärtus ~7.0% (53 mmol/mol)** eesmärgiga ära hoida või edasi lükata diabeedi mikrovaskulaarseid tüsistusi sh diabeetilist neeruhaigust. (1A- high quality of evidence)

3.1.16: **HbA_{1c} eesmärväärtus alla 7.0% (53 mmol/mol)** on seotud suurema hüperglükeemiariskiga (1B – moderate quality of evidence)

3.1.17: HbA_{1c} eesmärväärtust võib tõsta üle 7,0% (53 mmol/mol) patsientidel, kel on kaasuvaid haiguseid või oletatav piiratud eluiga või kel on oht hüperglükeemia tekkimiseks (2C – low quality of evidence)

3.1.18: patsiendid, kellel on nii diabeet kui krooniline neeruhaigus vajavad mitmekülgset ravitaktikat kõrgvererõhutõve ravimiseks, kardiovaskulaarse riski vähendamiseks – kliinilisel näidustusel on eelistatud on AKEI või ARB, statiinid, antiagregantravi (Not Graded)

KDOQI Clinical Practice Guideline For Diabetes: Update 2012: Management of Hyperglycemia and General Diabetes Care in CKD

[http://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(12\)00957-2/pdf](http://www.ajkd.org/article/S0272-6386(12)00957-2/pdf)

Hüperglükeemia on riskitegur veresoonkonnahaiguste tekkimiseks, sh diabeetilise neeruhaiguse tekkimiseks. Intensiivne hüperglükeemia ravi pidurdab albuminuuria tekkimist ning pidurdab selle süvenemist – eesmärk peaks olema normoglükeemia saavutamine ning vältida tuleks hüperglükeemiat. Intensiivse diabeediravi mõju glomerulaarfiltratsiooni vähenemisele (eGFR) on vähene.

2.1: **HbA_{1c} sihtmärkväärtus 7.0% peaks** ära hoidma või pidurdama mikrovaskulaarsete tüsistuste sh diabeetilise neeruhaiguse teket (1A)

2.2: HbA_{1c} sihtmärkväärtus <7.0% on seotud hüperglükeemiariskiga. (1B)

2.3: HbA_{1c} üle 7,0% võib olla põhjendatud patsientidel, kel on mitmed kaasuvad haigused või kes on vähenenud oletatava elueaga. (2C)

Düslipideemia on sage probleem diabeedipatsientidel ning südame-veresoonkonna tüsistused on sagedased surmapõhjused, mistõttu LDL-kolesterooli vähendamine statiinraviga vähendab ka aterosklerootiliste sündmuste riski, ent mitte üldsuremust (all-cause mortality).

4.1: LDL-kolestaerooli vähendamiseks peaks diabeedipatsiendi raviskeemi kuuluma statiin või statiini/ezetimiibi kombinatsioon, sh ka neersiirikuga patsientide puhul (1B)

4.2: Statiinravi alustamine dialüüsravi olevatel diabeedipatsientidel ei ole soovitatav. (1B)

6.1 Mikroalbuminuuria diabeedipatsientidel, kellel on normaalsed vererõhuväärtused on samuti riskitegu diabeetilise neeruhaiguse (ja südame-veresoonkonna tüsistuste tekkimiseks), kuid AKEI või ARB ravi primaarse ennetusena ei ole soovitatav. (1A)

6.2 Albuminuuria (>30 mg/g) normotensiivsetel diabeedipatsientidel korral on soovitatav AKEI või ARB ravi, ennetamaks kroonilise neeruhaiguse teket või selle süvenemist. (2C)

Mikroalbuminuuria ohjamise soovitused põhinevad kolmel uuringul:

the Kumamoto Study (intensiivne veresuhkru korntollimine võib edasi lükata mikrobaskulaarsete tüsistuste tekkimist ja süvenemist II tüüpi diabeedi patsientidel), the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) ((HbA1c 7.0 % versus 7.9 % 10 aasta vältel ravituna sulfonüüluureapreparaatide või insuliiniga vähendas kõiki diabeedist tulenevate tüsistuste riski ~12%, mikrovaskulaarseid tüsistusi ~25%, ning võimalik, et on müokardiinfarkti vähenemise trend (P=0.052)) the Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type 2 Diabetes Feasibility Trial.

