

GLOMERULARNA HIPERFILTRACIJA I DIJABETIČKA NEFROPATIJA

INGRID PRKAČIN, TOMISLAV BULUM

Klinička bolnica Merkur, Klinika za unutarnje bolesti Med. fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Promjene u bubrežnoj mikrocirkulaciji predstavljaju važan čimbenik progresije kardiovaskularnih i bubrežnih komplikacija. Mikroalbuminurija je najraniji pokazatelj koji upućuje na bubrežni i sistemski mikrocirkulacijski poremećaj. Prepoznata je važnost mikroalbuminurije kao rizičnog faktora povišenog kardiovaskularnog i bubrežnog mortaliteta. Stoga je izuzetno bitno utjecati na sve čimbenike koji mogu prevenirati razvoj mikroalbuminurije uključujući i glomerularnu hiperfiltraciju. Da li je moguće utjecati na glomerularnu hiperfiltraciju i na taj način usporiti dijabetičku nefropatiju?

Ključne riječi: glomerularna hiperfiltracija, dijabetička nefropatija, šećerna bolest tip 2

Adresa za dopisivanje: doc. dr. sc. Ingrid Prkačin
Klinička bolnica Merkur
Klinika za unutarnje bolesti
10000 Zagreb
Zajčeva 19
Hrvatska
E-mail: ingrid.prkacin@gmail.com

UVOD

Šećerna bolest (ŠB) postaje sve veći zdravstveni problem povećanjem broja oboljelih i pojavnosću bolesti u sve mlađoj dobi života. Prati ga niz komplikacija na velikim (makrovaskularne) i malim (mikrovaskularne komplikacije) žilama. Glavna mikrovaskularna komplikacija bolesnika je dijabetička nefropatija (DN) koja je najčešći pojedinačni uzrok potrebe nadomještanja funkcije bubrega. Za nastanak DN nužna je hiperglikemija i hemodinamske promjene u glomerulima. Važna uloga pripada i oksidativnom stresu, krajnjim proizvodima glikozilacije, citokinima, čimbenicima rasta i sorbitolu. Albuminurija je najraniji klinički pokazatelj razvoja kronične bubrežne bolesti (KBB), odnosno DN. Oko 25-80% bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 (ŠB1) i mikroalbuminurijom (30-300 mg/24h) tijekom vremena razvije makroalbuminuriju (>300 mg/24h) praćenu progresivnim pogoršanjem bubrežne funkcije (1). Mikroalbuminurija je i biljeg endotelne disfunkcije, a endotelna disfunkcija, koja nastaje 2-3 godine prije klinički manifestne mikroalbuminurije, poveznica je popratnog razvoja kardiovaskularnih i bubrežnih komplikacija u ŠB1 (2, 3). Iako je hiperglikemija najvažniji rizični faktor nastanka DN (4), mnoge epidemiološke studije su pokazale da tek oko 30-40% bolesnika s ŠB1 i nezadovoljavajućom regulacijom glikemije razvije DN (5). Vjerojatno je da i neki drugi genetički ili ostali faktori djeluju protektivno na razvoj nefropatije. U velikoj prospektivnoj studiji koja je ispitala incidenciju mikroalbuminurije u 1134 bolesnika u 31 centru Europe pokazano je da je najveći rizični faktor nastanka mikroalbuminurije nezadovoljavajuća regulacija glikemije mjerena HbA1c-om, a od serumskih lipida samo je razina triglicerida bila statistički značajno povezana s rizikom

