

## Dijabetička nefropatija

Petar Kes, Nikolina Bašić-Jukić

Zavod za dijalizu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

**SAŽETAK** Osnovne značajke dijabetičke nefropatije (DN) su mikroalbuminurija ili makroalbuminurija i poremećaj u funkciji bubrega koji se očituje povećanjem razine serumskog kreatinina i smanjenjem glomerulske filtracije (GF). Klinički, za DN su karakteristični progresivno povećanje proteinurije, smanjenje GF-a, hipertenzija, visoki rizik i smrtnost od srčano-žilnih bolesti. U probiru bolesnika na DN važni su rano testiranje na nepodnošenje glukoze i dijabetes kako bi se utvrdilo koji su bolesnici (naročito ako imaju dijabetes tip 2) skloni razvoju albuminurije. Ostali čimbenici rizika su hipertenzija, poremećaj lipida i centralna debljina. U prevenciji i liječenju DN bitni su kontrola glikemije i krvnog tlaka. Naročito je bitno kontrolirati krvni tlak (>130/80 mmHg), bez obzira na lijekove koji se pri tome koriste. Doslovna kontrola tlaka može usporiti napredovanje nefropatije i spriječiti pobol i smrtnost od srčano-žilnih bolesti. Lijekovi koji blokiraju sustav renin-angiotenzin mogu biti posebno korisni u prevenciji i usporavanju progresije DN-a. Ostale mjere liječenja uključuju preporuke za dijetu (ograničeni unos bjelancevina na 0,6–0,8 g/kg/dan i soli), liječenje statinima i prilagodbu životnih navika

**KLJUČNE RIJEČI** albuminurija; arterijska hipertenzija; dijabetičke nefropatije; komplikacije šećerne bolesti; liječenje

Posljednja dva desetljeća šećerna bolest postala je u Europi i SAD-u najčešći pojedinačni uzrok završnog stadija kronične progresivne bolesti bubrega. Porast dijabetičke nefropatije (DN) uzroka kroničnog zatajenja bubrega (KZB) posljedica je kontinuiranog povećanja prevalencije šećerne bolesti, a posebno tip 2 u općoj populaciji, produženja životnog vijeka dijabetičara i činjenice da je danas moguće i u bolesnika sa šećernom bolesti uspješno nadomjestiti bubrežnu funkciju. Prema podacima Američkog registra za praćenje bubrežnih bolesti (*The United States Renal Data System*) nakon 2000. godine došlo je u odnosu na 1990. godinu do porasta incidentnih bolesnika s primarnom dijagnozom šećerne bolesti za 238%.<sup>1</sup> Postotak bolesnika sa šećernom bolesti koji se liječe nadomještanjem bubrežne funkcije u Europi je visok i u stalnom je porastu, tako da u Nizozemskoj iznosi 14,6%, u Švedskoj 25% i u Njemačkoj 36%,<sup>2</sup> a prema posljednjim podacima u Republici Hrvatskoj 2006. godine dijabetička nefropatija bila je uzrok uremije u 32% bolesnika. Podaci iz nacionalnih registara za nadomještanje bubrežne funkcije ukazuju na šećernu bolest kao primarni uzrok bolesti bubrega, a pravi uvid u proširenost šećerne bolesti u kroničnih bubrežnih bolesnika može se dobiti kada se tim podacima pribroje oni u kojima je šećerna bolest pridružena drugoj primarnoj bolesti bubrega. Schwenger i sur.<sup>3</sup> su utvrdili da je između 1998. i 2000. godine u približno 48,9% bolesnika kojima je u Heidelbergu nadomještena funkcija bubrega uz primarnu bolest bubrega (npr. kronični glomerulonefritis, policističnu bolest bubrega i dr.) imalo i šećernu bolest. U oko 11% bolesnika s KZB-om dija-

gnoza šećerne bolesti nije postavljena ni nakon prijama na nefrološki odjel<sup>2</sup>, što može biti posljedica nedovoljne pozornosti, ali i privremenog nestanka hiperglikemije u bolesnika koji su bitno smršavili zbog anoreksije. Ovom se činjenicom mogu objasniti zapažanja nekih istraživača koji su utvrdili da oko 5% bolesnika razvije *de novo* šećernu bolest nakon početka liječenja dijalizom<sup>4</sup> odnosno transplantacije bubrega.<sup>5</sup> Najčešće se radi o šećernoj bolesti tipa 2, što bitno mijenja ranije mišljenje da su DN i KZB rijetke komplikacije tog tipa šećerne bolesti. Zbog boljeg liječenja arterijske hipertenzije (AH) i koronarne bolesti, danas bolesnici sa šećernom bolesti tipa 2 žive bitno duže i sve češće razviju KZB. Omjer bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1 i tipa 2 u kojih će nastati proteinurija i doći do porasta kreatinina u serumu ovisi o trajanju dijabetesa, a viši je u pripadnika crne i žute rase.<sup>2</sup> Zbog bitno više prevalencije šećerne bolesti tipa 2 u općoj populaciji, ti bolesnici danas čine više od 50% onih u kojih je potrebno započeti s dijalizom. Nedavna istraživanja pokazala su da rano otkrivanje i primjereno liječenje šećerne bolesti mogu bitno utjecati na to da ne dođe do nastanka DN-a ili da se uspori razvoj KZB-a, ali i komplikacija na srčano-žilnom sustavu.<sup>6,7</sup>

### PRIRODNI TIJEK DIJABETIČKE NEFROPATIJE

Postoji samo nekoliko bolesti bubrega koje imaju predvidiv tijek kao DN-a. Prirodni tijek bolesti može se podijeliti u nekoliko stadija koji su prikazani u tablici 1, a vrijede za bolesnike sa šećernom bolesti tipa 1 i u manjoj mjeri za one koji imaju dijabetes tipa 2.<sup>8</sup> Na rani stadij

TABLICA 1. Stadiji dijabetičke nefropatije				
Stadij	GF	Albuminurija	Krvni tlak	Razdoblje (god.)*
Hiperfunkcija bubrega	Povećana	Odsutna	Normalan	Dijagnosticiranje
Klinička latencija	Visoka-normalna	Odsutna		
Mikroalbuminurija	Normalna	20–200 µg/min (30–300 mg/dan)	Normalan ili povišen	5–15
Jasna dijabetička nefropatija	Snižena	200 µg/min (300 mg/dan)	Povišen	10–15
Kronično zatajenje bubrega	Jako snižena	Masivna	Povišen	15–30