NICE GUIDELINES:

Chronic kidney disease in adults: assessment and management <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182>

Diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults <https://www.nice.org.uk/guidance/cg15>

Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17>

Type 2 diabetes in adults: diagnosis and management <https://www.nice.org.uk/guidance/cg66>

Ei anna soovitusi HbA1c eesmärgväärtuse osas kroonilise neeruhaiguse progresseerumise pidurdamise eesmärgil. On oluline jälgida neerufunktsiooni (ACR, kreatiniin, eGFR), vererõhuväärtuse eesmärk on nefropaatia ilmnemisel alla 130/80 mmHg, vajadusel tõhustada vererõhuravi.

MALAYSIA:

<http://www.acadmed.org.my/index.cfm?&menuid=67>

HbA1c **sihtväärtus peaks olema ≤7%**, kuid tulenevalt kaasuvatest haigustest tuleb eesmärki individualiseerida (Grade A) Oluline on ohutus sihtmärgväärtuse saavutamisel. HbA1c 6.5%...7% vähendab mikro- ja makroalbuminuuria esinemist (level I). Lisaks intensiivsele diabeediravile on oluline ka vererõhu ravi, millel on aditiivne efekt nefropaatia tekkimise pidurdamisel (level I)

Patsienditel, kellel on välja kujunenud südame-veresoonkonnahaigus, suurendab agressiivne diabeediravi hüpoglükeemia ja surma riski (level I). Kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel on ravimite eritumine aeglustunud.

Rauaasendusravi ja erütropoetiinravi võivad tingida HbA1c väärtuse vähenemise, peegeldamata sealjuures tegelikku raviefekti. HbA1c võib kroonilise neeruhaigusega patsientidel olla tegelikust madalam, mistõttu on oluline regulaarne veresuhkrusisalduse määramine kapillaarverest, saavutamaks täpsemat kontrolli veresuhkruväärtuste üle.

Soovitused põhinevad järgmistel allikatel:

- Ravijuhend Ministry of Health Malaysia. **Management of Type 2 Diabetes Mellitus** (4th Edition). Putrajaya: MOH; 2009;
- **ADVANCE** Collaborative Group, Patel A, MacMahon S et al. **Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes.** N Engl J Med. 2008 Jun 12;358(24):2560-72.
- 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). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352:837-53.
- 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. 1993 Sep 30;329(14):977-86.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. **Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes.** N Engl J Med. 2009 Jan 8;360(2):129-39. **NKF-KDOQI. Guideline 2: Management of hyperglycaemia and general diabetes care in chronic kidney disease.** Am J Kidney Dis. 2007 Feb;49(2, Suppl 2):S13-S1.
- 118. Zoungas S, de Zeeuw D, de Zeeuw D, Ninomiya T et al. **Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: New results from the ADVANCE trial.** Diabetes Care. 2009 Nov;32(11):2068-

Diabeediravimite annustamisel tuleb arvestada neerufunktsiooni!

KHA-CARI Medical therapies to reduce chronic kidney disease progression and cardiovascular risk: glycaemic control

http://www.cari.org.au/CKD/CKD%20early/Medical_Th_Glycaemic_Control.pdf

Eesmärk on kroonilise neeruhaiguse tekkimise vähendamine ja progresseerumise aeglustamine – esmatähtis on diabeediravi. Soovitatakse **7% või < 53 mmol/mol (2B)**. Kroonilise neeruhaigusega (G1-G3) diabeedipatsientidel peaks HbA1c eesmärkväärtus olema ~7% (53 mmol/L)(1B). Madalamaid HbA1c väärtuseid soostatakse suurema hüpoglükeemiariskiga (1B) ning surmaga (1C). Kroonilise neeruhaiguse tulemusnäitajate parandamiseks peaks hindama ka kolesterooliainevahetust, et parandada nii renovaskulaarseid kui kardiovaskulaarseid tulemusnäitajaid.

The Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study: kohortuuring (1441 patsienti) väitis, et neeruhaiguse progresseerumise pidurdamiseks on intensiivne diabeediravi kasulik, vähenes ka kardiovaskulaarne risk, kardiovaskulaarsete tsündmuste arv vähenes.) (RRR 42%, 95% CI, 9-63%, P = 0.02)

Soovituste aluseks on samuti ACCORD ja ADVANCE, ja UKPDS. Tõenduspõhise kokkuvõttena esitatakse, et intensiivne diabeediravi vähendab kardiovaskulaarset riski I tüüpi diabeedipatsientidel, ent mitte II tüüpi diabeedipatsientidel. Diabeedi mitmekülgne käsitus võimaldab vähendada suremust ja kardiovaskulaarset riski. Diabeetilise neeruhaiguse ennetamiseks/pidurdamiseks on vajalik veresuhkruväärtuste range ohjamine (HbA1c ~6,5%) nii I kui II tüüpi diabeedipatsientidel, ent arvestades tüsistuste (tõsine hüpoglükeemia, suremus) ohtu, on soovituslik hoida veresuhkruväärtused normoglükeemilistes piirides.

Viited

Kokkuvõtte (abstract või kokkuvõtlikum info)	Viide kirjandusallikale
Retrospektiivne kohortuuring (2004...2008.a; 71092 patsienti ≥60 a) – HbA1c ja diabeedipatsientide (DM II) tulemusnäitajate (mikrovaskulaarsed, kardiovaskulaarsed ja metaboolsed tüsistused) ning suremuse vaheliste seoste osas. Keskmise HbA1c 7.0 ± 1.2%. Tüsistuste (nonfatal) risk suurenes lineaarselt, kui HbA1c oli >6.0%. (HR 1.09 kui HbA1c 6.0-6.9% vs HR 1.86 kui HbA1c ≥11.0%). Suremuse osas ilmnes U-kujuline seos. Võrreldes HbA1c <6.0% ja HbA1c 6.0... 9.0%, oli madalama HbA1c suurema riskiga. Risk tüsistuste ja surma osas suurenes märgatavalt kui HbA1c oli ≥8.0%. Seega on vanemaealistel diabeedipatsientidel (DM II) sihtväärtuseks HbA1c <8.0%, hoiatusega, et HbA1c <6.0% seostud kõrgema suremusriskiga. ! Valimis HbA1c keskmine 7,0%, 15% alla 6,0% ning üksnes 6,5% üle 9,0%.	Huang ES, Liu JY, Moffet HH, John PM, Karter AJ. <i>Diabetes Care</i>. 2011 Jun;34(6):1329-36. doi: 10.2337/dc10-2377. Epub 2011 Apr 19. PMID: 21505211 Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21505211

Glycemic control in older diabetic patients

Table 3—Age-stratified results: adjusted analyses*

Outcome	Baseline A1C				
	<6.0	6.0–6.9	7.0–7.9	8.0–8.9	≥9
Mortality					
Age-group					
60–69	1	0.92 (0.79–1.07)	0.83 (0.70–0.99)	0.91 (0.74–1.11)	1.17 (0.96–1.43)
70–79	1	0.83 (0.75–0.92)	0.85 (0.75–0.96)	0.86 (0.73–1.01)	1.11 (0.93–1.32)
≥80	1	0.83 (0.74–0.93)	0.83 (0.72–0.95)	1.05 (0.86–1.27)	1.20 (0.96–1.50)
Any complication					
Age-group					
60–69	1	1.12 (1.00–1.25)	1.20 (1.07–1.35)	1.44 (1.26–1.64)	1.58 (1.38–1.81)
70–79	1	1.08 (0.98–1.19)	1.21 (1.09–1.35)	1.35 (1.19–1.53)	1.50 (1.30–1.73)
≥80	1	1.11 (0.97–1.27)	1.18 (1.02–1.38)	1.28 (1.03–1.58)	1.43 (1.12–1.83)
Any complication or death					
Age-group					
60–69	1	1.04 (0.94–1.14)	1.08 (0.98–1.20)	1.28 (1.14–1.44)	1.43 (1.27–1.60)
70–79	1	0.98 (0.91–1.06)	1.07 (0.98–1.17)	1.18 (1.06–1.31)	1.36 (1.20–1.53)
≥80	1	0.94 (0.86–1.04)	0.96 (0.85–1.07)	1.13 (0.96–1.33)	1.25 (1.04–1.51)

*Models adjusted for sex; race/ethnicity; duration of diabetes; systolic blood pressure; use of insulin, sulfonylurea, or thiazolidinedione; smoking status; glucose-monitoring adherence; GFR (chronic kidney disease stages 1–5); microalbuminuria; and proteinuria.