nastanka mikroalbuminurije (6). Već je od prije poznata zaštitna uloga HDL kolesterola na razvoj koronarne bolesti srca (7), ali njegova uloga u zaštiti od drugih komplikacija nedovoljno je poznata i istraživana. Vjerojatno je da ti zaštitni mehanizmi djeluju na endotel krvnih žila i na razini glomerula odgađajući ili sprječavajući nastanak mikro- odnosno makroalbuminurije. U bolesnika s albuminurijom pojačan je gubitak apolipoproteina kao i ostalih faktora koji moduliraju metabolizam lipoproteina, posebice HDL kolesterola urinom, što negativno utječe na metaboličke procese i na funkciju enzima uključenih u metabolizam lipida (8,9). U prospektivnoj studiji na 2304 bolesnika s ŠB1 pokazano je da je niski ukupni HDL i HDL2 kolesterol rizični čimbenik progresije makroalbuminurije u završni stupanj kronične bubrežne bolesti, ali ne i rizični čimbenik razvoja mikroalbuminurije (10). Stoga, razina serumskih lipida može ubrzati ili usporiti nastanak nefropatije a posljedično i kardiovaskularne bolesti u ŠB1. Dobro je poznata povezanost koronarne bolesti srca te nefropatije u bolesnika s tipom 1 i 2 šećerne bolesti (10,11). Bolesnici s mikroalbuminurijom imaju više vrijednosti ukupnog, LDL, VLDL kolesterola i triglicerida, odnosno manju vrijednost zaštitnog HDL kolesterola, a dokazano je da je niža razina HDL2 kolesterola povezana s mikroalbuminurijom u bolesnika s ŠB1 (12). Povezanost između lipidnog statusa i mikroalbuminurije ima i kliničke implikacije, jer liječenje dislipidemije dijetom i lijekovima usporava progresiju nefropatije u bolesnika s ŠB (13). Prirodni tijek DN može se podijeliti u pet stadija, a vrijede za bolesnike s ŠB1 i u manjoj mjeri za one koji imaju šećernu bolest tip 2 (ŠB2) jer je kod većine bolesnika s ŠB2 nepoznato vrijeme trajanja šećerne bolesti prije same dijagnoze (14). Čimbenici koji doprinose nastanku mikrovaskularnih i makrovaskular-

nih komplikacija i koji utječu na razvoj DN uključuju dužinu trajanja dijabetesa, povišen krvni tlak, no najvažniji rizični faktor nastanka DN su hiperglikemija i genski čimbenici (7,15). Najranije promjene u bubregu vezane su s porastom glomerularne filtracije, bez obzira da li se radi o ŠB1 ili ŠB2 (14,16). Hiperfiltracija i hiperperfuzija su posljedice povišenog hidrostatskog tlaka u kapilarama glomerula, do kojeg dolazi uslijed vazodilatacije aferentne i vazokonstrikcije eferentne arteriole odnosno poremećaja u autoregulaciji protoka krvi kroz bubrege. Uslijed dilatacije krvnih žila prije glomerula tlak iz aorte se direktno prenosi u glomerule dovodeći do intraglomerularne hipertenzije (15). Zbog manjka nefrina, povećana je propustljivost membrane glomerula što dovodi do proteinurije i može potaknuti ekspresiju angiotenzinogena. U stanju hiperglikemije dolazi do ekspresije receptora za angiotenzin II (podtip 1) zbog čega usprkos niskoj koncentraciji renina u plazmi, blokada sustava renin-angiotenzin (RAS) uzrokuje značajni porast protoka plazme kroz bubrege (15). Povećana je reapsorpcija natrija (Na) u proksimalnim tubulima (što je posljedica povećane aktivnosti Na-kotransportera glukoze) dok je u distalnim tubulima koncentracija Na smanjena, te uz pomoć povratne veze dolazi do povećanja glomerularne filtracije GF i hiperfiltracije (15). Na rani stadij hiperfunkcije bubrega (u eksperimentalnim radovima uzrokovano perzistentnom hiperglikemijom) nadovezuje se razdoblje kliničke latencije koje može trajati do 20 godina. Slijedi razdoblje u kojem mikroalbuminurija napreduje do jasne nefropatije, brzog smanjivanja GF u razdoblju od nekoliko godina i završnog stadija KBB. Brzina smanjenja GF je individualna, a kreće se od 2 do 20 ml/min/1,73 m² tjelesne površine godišnje. U 50% bolesnika s ŠB1 i DN završni stadij KBB nastane nakon 10 godina, a u 75% bolesnika nakon 20 godina (15). Koji čimbenici doprinose da neki bolesnici razviju ranije, a neki nikada dijabetičku nefropatiju u ŠB2? Da li je glomerularna hiperfiltracija rizik za razvoj mikroalbuminurije u ŠB1 i progresije DN (prema najnovijim spoznajama čini da to nije tako) i kakva je situacija s glomerularnom hiperfiltracijom u ŠB2 razmatramo u ovome radu.