\* Vrijeme nakon postavljanja dijagnoze šećerne bolesti tip 1 (ne vrijedi za bolesnike sa šećernom bolesti tip 2 jer se u tih bolesnika dijagnoza bolesti obično postavi naknadno)

hiperfunkcije bubrega nadovezuje se razdoblje kliničke latencije koje može trajati do 20 godina. Nakon toga slijedi razdoblje u kojem mikroalbuminurija napreduje do jasne nefropatije, brzog smanjivanja glomerulske filtracije (GF) u razdoblju od nekoliko godina i završnog stadija KZB-a. Brzina gubitka GF-a individualna je, a kreće se od 2 do 20 ml · min<sup>-1</sup> · god<sup>-1</sup>. U 50% bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1 i DN-a završni stadij KZB-a nastane nakon 10 godina, a u 75% bolesnika nakon 20 godina.<sup>2</sup>

U mnogih bolesnika s dijabetesom tipa 2 moguće je dijagnosticirati mikroalbuminuriju i očitu nefropatiju gotovo istovremeno s postavljanjem dijagnoze šećerne bolesti, što je uglavnom posljedica kasnog prepoznavanja bolesti. Bez specifičnog liječenja u 20 do 40% bolesnika s dijabetesom tipa 2 i mikroalbuminurijom razviti će se DN-a koja će tijekom sljedećih 20 godina u približno 20% bolesnika napredovati do završnog stadija KZB-a. Brzina progresije bolesti individualna je i ne razlikuje se bitno od one u bolesnika s dijabetesom tipa 1. Zbog pridružene koronarne bolesti koja je prisutna u ranim stadijima DN-a u starijih bolesnika s dijabetesom tipa 2, većina će ih umrijeti prije razvoja uremije.

Mikroalbuminurija se javlja u ranom stadiju nefropatije (tablica 2), a koristan je biljeg za srčano-žilni pobol i smrtnost bolesnika s oba tipa šećerne bolesti. Zbog toga bolesnike s mikroalbuminurijom treba ispitati na postojanje krvožilnih promjena i odlučno liječiti sve srčano-žilne rizike (sniziti LDL-kolesterol, regulirati AH, zabraniti pušenje cigareta, preporučiti fizičku aktivnost, i dr.).

#### PATOFIZIOLOGIJA DIJABETIČKE NEFROPATIJE

Glomerularna filtracija povećana je u bolesnika sa šećernom bolesti bez obzira radi li se o dijabetesu tipa 1 ili 2.<sup>9</sup> Hiperfiltracija i hiperperfuzija posljedice su povišenog hidrauličkog tlaka u kapilarama glomerula, do kojeg dolazi uslijed vazodilatacije aferentne i vazokonstrikcije eferentne arteriole, odnosno poremećaja u autoregulaciji protoka krvi kroz bubrege. Uslijed dilatacije preglomerulskih krvnih žila tlak iz aorte se prenosi u glomerule i nastaje glomerulska hipertenzija. Istovremeno zbog manjka nefrina, proteina koji kontrolira propustljivost

TABLICA 2. Klasifikacija dijabetičke nefropatije		
Stadij	Albuminurija (mg/l)	Klirens kreatinina (ml/min)
Bolest bubrega – normalna funkcija		
Mikroalbuminurija	20–200	>90
Makroalbuminurija	>200	>90
Smanjena funkcija bubrega		
Blaga	>200	60–89
Umjerena	>200	30–59
Uznapredovala	Smanjena	15–29
Završna	—	<15

glomerulske membrane odnosno proliferaciju podocita, povećava se njezina propustljivost. Apoptoza, nekroza, propadanje podocita i oštećenje bazalne membrane glomerula mogu uzrokovati glomeruloskleroza.<sup>11</sup> Eksperimentalna istraživanja, a kasnije i klinička praksa utvrdili su da proteinurija (uglavnom oksidirani lipidi, faktori komplementa, bjelančevine koje sadrže željezo) može potaknuti promjenu proksimalnih stanica tubula u fenotip upalnih stanica, te potaknuti ekspresiju angiotenzinogena, endotelina i citokina. Ove tvari mogu u intersticiju aktivirati peritubularne fibroblaste i potaknuti nastanak fibroze intersticija.<sup>2</sup> Zbog lokalne sinteze angiotenzinogena u proksimalnim stanicama tubula i njegove pretvorbe u angiotenzin II, raste njegova koncentracija u tubularnoj tekućini i u intersticiju (viša je od one u sistemskoj cirkulaciji). Dolazi do ekspresije receptora za angiotenzin II (podtip 1) zbog čega u dijabetičara (u stanju hiperglikemije) usprkos niskoj koncentraciji renina u plazmi, blokada sustava renin-angiotenzin (RAS) uzrokuje značajni porast protoka plazme kroz bubrege.<sup>2</sup> U dijabetičara je povećana reapsorpcija natrija (Na) u proksimalnim tubulima, što je posljedica povećane aktivnosti Na-kotransportera glukoze. Posljedično tome, u distalnim tubulima koncentracija Na je smanjena, te uz pomoć povratne veze dolazi do povećanja GF-a i hiperfiltracije. Ostali mehanizmi koji dovode do hipernatremije inzulinom

su potaknuta reapsorpcija Na u distalnim tubulima i aktiviranje Na prolaza u sabirnim kanalima bubrega uz pomoć visoke koncentracije angiotenzina II.<sup>2</sup> Navedeni mehanizmi dovode do retencije Na, zadržavanja tekućine, hipervolemije i porasta krvnog tlaka.

#### PATOLOGIJA

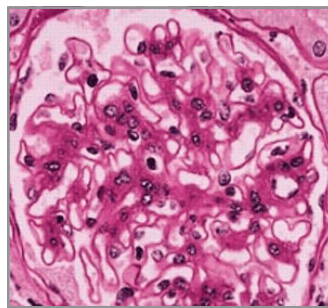
**Makroskopske promjene.** U novo dijagnosticiranih bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1 bubrezi su povećani, što je posljedica hipertrofije tubula i ekspanzije intersticija.

**Mikroskopske promjene.** Patološke promjene vidljive su u bolesnika s dugotrajnim dijabetesom i znatno prije otkrivanja mikroalbuminurije. Najznačajnije mikroskopski vidljive promjene u glomerulima bubrega bolesnika s DN-om su ekspanzija mezangija, zadebljanje bazalne membrane glomerula i glomeruloskleroza (slika 1).<sup>12</sup> Već u ranom stadiju bolesti moguće je vidjeti tubulo-intersticijsku ekspanziju (slika 2). Karakteristični nalaz, a posebno u uznapredovaloj bolesti je i hijalinoza aferentnih i eferentnih arteriola. Na imunofluorescentnom preparatu moguće je vidjeti odlaganje imunoglobulina (IgG) i albumina u bazalnoj membrani glomerula i tubula, kao i u Bowmanovoj kapsuli.