Populatsioonipõhine kohortuuring, millesse kaasati 30-aastased II tüüpi diabeediga patsiendid, kel ei olnud lõppstaadiumi neerupuudulikkust (n = 62 656, aastatel 2002 – 2003.) **HbA1c üle 7.0% seostus suurenenud lõppstaadiumi neerupuudulikkuse riskiga. Uuringust ilmnes, et ka HbA1c < 6.0% võib olla neerupuudulikkuse teket soodustava mõjuga.**

~8 aasta jälgimisperioodi lõpuks tekkis kroonilise neerupuudulikkuse lõppstaadium 2613 patsiendil (5,06%), incidence 6,26/1000. HbA1c 6,0...6,9% korral oli incidence 4,29/1000; kui HbA1c alla 6%, siis incidence 4,29/1000. Samas kõrgemad HbA1c väärtused seostusid suurema riskiga – kui HbA1c üle 10%, siis kroonilise neerupuudulikkuse lõppstaadiumi incidence koguni 10,33/1000.

HbA1c < 6.0% ja ≥ 10.0% risk neerupuudulikkuse tekkimiseks võrreldes HbA1c 6.0%–6.9% on kõrgem.

PLoS One. 2015 Jun 22;10(6):e0130828. doi: 10.1371/journal.pone.0130828. eCollection 2015. **Extreme Levels of HbA1c Increase Incident ESRD Risk in Chinese Patients with Type 2 Diabetes: Competing Risk Analysis in National Cohort of Taiwan Diabetes Study.** Liao LN¹, Li CI², Liu CS³, Huang CC⁴, Lin WY⁵, Chiang JH⁶, Lin CC³, Li TC⁷.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26098901>

(HR: vastavalt 1.99, 95% CI: 1.62–2.44 ning HR: 4.42, 95% CI: 3.80–5.14)

Table 2. ESRD incidence and risk at different HbA1c levels.

HbA1c (%)	No of ESRD cases	Pearson-years	IDR (95% CI) ^a	Age- and gender-adjusted model HR (95% CI)	Adjusted model 1 HR (95% CI)	Adjusted model 2 HR (95% CI)
<6.0	155	35734.32	4.34 (3.65, 5.02)	1.42 (1.17, 1.73)***	2.04 (1.66, 2.51) ***	1.99 (1.62, 2.44) ***
6.0–6.9	364	84917.23	4.29 (3.85, 4.73)	1.00	1.00	1.00
7.0–7.9	465	90800.38	5.12 (4.66, 5.59)	1.79 (1.55, 2.07) ***	1.86 (1.59, 2.19) ***	1.86 (1.58, 2.18) ***
8.0–8.9	422	71827.18	5.88 (5.31, 6.44)	2.15 (1.86, 2.49) ***	2.12 (1.80, 2.49) ***	2.08 (1.77, 2.45) ***
9.0–9.9	365	52437.64	6.96 (6.25, 7.67)	2.70 (2.32, 3.14) ***	2.59 (2.19, 3.07) ***	2.50 (2.11, 2.96) ***
≥10	842	81506.59	10.33 (9.63, 11.03)	4.30 (3.79, 4.89) ***	4.51 (3.88, 5.24) ***	4.42 (3.80, 5.14) ***
P for trend				< .001	< .001	< .001

***: $P < .001$.

a: The unit is per 1,000 person-years.

IDR: incidence density rate (= number of incidence cases/person-years*1000). Adjusted model 1: age, sex, diabetes durations, smoking, drinking, obesity, hypertension, antihypertensive medication, hyperlipidemia, type of antidiabetes medication, baseline eGFR. Adjusted model 2: neuropathy, severe hypoglycemia, DKA, HHNK, cerebral vascular accident, coronary artery disease, congestive heart failure, and cancer in addition to variables in adjusted model 1.

Epidemioloogiline ristlääbilõikeline kohortuuring, mis hõlmas 2270 täiskasvanut Lõuna-Hispaaniast (Malaga). Patsientidel määrati HbA1c, paastuglukoos, S-kreatiniin, albuminuuria. **Optimaalne HbA1c 5,5%, millest kõrgemad väärtused seostuvad suurema kardiovaskulaarriskide ning kroonilise neeruhaiguse riskiga (~kahekordne risk, kui diabeedidiagnoos olemas)- (OR: 1.4, 95% CI, 1.1-1.6, P = 0.002)**

HbA1c suurenemine ühe % võrra, toob kaasa krooniline neeruhaiguse või kardiovaskulaarhaiguse riski suurenemise 30...40%.