MATERIJAL I METODE

Od 90 ukupno pregledanih i obrađenih hipertenzivnih bolesnika s ŠB2 (M/F=48/42, podjednake dobi) dalje je praćeno njih 15 (M/F=9/6, srednje dobi 45±3 godine, BMI >30 kg/m²) s glomerularnom hiperfiltracijom. Usporedili smo 15 bolesnika s glomerularnom hiperfiltracijom i nedijabetičkom bubrežnom bolesti (M/F=9/6, srednje dobi 42±4, BMI >30 kg/m²) u odnosu na 15 bolesnika s ŠB2 i glomerularnom hiperfiltracijom te pratili promjenu glomerularne filtracije u obje skupine kroz 10 godina. Svi bolesnici su imali određenu albuminuriju/proteinuriju. Mikroalbuminurija je definirana kao izlučivanje 30–300 mg albumina u 24 sata u najmanje 2 od 3 uzastopna uzorka urina. Za mjerenje GF korištena je

Cockroft Gaultova formula (koja pokazuje više vrijednosti GF i može biti posljedično odgovorna za termin „hiperfiltracije“, no kod svih bolesnika je prije 10 godina isključivo korištena samo ta formula), a hiperfiltracija je definirana kao Cockroft Gaultom izračunat klirens kreatinina viši od 140 ml/min/1,73 m² ili više od 2.3 ml/s. Prilikom mjerenja krvnog tlaka uzeti su u obzir tehnički problemi i posebnosti te je širina obujmnice za mjerenje tlaka prilagođena mršavim i debelim bolesnicima, uz praćenje dnevnog ritma tlaka (česta je prekončna hipertenzija, što je neovisni rizik zatajenja bubrega i smrti u bolesnika s DN).

REZULTATI

Od ukupno 90 hipertenzivnih i pretilih (BMI>30 kg/m²) bolesnika s ŠB2 u 15 bolesnika (16%) utvrđena je glomerularna hiperfiltracija. Isključeni su bolesnici koji su imali mikroalbuminuriju ili proteinuriju pri prvom pregledu. Svi su liječeni antihipertenzivima (najčešće u početku ACEI, doze ramiprila od 2.5-10 mg, uz dodavanje antagonista kalcija) i statinima (najčešće atorvastatin 20-40 mg). Bolesnici koji su snizili glomerularnu hiperfiltraciju tijekom prve godine, kasnije su imali najmanju progresiju bubrežnog oštećenja (kao u nedijabetičara). U onih s lošije reguliranim krvnim tlakom (holterom tlaka verificirano uz praćenje noćnih vrijednosti), nižim HDL kolesterolom (90%) i pušača (60%), bez obzira na reguliraciju ŠB, došlo je do pojave mikroalbuminurije statistički značajno više nego u onih koji su imali normalni HDLkolesterol i nisu bili pušači.

Nije bilo statistički značajne razlike u smanjenju GF (kroz 10 godina nepušači 14,9 vs pušači 17,9 ml/min/1,73 m²) i serumskom kreatininu, razvoju uremije i smrtnosti u bolesnika s ŠB2 koji su imali dobro reguliranu glikemiju, krvni tlak i serumske lipide u odnosu na nedijabetičare. Nepušači su imali bitno niže vrijednosti srednjeg krvnog tlaka (5,3 vs 2,1 mmHg), manju razinu albumina u urinu (11,6 vs 20,6%), uz manji postotak bolesnika u kojih je došlo do pogoršanja funkcije bubrega kroz 10 godina (2,3 vs 3,9%; p<0.05) u odnosu na pušače.