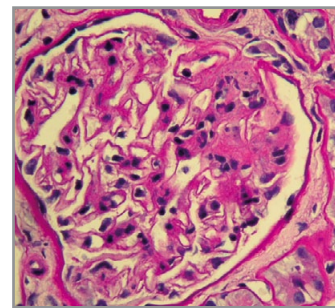
#### ČIMBENICI RIZIKA ZA NASTANAK I PROGRESIJU DIJABETIČKE NEFROPATIJE

**Albuminurija.** U bolesnika s dijabetesom tipa 2 treba rutinski raditi analizu urina, a ako je nalaz bjelančevina u mokraći pozitivan, treba kvantitativno odrediti količinu proteina. U slučaju negativne analize na bjelančevine treba mokraću testirati na mikroalbumin. Mikroalbuminurija je rijedak nalaz u dijabetesu tipa 1 koji traje kraće od 5 godina. Pretraživanje na mikroalbuminuriju može se raditi pomoću tri metode: 1) mjerenjem omjera albumin-kreatinin u slučajnom uzorku urina; 2) mjerenjem omjera albumin-kreatinin u 24-satnom uzorku urina iz kojega se odeduje i GF; i 3) sakupljanjem u određenom vremenu (npr. tijekom četiri sata) (tablica 3).

Prevalencija mikroalbuminurije u kliničkoj populaciji dijabetičara tipa 1 je oko 20%. U nekoliko malih istraživanja pokazalo se da je moć predskazivanja DN-a u bolesnika s dijabetesom tipa 1 između 70 i 85%. Za prosudbu mikroalbuminurije u dijabetičara tipa 2 rabi se širi raspon graničnih vrijednosti (npr. 50–300 mg/l albumina), a prevalencija je između 7 i 16%.<sup>13</sup> Mikroalbuminurija u dijabetičara tipa 2 ima malu moć predskazivanja DN-a. Prema nekim istraživanjima 34 do 42% bolesnika s dijabetesom tipa 2 i mikroalbuminurijom razviti će DN. Godišnje testiranje na mikroalbuminuriju iz slučajnog uzorka uveliko je izgubilo na značenju od kada su u masovnoj uporabi inhibitori konvertaze angiotenzina (ACEi) i blokatori receptora za angiotenzin (ARB). Ipak, stručnjaci preporučuju kontrolu mikroalbuminurije u svrhu praćenja odgovora na terapiju i progresiju kronične bolesti bubrega u dijabetičara (treba istovremeno odrediti albuminuriju i GF).<sup>2</sup>



**SLIKA 1.** Preparat pokazuje biopstat bubrega bolesnika sa šećernom bolesti tip 1. U glomerulu je vidljiva blaga, difuzna ekspanzija mezangija (Periodic Acid-Schiff, x120).



**SLIKA 2.** Preparat pokazuje biopstat bubrega bolesnika sa šećernom bolesti tip 1. Periferna segmentalna glomeruloskleroza (Periodic Acid-Schiff, x120).

**TABLICA 3.** Nenormalno izlučivanje proteina urinom: definicije

Kategorija	24-satno sakupljanje (mg/24 sata)	Vremensko sakupljanje (µg/min)	Slučajni uzorak (µg/mg kreatinina)
Normalno	<30	<20	<30
Mikroalbuminurija	30-299	20-199	30-299
Klinička albuminurija	300	200	300

Izlučivanje albumina je promjenljivo. Dva od 3 uzorka urina analiziranog u razdoblju od 3 do 6 mjeseci moraju biti patološki prije nego se bolesnika svrsta u određenu kategoriju. Izlučivanje albumina može biti povećano i uslijed popuštanja srca, vrućice, hiperglikemije, teške hipertenzije, infekcije, fizičkog napora, hematurije i infekcije mokraćnog sustava.

**Hiperglikemija.** Može izravno potaknuti ekspanziju i oštećenje mezangija (povećano stvaranje i/ili glikozilacija proteina matriksa). Proces je posredovan povećanom koncentracijom glukoze u mezangijskim stanicama. U stanju kronične hiperglikemije višak glukoze može se vezati s esencijalnim aminokiselinama u cirkulaciji ili s tkivnim bjelančevinama. Ovaj neenzimatski proces u početku je reverzibilan, ali kasnije dovodi do stvaranja ireverzibilnih promjena, odnosno uznapredovalih krajnjih produkata glikozilacije (engl. *advanced glycosylation end products*, AGEs) koji se odlažu u tkiva, vežu s kolagenom i oštećuju krvne žile. Drugi mehanizmi pomoću kojih hiperglikemija utječe na nastanak dijabetičke hiperglikemije su aktiviranje protein kinaze C koja povećava propustljivost bazalne membrane glomerula za albumin<sup>2</sup>, a povećava i ekspresiju transformirajućeg faktora rasta beta (engl. *transforming growth factor-beta*, TGF-β) u glomerulima i proteinima matriksa. TGF-β doprinosi hipertrofiji stanica i povećava sintezu kolagena, te je jedan od ključnih čimbenika tubulo-intersticijskog oštećenja i glomeruloskleroze u DN-a. Hiperglikemija potiče povećanje ekspresije krvožilnog endotelijalnog faktora rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), a posljedica je oštećenje endotela krvnih žila i nagomilavanje matriksa u DN-a.