Viide artiklis: *Diabetes*. 2011 Jan;60(1):298-305. doi: 10.2337/db10-1198. Epub 2010 Oct 26. **Glycated hemoglobin and the risk of kidney disease and retinopathy in adults with and without diabetes.** Selvin E¹, Ning Y, Steffes MW, Bash LD, Klein R, Wong TY, Astor BC, Sharrett AR, Brancati FL, Coresh J.

BMC Nephrol. 2013 Jul 17;14:151. doi:10.1186/1471-2369-14-151.

Association of HbA1c and cardiovascular and renal disease in an adult Mediterranean population.

Hernandez D, Espejo-Gil A, Bernal-Lopez MR, Mancera-Romero J, Baca-Orsorio AJ, Tinahones FJ, Armas-Padron AM, Ruiz-Esteban P, Torres A, Gomez-Huelgas R.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23865389>

a median of 14 years of follow-up of individuals without diagnosed diabetes at baseline, clinical categories of glycated hemoglobin were associated with risk of chronic kidney disease, with adjusted hazard ratios (HRs) of 1.12 (0.94-1.34) and 1.39 (1.04-1.85) for glycated hemoglobin 5.7-6.4% and $\geq 6.5\%$, respectively, as compared with $<5.7\%$ (P trend = 0.002). The corresponding HRs for ESRD were 1.51 (0.82-2.76) and 1.98 (0.83-4.73), respectively (P trend = 0.047)	
Populatsioonipõhine retrospektiivne kohortuuring - the UK General Practice Research Database andmete alusel moodustati kaks vähematl 50-aastastest li tüüpi diabeediga patsientidest koosnevat rühma: 1) 27 965 patsienti (suukaudsel ravil) ning 2) 20 005 patsienti (raviskeemis ka insuliini). Uuringumaterjali koguti novembrist 1986 kui novembrini 2008.a. Andmestik saadi perearstidelt (general practitioner) HbA1c madalaim risk tuisistusteks oli, kui HbA1c 7,5%. U-kujuline seos. (kõige väiksem makrovaskulaarsete tuisistuste arv) Mediaanväärtus 6,4% (I grupis IQR 6.2%–6.6% ning II grupis 6.1%–6.6%), milles kõrgemad väärtused olid seotud kõrgema suremusega (mediaan HbA_{1c} 10.5%, IQR 10.1%–11.2%). Kõrgem risk oli ka mediaanväärtusest madalamate HbA_{1c}-ga.	<i>Lancet</i>. 2010 Feb 6;375(9713):481-9. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61969-3. Epub 2010 Jan 26. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Currie CJ1, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, Zagar T, Poole CD. http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(09)61969-3.pdf
Populatsioonipõhine retrospektiivne kohortuuring (23 295 patsienti) – parem veresuhkrukontroll ja madalam HbA1c pidurdavad kroonilise neeruhaiguse süvenemist. Uuringus jälgiti kanadalasi aastatel 2005-2006.a, uuringualuste eGFR oli <60.0 mL/min/1.73 m², patsiendid klassifitseeriti lähtuvalt nende esialgeset HbA1c väärtusest. 21 155 patsiendil oli krooniline neeruhaigus G 3 (eGFR, 30.0-59.9 mL/min/1.73 m²) ja 2141 G 4 (eGFR, 15.0-29.9 mL/min/1.73 m²). <u>Vaadeldi viit tulemusnäitajat – kroonilise neeruhaiguse süvenemine (kreatiniini väärtuse kahekordistumien), neerupuudulikkuse lõppstaadiumi väljakujunemine, kardiovaskulaarhaigused, hospitaliseerimised, surm.</u> HbA(1c) mediaanväärtus oli 6.9% (varieeruvus oli 2.8%...20.0%). Valimis oli 11% patsientidest HbA(1c) rohkem kui 9%. Jälgimisperiood oli 46 kuud - 3665 patsienti suri, 401 patsiendil kujunes lõppstaadiumi neerupuudulikkus. Hoolimata algsest eGFR väärtusest patsiendil, seostus kõrgem HbA1c iseseisva riskitegurina kõikide tulemusnäitajate osas P < 001. Suremus oli U-kujulise sõltuvusega (suurem kui HbA1c alla 6.5 % või üle 8 %).	<i>Arch Intern Med</i>. 2011 Nov 28;171(21):1920-7. doi: 10.1001/archinternmed.2011.537. Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study. <u>Shurraw S¹, Hemmelgarn B, Lin M, Majumdar SR, Klarenbach S, Manns B, Bello A, James M, Turin TC, Tonelli M; Alberta Kidney Disease Network.</u> http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22123800