RASPRAVA

Prevalencija mikroalbuminurije u populaciji bolesnika s ŠB1 je oko 20%, dok je prevalencija mikroalbuminurije u ŠB2 između 7 i 16% (17). U mnogih bolesnika s ŠB2 (koji čini oko 95% svih slučajeva ŠB) mikroalbuminurija i nefropatija se često dijagnosticiraju istovremeno s postavljanjem dijagnoze dijabetesa, što je uglavnom posljedica kasnog prepoznavanja od ranije prisutne bolesti (14). Oko 80% bolesnika s ŠB1 i mikroalbuminurijom razviti će klinički značajnu nefropatiju, kao i do 40% bolesnika s ŠB2, a tada je izbor adekvatne terapije u smislu ACEI ili sartana jedini izbor u usporavanju daljnje pro-

gresije bubrežne bolesti (15). Bez adekvatnog liječenja u 20-40% bolesnika s ŠB2 i mikroalbuminurijom razviti će se DN koja će tijekom slijedećih 20 godina u približno 20% bolesnika napredovati do završnog stadija KBB. Brzina progresije bolesti je individualna i ne razlikuje se bitno u ovisnosti o tipu šećerne bolesti.

Da li je moguće utjecati na smanjenje glomerularne hiperfiltracije i smanjenje razvoja mikroalbuminurije? Ukoliko jest, koji su to čimbenici osim dobre regulacije glikemije na koje se može utjecati. Izuzetno je bitno postići vrijednosti krvnog tlaka i serumskih lipida unutar preporučenih smjernica, jer mnogi bolesnici imaju niski HDL kolesterol (koji se ne liječi), a jasna je veza između hipertenzije i DN, čestih popratnih srčano-žilnih komplikacija i prosudbe učinka antihipertenzivnih lijekova (18). Prevalencija hipertenzije kreće se od 40% do 90% i razlikuje se ovisno o stupnju izlučivanja albumina. U ŠB1 u slučaju normoalbuminurije iznosi oko 42%, u slučaju mikroalbuminurije oko 52%, a u slučaju makroalbuminurije oko 79% bolesnika ima hipertenziju. Ukoliko se radi o ŠB2 situacija je još ozbiljnija te incidencija hipertenzije iznosi oko 71% za normoalbuminurije, oko 90% kod mikroalbuminurije i oko 93% kod bolesnika s makroalbuminurijom. Dobro je poznata i dokazana veza između hipertenzije i mikroalbuminurije u bolesnika s ŠB (15,19). U istraživanju EUCLID koje je obuhvatilo 440 bolesnika s ŠB1 koji u početku nisu imali albuminuriju, a bazalne vrijednosti tlaka su im bile manje od 150/70–90 mmHg randomizirani su u 2 skupine: lisinopril ili placebo. Nakon 2 godine praćenja u skupini bolesnika liječenih lisinoprilom bilo je 30% manje ispitanika s albuminurijom, ali razlika među skupinama nije bila statistički značajna (20). U velikoj UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) studiji bolesnici s bolje kontroliranom hipertenzijom imali su manju incidenciju mikroalbuminurije (20.3 vs 28.5% nakon 6 godina) (21).

Negativni učinci pušenja cigareta u bolesnika s ŠB (tip 1 i 2) očituju se češćom i ranijom mikroalbuminurijom, dvostruko bržim gubitkom GF u odnosu na dijabetičare koji nisu pušači (22), što je pokazano i u našim rezultatima. Čak ni regulirana hipertenzija ne može ukloniti negativne učinke pušenja, ali u osoba koje su prestale pušiti nakon nekog vremena može doći do usporavanja progresije DN (15). Postoji jasna veza između debljine, nastanka ŠB2 i kronične progresivne bolesti bubrega. Pri tome je teško razdvojiti učinak debljine per se od hipertenzije i dislipidemije. Smanjenje prekomjerne tjelesne težine ima pozitivni utjecaj na proteinuriju, a funkcija bubrega može se popraviti. Wolf i sur. iznijeli su hipotezu prema kojoj u glomerulima postoje receptori za leptin koji imaju negativni učinak na funkciju bubrega (23). Svi naši bolesnici su bili pretili i preporučena im je redukcija tjelesne težine, no najveći dio bolesnika nije uspio postići optimalnu razinu tjelesne težine. Postoje eksperimentalni dokazi o utjecaju dislipidemije na građu i funkciju bubre-