**Arterijska hipertenzija.** U bolesnika sa šećernom bolesti sistolički i dijastolički AH bitno ubrzavaju progresiju DN-a. Bolesnici s mikroalbuminurijom imaju u

pravilu više vrijednosti krvnog tlaka od onih koji nemaju albuminuriju. Dokazana je veza između hipertenzije i mikroalbuminurije u bolesnika s obje vrste dijabetesa<sup>2,14</sup>, što otvara teorijsku mogućnost da se uporabom ACEi-a, čak i u dijabetičara s normalnim tlakom, smanji rizik od nastanka mikroalbuminurije. U istraživanju EUCLID, 440 bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1 koji u početku nisu imali albuminuriju, a bazalne vrijednosti tlaka su im bile manje od 150/70–90 mmHg randomizirani su da primaju lisinopril ili placebo. Nakon dvije godine u skupini bolesnika liječenih s lisinoprilom bilo je 30% manje osoba s albuminurijom, ali razlika među skupinama nije bila statistički značajna.<sup>15</sup> U istraživanju UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) hipertenzivni bolesnici s dijabetesom tipa 2 randomizirani su u skupinu s boljom (krvni tlak <150/85 mmHg) i slabijom (krvni tlak <180/105 mmHg) kontrolom krvnog tlaka. U bolesnika s bolje kontroliranom hipertenzijom mikroalbuminurija je bila rjeđi nalaz (20,3 vs 28,5% nakon 6 godina). Učestalost je bila slična u bolesnika koji su liječeni atenololom i kaptoprilom.<sup>16</sup>

**Anemija.** Anemija je čest nalaz u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom. U odnosu na ostale kronične bolesti bubrega, u dijabetičara se javlja ranije i obično je težeg stupnja. Povećani rizik od nastanka anemije u bolesnika sa šećernom bolesti posljedica je promjena u tubulima i međustaničnom tkivu bubrega koje ometaju djelovanje između intersticijskih fibroblasta, kapilara i tubularnih stanica koje je neophodni preduvjet za normalnu hematopoetsku funkciju. Ključni čimbenici u nastanku anemije su funkcionalni manjak eritropoietina i nemogućnost snižene koncentracije hemoglobina (Hb) da u dijabetičkom okruženju potakne dodatnu sintezu toga hormona. U dijabetičara često postoji apsolutni ili funkcionalni manjak željeza, vitamina i nekih drugih tvari koje su važne za normalnu hematopoetsku funkciju, a u istom smislu djeluju često prisutna sistemska upala, rezistencija koštane srži na eritropoietin, uporaba nekih lijekova (npr. ACEi) i brojne metaboličke i funkcionalne nenormalnosti eritrocita.<sup>17</sup> Smanjena koncentracija hemoglobina u dijabetičara je neovisni čimbenik rizika u nastanku srčano-žilnih komplikacija, a postoje podaci koji svjedoče o tome i da nepovoljno utječe na dijabetičko stopalo, retinopatiju i neuropatiju, te da može ubrzati progresiju DN-a.<sup>17</sup> Ispravak anemije bitno smanjuje srčano-žilne rizike, poboljšava podnošenje napora, kognitivne funkcije i kvalitetu života bolesnika (tablica 4).<sup>18,19</sup> Rezultati istraživanja kojima je bio cilj da dokažu kako ispravak anemije može spriječiti ili odložiti zatajenje bubrežne funkcije za sada su dvojbeni.<sup>20-22</sup>

**Pušenje.** Negativni učinci pušenja cigareta u bolesnika sa šećernom bolesti (tip 1 i 2) očituju se češćom, ranijom i obilnijom mikroalbuminurijom, dvostruko bržim gubitkom GF-a u odnosu na dijabetičare koji nisu pušači.<sup>23</sup> Čak ni regulirana hipertenzija uz pomoć ACEi-a ne može ukloniti negativne učinke pušenja, ali u osoba koje su prestale pušiti nakon nekog vremena može doći do usporavanja progresije DN-a.<sup>2</sup>

TABLICA 4. Značajke bubrežne anemije u dijabetičara

**Ključno**

- U bolesnika s DN u usporedbi s onima koji imaju drugu vrstu kronične bolesti bubrega, anemija je češća, nastane ranije i obično je izraženija;
- Anemija je uglavnom posljedica disfunkcije tubularnih mehanizama što onemogućava prepoznavanje potrebe za dodatnom sintezom eritropoietina kada se za to ukaže potreba;
- Dodatni čimbenici koji u bolesnika sa šećernom bolesti doprinose nastanku anemije su sistemska upala, poremećaji u građi i funkciji eritrocita, funkcionalni manjak željeza i rezistencija koštane srži na eritropoietin;
- Smanjena koncentracija Hb povećava rizik napredovanja DN u završni stadij KZB;
- U bolesnika sa šećernom bolesti anemija je bitni čimbenik u pobolu i smrti od srčano-žilnih bolesti, hipertenzije, retinopatije, neuropatije i dijabetičkog stopala;
- Ispravak anemije omogućava bolesniku bolje podnošenje napora i poboljšava kvalitetu života.

**Debljina.** Postoji jasna veza između debljine, nastanka dijabetesa tipa 2 i kronične progresivne bolesti bubrega. Pri tome je teško razdvojiti učinak debljine *per se* od AH-a i dislipidemije. Ipak, smanjenje prekomjerne tjelesne težine ima pozitivni utjecaj na proteinuriju, a funkcija bubrega može se popraviti. Wolf i sur. iznijeli su zanimljivu hipotezu prema kojoj u glomerulima postoje receptori za leptin koji ima negativni učinak na funkciju bubrega.<sup>24</sup>

**Dislipidemija.** Iako postoje eksperimentalni dokazi o mogućem utjecaju dislipidemije na građu i funkciju bubrega u dijabetičara, do danas nema nedvojbene potvrde o uzročno-posljedičnoj vezi između dislipidemije i nastanka ili progresije DN-a. Ipak, bolesnici s DN-om i mikroalbuminurijom obično imaju visoke koncentracije ukupnog, LDL, VLDL i apo-lipoproteina B i nisku koncentraciju HDL-kolesterola. Opisane promjene mogu doprinijeti nastanku srčano-žilnih bolesti, ali i progresivnom gubitku GF-a.<sup>25</sup>

**Prekomjerni unos bjelančevina.** Unos bjelančevina utječe na bubrežnu hemodinamiku kako u zdravih osoba tako i u dijabetičara. Obično dolazi do povećanja protoka plazme i GF-a. Učinak se pripisuje glukagonu i prostaglandinima. Ako se troše bjelančevine biljnog podrijetla, ne dolazi do promjena u bubrežnoj hemodinamici.

**Do.** U bolesnika s dijabetesom tipa 2 viša životna dob i duljina trajanja šećerne bolesti rizici su za nastanak DN-a, albuminuriju i zatajenje bubrega. Obrnuto, u Pima indijanaca s dijabetesom tipa 2 progresija kronične bolesti bubrega je bitno brža kada šećerna bolest nastane u dobi prije 20. godine.

**Rasa.** Incidencija i težina DN-a 3 do 5 puta su izraženiji kod osoba crne rase i Pima indijanaca u odnosu na pripadnike bijele rase, ali pri tome treba uzeti u obzir i socijalno-ekonomske čimbenike poput prehrane, slabije kontrole hipertenzije i hiperglikemije, kao i debljinu.