Kui eGFR 30.0...59.9 mL/min/1.73 m² suurenes lõppstaadiumi neerupuudulikkuse tekkimise risk 22% ning kui HbA_{1c} rohkem kui 7%...9%, suurenes risk lausa 159%. eGFR 15...29 mL/min/1.73 m² korral on risk vastavalt 3% ja 13%.

Suremus suurenes 9%, mil HbA_{1c} oli madalam kui 7%. (P 0,01)

HbA_{1c} alla 7% aeglustab diabeetilise neeruhaiguse süvenemist, sh mikroalbuminuuria avaldumist ning haiguse süvenemist väljendunud nefropaatiaks. .

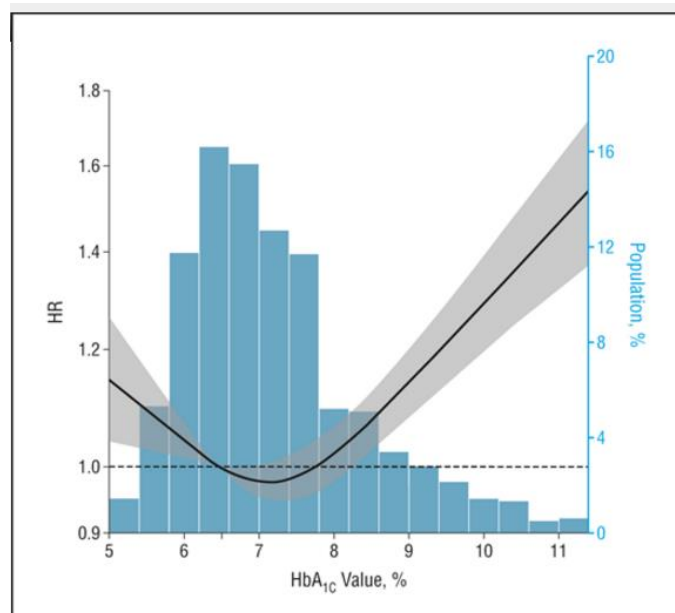


Figure 1. Histogram of observed hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) values in people with stage 3 to 4 chronic kidney disease. The superimposed spline plot shows the adjusted risk of all-cause mortality as a function of HbA_{1c} level. The solid black line represents the adjusted hazard ratio (HR) of all-cause mortality associated with a given HbA_{1c} level higher than 9% compared with a level lower than 6.5%. The shaded area represents the 95% CIs. Models were adjusted for age, sex, index estimated glomerular filtration rate, individual health insurance premium level, median neighborhood income, comorbidity, and residence location. To convert HbA_{1c} to a proportion of total hemoglobin, multiply by 0.01.

Hospitaliseerimise ja HbA_{1c} vahel puudub statistiliselt oluline seos. Arutluse osas viidatakse uuringule the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), mille alusel HbA_{1c} sihtmärkväärtus 7% võrreldes HbA_{1c} 9% vaadelduna 9 aasta vältel, vähendas mikroalbuminuuria riski 34% ning makroalbuminuuria riski 56%.

Lisaks viidatakse uuringule The DCCT-EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications),

mis jälgis eelmise uuringu patsiente kaheksa aasta vältel - kreatiniin üle 177 µmol/L esines 75% ulatuses vähem (incidence). The UKPDS, ACCORD.	

AACE/ACE DIABETES CLINICAL PRACTICE GUIDELINES - <https://www.aace.com/publications/algorithm> (conducted in strict adherence with the AACE Protocol for Standardized Production of Clinical Practice Guidelines—2010 and 2014 Updates) – sekretariaar ei ole seda ravijuhendit AGREE meetodil hinnanud!