ga. Bolesnici s DN i mikroalbuminurijom obično imaju visoke koncentracije ukupnog, LDL, VLDL kolesterola i apo-lipoproteina B i nisku koncentraciju HDL kolesterola (10,12,13). Opisane promjene mogu doprinijeti nastanku srčano-žilnih bolesti i progresivnom gubitku GF. Kontrola krvnog tlaka važna je za prevenciju progresije DN, ali i drugih dijabetičkih komplikacija. Većina strukovnih društava u svijetu preporuča u dijabetičara bez proteinurije ciljnu granicu tlaka od 130/80 mmHg. Ipak, samo snižavanje sistemskog tlaka, a bez smanjenja tlaka u kapilarama glomerula ne može zaustaviti ili usporiti progresiju DN. S druge strane, ACEI i ARB u bolesnika s ŠB1 i ŠB2 djeluju zaštitno na bubrege jer osim smanjenja sistemskog, smanjuju i glomerulski tlak zahvaćujući dilataciji eferentnih arteriola (15). Ovi lijekovi jednako učinkovito poništavaju učinke angiotenzina II u sistemske cirkulaciji i lokalnoj sredini, gdje smanjuju aktivnost citokina, TGF- β , oštećenje podocita i dr. (15). U dva velika istraživanja (DETAIL i ADVANCE) ACEI su uspoređivani s ARB, drugim antihipertenzivima i placebo u bolesnika sa ŠB 2 (24, 25). U oba istraživanja dokazano je da sniženje tlaka u ranim stadijima bolesti usporava progresiju bubrežne bolesti. Potrebno je napomenuti i terapiju aktivnim metabolitom vitamina D na renoprotekciju kod DN putem receptora za D vitamin (VDR) sprečavajući hiperglikemijom uzrokovanu proliferaciju mezangijskih stanica (26). Spominju se i preparati poput anti TGF-beta, inhibicija završnih produkata glikozilacije (AGEs) pomoću atorvastatina. U najnovijim literaturnim navodima postavlja se pitanje da li se glomerularna hiperfiltracija koja se smatra kao izuzetno bitan čimbenik razvoja mikroalbuminurije i progresivne nefropatije u DM, doista može zaustaviti te da li se radi o greški pri korištenju metode izračuna (izračunavanjem GF po Cockcroft-Gaultu koji prikazuje nerealno višu GF) što je pokazano u Finskoj studiji s bolesnicima ŠB1 (27). Autori dokazuju da se bubrežna funkcija ne razlikuje kod nedijabetičara i dijabetičara bez albuminurije, te da je uveliko korištena Cockcroft-Gault formula u većini studija do tada uzrok predijagnosticiranja povišene glomerularne filtracije i stoga hiperfiltracije, ne nalazeći povezanosti između hiperfiltracije i progresivne bubrežne bolesti (27,28). Posebno je važno pridržavanje internacionalnih smjernica definicije mikroalbuminurije, s posebnim naglaskom na 2 uzastopna mjerenja za dokazivanje mikroalbuminurije (28). Striktna kontrola glikemije (uz kontrolu razine HbA1c < 7%, bez hipoglikemija) i dislipidemije predstavljaju najvažnije komponente u prevenciji, čime je moguće postići 50% redukciju rizika bubrežne bolesti (studija EDIC) i usporavanje komplikacija dijabetesa, posebno bubrežnog oštećenja i kronične bubrežne bolesti, koja predstavlja najčešći uzrok potrebe nadomještanja funkcije bubrega (27).