**Genetika.** Vjerojatnost da će razviti DN-a bitno je veća u blizanaca sa šećernom bolesti, kao i u bolesnika

čiji su roditelji imali DN. Ovo zapažanje vrijedi za bolesnike sa šećernom bolesti tipa 1 i 2. U populaciji Pima indijanaca koji su u dvije uzastopne generacije imali šećernu bolest tipa 2, mogućnost da razviju proteinuriju je 14% ako ni jedan od roditelja nije imao tu komplikaciju, 23% ako je jedan od roditelja imao proteinuriju i 46% ako su oba roditelja imala proteinuriju.<sup>26</sup> U bolesnika s dijabetesom tipa 2, DD polimorfizam može biti udružen s povećanim rizikom od razvoja DN-a, težom proteinurijom, bržim nastankom KZB-a i većom smrtnosti na dijalizi. Istraživanja veze genetičke varijacije ACE-gena i DN-a u bolesnika s dijabetesom tipa 1 nisu za sada dala jasni odgovor. Muškarci, ali ne i žene s dijabetesom tipa 1 i AA haplotipom AT2 imaju niži GF od onih s GT-haplotipom. U kontroliranom istraživanju utvrđeno je da bolesnici s dijabetesom tipa 1 koji su homozigoti za Z-2 alel, bitno češće razviju DN-a.<sup>27</sup>

#### DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI

Klinička dijagnoza DN-a postavlja se na temelju proteinurije iako mnogi bolesnici mogu imati hipertenziju i retinopatiju. Postupci kojima se potvrđuje dijagnoza DN-a i njezinih komplikacija su: 1. određivanje albuminurije ili proteinurije, 2. mjerenje GF-a, 3. mjerenje krvnog tlaka i 4. biopsija bubrega (prema indikaciji).

**Mjerenje albuminurije/proteinurije.** Mikroalbuminurija se definira kao izlučivanje 30–300 mg albumina u 24 sata u najmanje dva od tri uzastopna uzorka urina. Albumin u mokraći moguće je odrediti uporabom trake za ispitivanje albuminurije, enzimatskog esej (ELISA) i radioimunoeseja (RIA). Preporuka je da se albumin količinski odredi nakon sakupljanja 24-satnog urina, ali je isto moguće napraviti i iz jutarnje mokraće ili kapi urina. Normalni nalaz je 30–300 mg/l albumina, ali ga treba tumačiti individualno, u sklopu kliničke slike i rezultata ostalih analiza. Na temelju rezultata mikroalbuminurije moguće je predskazati tijek bubrežne bolesti. Oko 80% dijabetičara s bolesti tipa 1 i mikroalbuminurijom razvit će klinički značajnu nefropatiju, a to će se desiti i u 40% bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2.<sup>2</sup> Pretragu treba ponoviti jednom godišnje. Ako je izlučivanje albumina veće od 300 mg/dan, radi se o klinički jasnom DN-a. Nakon što albuminurija prijeđe 300 mg u 24 sata, u urin je moguće odrediti i druge bjelančevine plazme.

**Mjerenje/izračunavanje glomerulske filtracije.** U nedovoljnoj dostupnosti zlatnog standarda u mjerenju GF-a (klirens inulina, klirens radiohelata ili klirens iotalamata), u kliničkoj praksi najčešće se rabi klirens kreatinina. Rezultat pretrage treba tumačiti s oprezom u bolesnika visoke dobi i male mišićne mase. Klirens kreatinina moguće je izračunati uz pomoć Cockcroft Gaultove ili MDRD (engl. *Modification of Diet in Renal Disease*) formule. Ako je moguće prednost treba dati određivanju cistatina C u plazmi.

**Mjerenje krvnog tlaka.** Bolesnici sa šećernom bolesti trebaju redovno mjeriti krvni tlak zbog jasne veze između AH-a i DN-a, čestih popratnih srčano-žilnih komplikacija i prosudbe učinka antihipertenzivnih

**TABLICA 5. Indikacije za biopsiju bubrega u bolesnika sa šećernom bolesti**

Dijabetes tip 1: neuobičajeno brza progresija bubrežne bolesti nakon manje od 10 godina dijabetesa
U nefritičkom sedimentu urina nalaze se dismorfični eritrociti/cilindri
Brzo pogoršavanje funkcije bubrega koje nije moguće objasniti s DN
Postoji teška proteinurija (više od 5 do 8 g/dan) uprkos reguliranom krvnom tlaku
Povišeni serumski kreatinin bez nenormalnosti u mokraći

lijekova.<sup>28</sup> Prilikom prosudbe visine krvnog tlaka u dijabetičara treba imati u vidu probleme i posebnosti kao što su: 1. širina obujmnice za mjerenje tlaka koju treba prilagoditi mršavim i debelim bolesnicima, 2. u bolesnika s autonomnom neuropatijom česta je ortostatiska hipotenzija (smanjenje sistoličkog tlaka za više od 20 mmHg u uspravnom položaju), 3. bolesnici s kalcificiranim radijalnim i brahijalnim arterijama mogu imati lažnu hipertenziju na što treba posumnjati kada postoji bitno neslaganje između vrlo visokih vrijednosti krvnog tlaka izmjerenog na podlakticama i odsustva hipertrofije lijeve klijetke, odnosno oštećenja ciljnih organa, 4. u ranim stadijima bolesti poremećen je dnevni ritam tlaka, te je česta prekonocna hipertenzija, 5. u bolesnika sa šećernom bolesti rijetka je hipertenzija zbog bijele kute i 6. prekonocno povišenje tlaka u bolesnika s DN-om neovisni je rizik zatajenja bubrega i smrti.

**Biopsija bubrega.** Indikacija za pretragu postoji u bolesnika s netipičnim tijekom šećerne bolesti tipa 1, kao i u svih dijabetičara s kliničkim i/ili laboratorijskim nalazima koji upućuju na bolest bubrega koja je pridružena DN-u (tablica 5). Biopsiju bubrega treba raditi uz pomoć ultrazvuka.

#### LIJEČENJE

Dijabetička nefropatija teška je komplikacija šećerne bolesti koja najčešće nastane u bolesnika s lošom kontrolom glikemije i/ili hipertenzije, glomerulskom hiperfiltracijom i genetskom predispozicijom. Rizik za nastanak nefropatije postoji u dijabetičara s tipom 1 i 2, a liječenje je usmjereno na preveniranje ili usporavanje progresije DN-a u završni stadij KZB-a, zaštitu srčano-žilnog sustava i podizanje kvalitete života bolesnika.