The best EL (BEL), which corresponds to the best conclusive evidence found

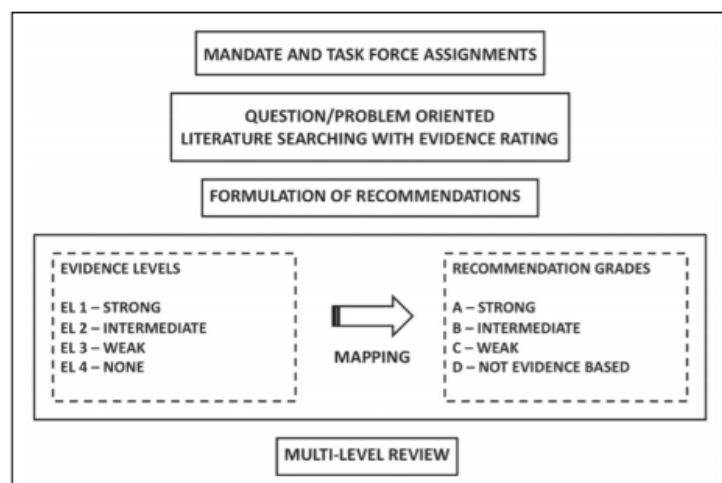


Fig. 1. 2010 American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Clinical Practice Guideline (CPG) methodology. Current AACE CPGs have a problem-oriented focus that results in a shortened production time line, middle-range literature searching, emphasis on patient-oriented evidence that matters, greater transparency of intuitive evidence rating and qualifications, incorporation of subjective factors into evidence-recommendation mapping, cascades of alternative approaches, and an expedited multilevel review mechanism.

I tüüpi diabeedi diagnoosimisel enne 30. eluaastat, tuleks viie aasta pärast alustada neerufunktsiooni iga-aastast hindamist, teostades skriininguuringud (AER, kreatiniin, eGFR).

I tüüpi diabeedi diagnoosimisel pärast 30. eluaastat ning II tüüpi diabeedi diagnoosimisel tuleks neerufunktsiooni hinnata igal aastal diagnoosimisest alates. (Grade C; BEL 3).

Nefropaatiaga diabeedipatsiendid peaksid saavutama optimaalse veresuhkrväärtuse, vererõhuväärtuse, lipiidainevahetuse ning peaksid lõpetama suitsetamise. (Grade B; BEL 2).

Hinnata tuleks albuminuuriat, elektrolüüte, lipiide. (Grade B; BEL 2). Aneemia ja luuainevahetuse hindamine peaks toimuma neerufunktsiooni vähenemisel. (Grade D; BEL 4; ei täpsusta kroonilise neeruhaiguse staadiumi). Soovitatakse pöördumise nefroloogi vastuvõtule, kui tekib neeruasendusravi vajadus. (Grade D; BEL 4).

ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, EL1, RCT) toetudes on eesmärkväärtus HbA1c 7%. U-kujuline seos suremuse osas – ka liiga madalate HbA1c väärtuste juures tulemusnäitajad halvemad võrreldes HbA1c 7%-ga.

U-kujuline seos suremuse osas avaldus ka Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. **Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study.** *Lancet.* 2010;375:481-489 ning Schoenaker DA, Simon D, Chaturvedi N, Fuller JH, Soedamah-Muthu SS. **Glycemic control and all-cause mortality risk in type 1 diabetes patients: The EURODIAB Prospective Complications Study.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:800-807

ACCORD käsitles ka hüperglükeemiat – HR on standardravi grupis kõrgem kui intensiivse raviga grupis. [EL 3; SS]). Randomiseeritud kontrollitud uuringuid ei ole, mis avaldaksid optimaalse veresuhkru sihtmärkväärtuse.

Retinopathy and Nephropathy in Patients with Type 1 Diabetes Four Years after a Trial of Intensive Therapy *The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group N Engl J Med* 2000; 342:381-389 February 10, 2000 DOI: 10.1056/NEJM200002103420603 <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200002103420603> - mikrovaskulaarsed tüsistused on seotud pikemaajase hüperglükeemiaga.

Ravijuhendis on soovitus hinnata iga-aastaselt diabeetilise neeruhaigusega patsientide elektrolüüte (kaalium), happe-alus-taakaalu, aneemiat, kaltsiumit, fosforit, vitamiin D ja paratüreoidhormooni (PTH). [EL 4; NE]).