LITERATURA

1. Caramori MI, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk. *Diabetes* 2000; 49: 1399-408.
2. Stehouwer CDA, Fischer A, Van Kuijk AWR, Ploak BCP, Donker AJM. Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM. *Diabetes* 1995; 44: 561-4.
3. Shestakova MV, Jarek-Martynowa IR, Ivanishina NS i sur. Role of endothelial dysfunction in the development of cardiorenal syndrome in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 2005; 68(suppl 1): 65-72.
4. Gross JL, De Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori MI, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005; 28: 164-76.
5. Epidemiology of Diabetes interventions and Complications (EDIC) / Diabetes Control and Complications trial (DCCT) study Group: sustained effects of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on the development and progression of diabetic nephropathy. *JAMA* 2003; 290: 2159-67.
6. Chaturvedi N, Bandinelli S, Mangili R i sur. Microalbuminuria in type 1 diabetes: rates, risk factors and glycemic threshold. *kidney int* 2001; 60: 219-27.
7. Genest Jr. Genetics and prevention: a new look at high-density lipoprotein cholesterol. *Cardiol Rev* 2002; 10: 61-71.
8. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1413-8.
9. Haaber AB, Deckert M, Stender S, Jensen T. Increased urinary loss of high density lipoproteins in albuminuric insulin-dependent diabetic patients. *Scand j Clin lab invest* 1993; 53: 191-6.
10. Tolonen N, Forsblom C, Thorn I i sur. Lipid abnormalities predict progression of renal disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2522-30.
11. Hahr AJ, Molitch ME. Diabetes, cardiovascular risk and nephropathy. *Cardiol Clin.* 2010;28:467-75.
12. Bulum T., Duvnjak L, Prkaćin I. Sniženi HDL2 kolesterol je povezan s mikroalbuminurijom u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1. *Acta Med Croatica* 2011; 65: 243-50
13. Bonnet F, Cooper MO. Potential influence of lipids in diabetic nephropathy: insights from experimental data and clinical studies. *Diabetes Metab* 2000; 26: 254-64.
14. Jerums G, Premaratne E, Panagiotopoulos S, MacIsaac RJ. The clinical significance of hyperfiltration in diabetes. *Diabetologia* 2010; 53: 2093-104.
15. Dikow R, Ritz E. The patient with diabetes mellitus. U: *Clinical nephrology*, ur. Davison AM, Cameron JS, Grunfeld J-P, Ponticelli C, Ritz E, Winearls CG, van Ypersele C. Oxford University, treće izdanje 2005.
16. Nowack R, Raum E, Blum W, Ritz E. Renal hemodynamics in recent-onset type II diabetes. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 342-7.
17. Adler AI, Stevens RJ, Manley S i sur. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63: 225-32.
18. Jelaković B, Kuzmanić D, Miličić D i sur. Smjernice za dijagnostičiranje i liječenje arterijske hipertenzije. *Praktične preporuke hrvatske radne skupine i osvrt na smjernice ESH/ESC 2007. Liječ Vjesn* 2008; 130: 115-32.
19. Fagerudd JA, Tarnow L, Jacobsen P i sur. Predisposition to essential hypertension and development of diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 1998; 47: 439-44.
20. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet* 1997; 349: 1787-92.
21. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Brit Med J* 1998; 317: 703-13.
22. 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.
23. Wolf G, Chen S, Han DC, Ziyadeh FN. Leptin and renal disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1-11.
24. Barnett AH, Bain SC, Bouter P i sur. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952-61.
25. Patel A, MacMahon S, Chalmers J i sur. 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.
26. Klaus G. Renoprotection with vitamin D: specific for diabetic nephropathy? *Kidney Int* 2008; 73: 141-3.
27. Thomas MC, Moran JL, Harjutsalo V i sur. Hyperfiltration in type 1 diabetes: does it exist and does it matter for nephropathy? *Diabetologia* 2012; 55: 1505-13.
28. Ficociello LH, Perkins BA, Roshan B. Renal hyperfiltration and the development of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 889-93.

SUMMARY

GLOMERULAR HYPERFILTRATION AND DIABETIC NEPHROPATHY

I. PRKAĆIN, T. BULUM

Merkur University Hospital, Department of Internal Medicine, Zagreb,
Zajčeva 19 and School of Medicine University of Zagreb, Zagreb, Croatia

Changes in renal microcirculation represent the important factor in the progression of cardiovascular and renal complications. Microalbuminuria is the earliest indication that indicates the kidney and systemic microcirculatory disorder. The importance of microalbuminuria as a risk factor of increased cardiovascular mortality is well documented. It is therefore extremely important to explore all factors that can prevent the development of microalbuminuria including glomerular hyperfiltration. Is it possible to reduce glomerular hyperfiltration and slow progression of diabetic nephropathy?

Key words: glomerular hyperfiltration, renal disease, type 2 diabetes.