**Kontrola glikemije.** Učinkovitost stroge kontrole glikemije ovisi o stadiju bolesti u kojem je započeto liječenje i postignutoj razini normaliziranja metabolizma glukoze (to posebno vrijedi za dijabetes tipa 1). Intenzivno liječenje inzulinom može bitno utjecati na smanjenje glomerulske hipertrofije i hiperfiltracije, odložiti ili smanjiti albuminuriju, te usporiti progresiju kronične bolesti bubrega. Učinci kontrole glikemije na DN mogu se najbolje uočiti u bolesnika s uspješnom transplantacijom gušterače, odnosno kombiniranom

transplantacijom bubrega i gušterače. U osam bolesnika s uspješno transplantiranom gušteračom, od kojih prije presađivanja tri bolesnika nisu imala albuminuriju, tri su imala mikroalbuminuriju, a dva proteinuriju, nakon pet godina funkcioniranja presatka funkcija bubrega bila je stabilna, ali su histološke promjene u bubrežima ostale uglavnom nepromijenjene. Međutim, nakon 10 godina funkcioniranja presatka gušterače, nalaz biopsije bubrega pokazao je da su promjene na glomerulima nestale, a došlo je i do oporavka tubula.<sup>29</sup>

**Kontrola krvnog tlaka i albuminurije.** Stroga kontrola krvnog tlaka važna je za prevenciju progresije DN-a, ali i drugih dijabetičkih komplikacija. Istraživanje UKPDS pokazalo je da svako smanjenje sistoličkog tlaka za 10 mmHg može smanjiti rizik od dijabetičkih komplikacija za 12% (najmanji rizik zamijećen je kada je sistolički tlak bio niži od 120 mmHg).<sup>13</sup> Slično, u istraživanju *Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*, smanjenje sistoličkog tlaka na 120 mmHg bilo je povezano s bitno manjom smrtnosti od strčanih bolesti i usporavanjem progresije zatajenja bubrega.<sup>30</sup> Danas većina strukovnih društava u svijetu preporučuje u dijabetičara s proteinurijom ciljnu granicu tlaka od 125/75 mmHg. Ipak, samo snižavanje sistemskog tlaka, a bez smanjenja tlaka u kapilarama glomerula ne može zaustaviti ili usporiti progresiju DN-a. S druge strane, ACEi i ARB u bolesnika s dijabetesom tipa 1 i 2 djeluju zaštitno na bubrege jer osim smanjenja sistemskog, smanjuju i glomerulski tlak zahvaljujući dilataciji eferentnih arteriola.<sup>2</sup> Ovi lijekovi jednako učinkovito poništavaju učinke angiotenzina II u sistemskoj cirkulaciji i lokalnoj sredini, gdje smanjuju aktivnost citokina, TGF- $\beta$ , oštećenje podocita i dr. U dva velika istraživanja (DETAIL i ADVANCE) ACEi su uspoređivani s ARB-om, drugim antihipertenzivima i placeboom u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2.<sup>31,32</sup> U oba istraživanja dokazano je da sniženje tlaka u ranim stadijima bolesti usporava progresiju bubrežne bolesti. DETAIL je randomizirano kontrolirano istraživanje u kojem su uspoređeni enalapril telmisartan u 250 bolesnika s početnom albuminurijom (u 82% mikroalbuminurija i u 18% proteinurija do 1,4 g/dan) i početnim GF-om (mjereno pomoću izotopa) od približno 93 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>31</sup> Nakon pet godina liječenja nije bilo značajne razlike u smanjenju GF-a (enalapril 14,9 vs telmisartan 17,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), serumskom kreatininu, tlaku, albuminuriji, srčano-žilnim bolestima, nastanku uremije i smrtnosti.<sup>31</sup> Rezultati upućuju da su ACEi jednako učinkoviti kao ARB u dijabetičara s albuminurijom. U istraživanju ADVANCE uspoređeni su fiksna kombinacija perindopрила i indapamida s placeboom u preko 11000 bolesnika s dijabetesom tipa 2.<sup>32</sup> Nakon 4,3 godine aktivno liječeni bolesnici imali su, u odnosu na one koji su primali placebo, bitno niže vrijednosti srednjeg krvnog tlaka (5,6 vs 2,2 mmHg), manju albuminuriju (19,6 vs 23,6%), manji postotak bolesnika u kojih je došlo do pogoršanja funkcije bubrega i smrt zbog bolesti bubrega (3,3 vs 3,9%; p<0.055). Nije potpuno jasno je li se u istraživanju ADVANCE radi o učinku ACEi-a ili je bolji ishod aktivno liječenih bolesnika posljedica

**TABLICA 6. Kontrola arterijske hipertenzije u dijabetičara**

**Ključno**

- Primarni zadatak u liječenju DN je kontrola krvnog tlaka i proteinurije;
- Blokada RAS pomoću ACEi i ARB ima dvostruki učinak: snižava krvni tlak i smanjuje proteinuriju;
- Blokada RAS smanjuje rizik od nastanka dijabetesa i usporava progresiju DN;
- Angiotenzin II smanjuje osjetljivost na inzulin i ometa njegovu sekreciju, čime se može objasniti antidijabetogeni učinak blokade RAS;
- Još uvijek je dvojbeno da li blokada RAS usporava progresiju DN neovisno od učinka na krvni tlak;
- Još uvijek nisu poznate optimalne doze ACEi i ARB za liječenje DN, kao ni da li kombinirana uporaba oba lijeka ima dodatni pozitivni klinički učinak

kontrola krvnog tlaka. U istraživanju *Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial* (IDNT), 1715 hipertenzivnih bolesnika s dijabetesom tipa 2 randomizirani su za liječenje irbesartanom (300 mg/dan), amlodipinom (10 mg/dan), ili placeboom.<sup>30</sup> Nakon 2,6 godina u skupini bolesnika koji su liječeni s irbesartanom zabilježen je, u odnosu na skupine bolesnika koji su primali amlodipin ili placebo, 23% odnosno 20% manji rizik od udvostručenja razine serumskog kreatinina, nastanka uremije ili smrti od bilo kojeg uzroka.<sup>30</sup> Pozitivni učinci irbesartana nisu ovisili o visini krvnog tlaka. U istraživanju RENAAL, 1513 bolesnika s dijabetesom tipa 2 i nefropatijom (srednji serumski kreatinin bio je 168  $\mu$ mol/l) randomizirani su u skupinu koja je liječena s losartanom (50 do 100 mg jednom dnevno) ili su primali placebo. U oba slučaja lijek, odnosno placebo, pridodan je konvencionalnoj antihipertenzivnoj terapiji (u kojoj nije bilo ACEi).<sup>33</sup> U odnosu na placebo losartan je nakon 3,4 godine liječenja smanjio rizik od progresije zatajenja bubrega za 25%, a nastanak uremije za 28%. Dobrobit nije bila posljedica razlike u krvnom tlaku među promatranim skupinama ispitanika.<sup>33</sup> Naknadne analize pokazale su da je ARB bitno smanjio proteinuriju, što je imalo ključnu renoprotektivnu ulogu. Danas su ACEi i ARB lijekovi izbora u terapiji početnog ili srednje izraženog DN-a, dok bolesnici s dijabetesom tipa 2 i uznapredovalom nefropatijom ne mogu očekivati posebnu korist od tih lijekova (tablica 6).

**Ispravak anemije.** Liječenje anemije u dijabetičara s nefropatijom ne može ispraviti već razvijene komplikacije šećerne bolesti, ali može bitno smanjiti simptome, patnju, poboljšati podnošenje napora i kognitivne funkcije, te poboljšati kvalitetu života bolesnika.<sup>34,35</sup> Nakon što su isključeni drugi uzroci anemije, a koncentracija hemoglobina je ispod 110 g/l, treba započeti terapiju s lijekom koji stimulira eritropoezu (LSE). Ciljnu koncentraciju hemoglobina, koja iznosi 110 do 120 (ev. 125) g/l, obično se postigne kroz 6 do 8 tjedana.<sup>36</sup> Viša koncentracija hemoglobina nije poželjna jer je, posebno u dijabetičara s razvijenim srčano-žilnim komplikacijama, povezana s nizom nuspojava. Istovremeno s davanjem LSE-a bolesnici trebaju dobivati preparat željeza i vitamine B-kompleksa.

Na žalost, u Republici Hrvatskoj uporaba LSE-a za sada je ograničena samo na bolesnike koji se liječe dijalizom. Ta praksa, koju Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje provodi usprkos protivljenju liječnika, vrlo je problematična jer funkcionalni manjak eritroietina u dijabetičara s anemijom nije ovisan o GF-u<sup>17</sup>, a većina bolesnika s DN-om neće živjeti dovoljno dugo da razvije završni stadij zatajenja bubrega i zadovolji kriterij za liječenje s LSE-om. S obzirom da najveću korist od ispravka anemije mogu imati dijabetičari u ranim stadijima bolesti, potrebno je hitno uspostaviti ravnotežu između rizika, cijene i dobiti liječenja.

**Ispravak dislipidemije.** Iako ne postoje nedvojbene dokazi da sniženje koncentracije aterogenih lipoproteina utječe na poboljšanje DN-a, uporaba statina i lijekova koji snižavaju trigliceride može se preporučiti zbog njihovog utjecaja na usporavanje srčano-žilnih komplikacija.<sup>37</sup>

Ograničeni unos bjelancevina i soli. Istraživanja na relativno malom broju dijabetičara s nefropatijom pokazala su da dijeta s ograničenim unosom bjelancevina ( $0,6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dan}^{-1}$ ) može smanjiti albuminuriju i povećati GF neovisno o kontroli krvnog tlaka i glikemije.<sup>38</sup> S obzirom da dijeta siromašna bjelancevinama može uzrokovati mišićnu slabost, planiranje dijetete treba napraviti dijetetičar. Prema važećem postupniku odrasli dijabetičari s nefropatijom i albuminurijom trebaju dobiti dijetu s  $0,8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dan}^{-1}$  bjelancevina (približno

10% od dnevnog unosa kalorija), a kada dođe do progresivnog smanjivanja GF-a, unos proteina treba ograničiti na  $0,6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dan}^{-1}$ .<sup>39</sup> Ograničenje unosa soli može smanjiti krvni tlak u normotenzivnih, prehipertenzivnih i hipertenzivnih osoba. U metaanalizi koja je obuhvatila 17 istraživanja u hipertenzivnih i 11 istraživanja u koja su bile uključene osobe s normalnim tlakom ispitan je utjecaj ograničenja unosa soli na krvni tlak. Smanjeni unos soli (približno 75 mmol/dan) tijekom četiri ili više tjedana doveo je do smanjenja krvnog tlaka u hipertenzivnih bolesnika za 5/3 mmHg, a u osoba s normalnim tlakom došlo je do smanjenja za 2/1 mmHg.<sup>39</sup>

## ZAKLJUČAK

Dijabetička nefropatija odgovorna je za do 50% svih završnih stadija KZB-a u razvijenim zemljama, ali sve više i u zemljama koje su u razvoju. Ključni čimbenici rizika su sistemska i glomerulska hipertenzija, proteinurija, hiperglikemija, dislipidemija, debljina, anemija, pušenje i genetska predispozicija. U prevenciji DN-a bitno je postići euglikemiju i normalizirati vrijednosti krvnog tlaka, ali treba suzbiti i glomerulsku hipertenziju (naročito uz pomoć ACEi-a i ARB-a). Ostale mjere koje su važne za prevenciju DN-a, ali i spriječavanje srčano-žilnih komplikacija su dijeta s manje bjelancevina i soli, smanjenje prekomjerne tjelesne težine, prestanak pušenja te ispravak dislipidemije i anemije.

## Diabetic nephropathy

**SUMMARY** Diabetic nephropathy (DN) is characterized by microalbuminuria or macroalbuminuria and abnormal renal function manifested by increase in serum creatinine and decrease in glomerular filtration (GF). Clinical picture includes a progressive increase in proteinuria, decline in GF, hypertension and high risk of cardiovascular morbidity and mortality. In screening for DN, early testing for glucose intolerance and diabetes is recommended to identify patients at risk of developing albuminuria, particularly if other risk factors for type 2 diabetes are present. These risk factors include hypertension, lipid abnormalities, or central obesity. The most important components of prevention and management of DN are rigorous blood sugar control and control of blood pressure. Blood pressure control ( $>130/80 \text{ mm Hg}$ ) is especially important, irrespective of the antihypertensive agents used, as it may slow down the progression of nephropathy and prevent cardiovascular morbidity and mortality. Specific use of agents that block the renin-angiotensin system appears to be particularly beneficial. Other interventions include dietary recommendations (a restriction of proteins on  $0,6\text{--}0,8 \text{ g/kg/day}$  and salt), administration of statins and lifestyle modification.

**KEY WORDS** albuminuria; diabetes complications; diabetes mellitus; diabetic nephropathies; hypertension; treatment

## LITERATURA

1. United States Renal Data System (USRDS). National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Annual Data Report, Bethesda. The National Institute of Health, 2001.
2. Dikow R, Ritz E. The patient with diabetes mellitus. U: Davison AM, Cameron JS, Grunfeld J-P, Ponticelli C, Ritz E, Winearls CG, van Ypersele C, ur. Clinical Nephrology. 3. izd. Oxford University, 2005.
3. Schwenger V, Mussig C, Hergesell, O, Zeier M, Ritz E. Incidence and clinical characteristics of renal insufficiency in diabetic patients. Deut Med Wochen 2001;126:1322-6.
4. Ritz E, Stefanski A. Diabetic nephropathy in type II diabetes. Am J Kidney Dis 1996;27:167-94.
5. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM. Post-transplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. Kidney Int 2001;59:732-7.
6. Kes P. Da li je moguće spriječiti, usporiti i liječiti kronične progresivne bolesti bubrega. Acta Med Croatica 2008;62(Suppl 1):1-2.
7. Kes P. Kako sačuvati zdrave, a liječiti bolesne bubrege? Zagreb: TIPKO, 2008:1-20.
8. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. N Engl J Med 1984;311:89-93.
9. Mogensen CE. Glomerular filtration rate and renal plasma flow in short-term and long-term juvenile diabetes mellitus. Scand J Clin Lab Invest 1971;28:91-100.
10. Nowack R, Raum E, Blum W, Ritz E. Renal hemodynamics in recent-onset type II diabetes. Am J Kidney Dis 1992;20:342-7.
11. Mundel P, Shankland SJ. Podocyte biology and response to injury. J Am Soc Nephrol 2002;13:3005-15.
12. Galešić K, Ljubanović D, Pavan J, Račić I. Diabetic nephropathy with focal segmental glomerulosclerosis. Acta Clin Croat 2007;46:259-64.
13. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). Kidney Int 2003;63:225-32.
14. Fagerudd JA, Tarnow L, Jacobsen P, Stenman S, Nielsen FS, Pettersson-Fernholm KJ, Grönhagen-Riska C, Parving HH, Groop PH. Predisposition to essential hypertension and development of diabetic nephropathy in IDDM patients. Diabetes 1998;47:439-44.
15. The EUCLID Study Group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normal albuminuria or microalbuminuria. Lancet 1997;349:1787-92.
16. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes:

UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703–13.

17. **Thomas MC.** Anemia in diabetes: marker or mediator of microvascular disease? *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:20–30.

18. **Kes P.** Povoljni učinci liječenja bubrežne anemije u ranim stadijima kroničnog zatajenja bubrega. *Lijec Vjesn* 2002;124:108–9.

19. **Kes P.** Significance of correction of renal anaemia with erythropoietin in haemodialyzed patients. *Acta Med Croat* 2005; 59(Suppl 1):148–54.

20. **Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, MacDougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A; CREATE Investigators.** Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355:2071–84.

21. **Singh AK, Szczec L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D; CHOIR Investigators.** Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085–98.

22. **Thomas MC, Cooper ME, Rossing K, Parving HH.** Anaemia in diabetes: is there a rationale to TREAT? *Diabetologia* 2006;49:1151–7.

23. **Biesenbach G, Grafinger P, Janko O, Zazgornik J.** Influence of cigarette-smoking on the progression of clinical diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Clin Nephrol* 1997;48:146–50.

24. **Wolf G, Chen S, Han DC, Ziyadeh FN.** Leptin and renal disease. *Am J Kidney Dis* 2002;39(1):1–11.

25. **Kes P, Reiner Ž, Brunetta B.** Poremećaji lipoproteina u kroničnom zatajenju bubrega, nefrotskom sindromu i dijalizi. *Lijec Vjesn* 2002;124:372–7.

26. **Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH, Nelson RG, Knowler WC.** Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with type 2 (non-

insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990;33:438–42.

27. **Shah VO, Scavini M, Nikolic J et al.** Z-2 micro-satellite allele is linked to increased expression of the aldose reductase gene in diabetic nephropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2886–91.

28. **Jelaković B, Kuzmanić D, Miličić D, Reiner Ž, Aganović I, Bašić-Jukić N, Božikov J, Čikeš M, Dika Ž, Đelmiš J, Galešić K, Hrabar-Žerjavić V, Ivanuša M, Jureša V, Katić M, Kern J, Kes P, Laganović M, Pavlović D, Pečin I, Počanić D, Rački S, Sabljar-Matovinović M, Sonicki Z, Vrcić-Keglević M, Vuletić S, Zaputović L.** Smjernice za dijagnosticiranje i liječenje arterijske hipertenzije. Praktične preporuke hrvatske radne skupine i osvrt na smjernice ESH/ESC 2007. *Lijec Vjesn* 2008;130:115–32.

29. **Coppelli A, Giannarelli R, Vistoli F, Del Prato S, Rizzo G, Mosca F, Boggi U, Marchetti P.** The beneficial effects of pancreas transplant alone on diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2005;28:1366–70.

30. **Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, Drury PL, Esmatjes E, Hricik D, Pohl M, Raz I, Vanhille P, Wiegmann TB, Wolfe BM, Locatelli F, Goldhaber SZ, Lewis EJ.** Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2170–9.

31. **Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madbsad S, Jervell J, Mustonen J.** Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952–61.

32. **Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M,**

**Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B.** Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829–40.

33. **Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S.** Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861–9.

34. **Kes P.** Povoljni učinci liječenja bubrežne anemije u ranim stadijima kroničnog zatajenja bubrega. *Lijec Vjesn* 2002;124:108–9.

35. **Kes P, Brunetta B.** Treba li potpuno ispraviti anemiju u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega? *Lijec Vjesn* 2002;124:225–7.

36. **Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju (Kes P. i Ljutić D, urednici).** Smjernice za liječenje anemije u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega. Zagreb: TIPKO, 2008:1–24.

37. **Kes P, Reiner Ž, Brunetta B.** Poremećaji lipoproteina u kroničnom zatajenju bubrega, nefrotskom sindromu i dijalizi. *Lijec Vjesn* 2002;124:372–7.

38. **Hansen HP, Christensen PK, Tauber-Lassen E, Klausen A, Jensen BR, Parving HH.** Low-protein diet and kidney function in insulin-dependent diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1999;55:621–8.

39. **He FJ, MacGregor GA.** Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD004937.

#### ADRESA ZA DOPISIVANJE

Prof. dr. Petar Kes

Zavod za dijalizu, Klinički bolnički centar Zagreb

Kišpatićeva ul. 12, 10000 Zagreb

E-mail: kespetar@net.hr

Telefon: +385 1 2388 271