

## PATOFIZIOLOŠKI ČIMBENICI RAZVOJA DIJABETIČKE NEFROPATIJE - NOVE SPOZNAJE

KRISTINA BLASLOV, TOMISLAV BULUM i LEA DUVNJAK

*Klinička bolnica Merkur, Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma "Vuk Vrhovac", Zagreb, Hrvatska*

Dijabetička nefropatija (DN) pogađa oko 30 % oboljelih od šećerne bolesti (ŠB). U posljednje vrijeme bilježi se porast prevalencije ŠB pa ujedno i DN, čime ona postaje važan javnozdravstveni problem jer se penje na visoko četvrto mjesto u ukupnom trošku liječenja bolesti. Dugo poznati čimbenici rizika za njen razvoj uključuju loše reguliranu osnovnu bolest: hiperglikemiju i dislipidemiju te arterijsku hipertenziju. Danas sve više u središte zanimanja o patofiziološkim uzrocima nastanka bolesti dolaze poremećaji koncentracije faktora rasta i to osobito koštanog morfogenetskog proteina 7 (BMP7 - prema engl. *Bone Morphogenic Protein 7*) kao potencijalnog inhibitora procesa te faktora rasta fibroblasta 23 (FGF23 - prema engl. *Fibroblast Growth Factor 23*) i faktora rasta fibroblasta 21 (FGF21 - prema engl. *Fibroblast Growth Factor 21*) kao potencijalnih stimulatora. Naime, dokazano je da plazmatska koncentracija BMP7 opada paralelno s progresijom albuminurije i padom glomerularne filtracije, dok istodobno koncentracije FGF 21 i FGF 23 rastu. Pitanje uzročno posljedične povezanosti ovih faktora rasta i progresije DN tek treba razjasniti, ali ako oni uistinu imaju važnu ulogu u razvoju bolesti, to bi svakako značilo mogućnost novih dijagnostičkih i terapijskih pristupa u toj bolesti sa teškim posljedicama za pojedinca i za društvo u cjelini.

**Ključne riječi:** dijabetička nefropatija, BMP-7, FGF 21, FGF 23

**Adresa za dopisivanje:** Kristina Blaslov, dr. med.  
Klinička bolnica Merkur  
Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac  
Dugi dol 4a  
10000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: kblaslov@gmail.com

### UVOD

Dijabetička nefropatija (DN) je najčešći pojedinačni uzrok kroničnog bubrežnog zatajenja u razvijenim zemljama kao i u zemljama u razvoju (1, 2). Porast učestalosti DN posljedica je popratnog porasta prevalencije šećerne bolesti (ŠB). Posljednji podaci pokazuju da ukupan broj osoba oboljelih od šećerne bolesti u Hrvatskoj iznosi oko 316 000, a da je od toga oko 190 000 otkrivenih dok je oko 40 % još uvijek nedijagnosticiranih, jer se pretpostavlja da šećerna bolest postoji u pravilu oko 8 godina prije postavljanja dijagnoze (3). Ukupna prevalencija u dobnoj skupini 18-65 godina iznosi oko 6,1 %, dok je u starijih još i veća pa se sveukupno penje i na 9,2 %, a procjenjuje se da će do 2030. bilježiti porast te obuhvatiti 10,5 % odrasle populacije (4). Zabrinjavajuće činjenice donosi izvješće Nacionalnog registra za šećernu bolest (CroDiab) za 2010. godinu koje navodi da čak 39,61 % oboljelih ima loše reguliranu bolest (5) što posljedično dovodi do toga da čak

56 % osoba sa ŠB u Hrvatskoj razvija kronične komplikacije (6) na čije liječenje otpada 85,72 % od ukupnog troška liječenja same bolesti, a DN se pritom nalazi na visokom četvrtom mjestu (7).

DN se još naziva i Kimmelstiel-Wilsonov sindrom, nodularna dijabetička glomeruloskleroza ili interkapilarni glomerulonefritis, a obuhvaća pojavu patološkog izlučivanja albumina (albuminuriju), nepopravljivo sniženje glomerularne filtracije (engl. *Glomerular Filtration Rate* - GFR) te arterijsku hipertenziju (8), a razvija se u oko 30 % bolesnika sa ŠB (9). Iako su mehanizmi nastanka mnogostruki i složeni, njezin razvoj ima predvidiv tijek koji se može podijeliti u pet stadija. U prvom stadiju ili stadiju hipertrofijske hiperfiltracije GFR je normalna ili povišena, protok plazme kroz bubrege poveća se 10-15 %, a veličina bubrega i do 20 % . Krvni tlak i albuminurija još su uvijek u referentnim vrijednostima. Potom nastupa tihi stadij (stadij II), kada postoji oštećenje bubrega uz zadebljanje ba-

zalne membrane i proliferacije mezangija, ali u kojem nema kliničkih znakova bolesti; GFR je u granicama normale. Stadij III se naziva još i stadij mikroalbuminurije ili stadij početne nefropatije. Količina albumina u 24-satnom urinu kreće se od 30 do 300 mg/dU, što je ujedno i prvi klinički znak bolesti. Krvni tlak još uvijek može biti u granicama normale. Stadij IV označava ireverzibilno, kronično bubrežno zatajenje. Količina albumina u 24-satnom urinu prelazi 300 mg/dU, GFR je ispod 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, a krvni tlak je povišen, iako treba imati na umu da manji broj bolesnika sa ŠB ima sniženi GFR bez albuminurije (10). Stadij V označava terminalno bubrežno zatajenje koje zahtijeva neki oblik nadomještanja bubrežne funkcije (GFR je <15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (11).

## PATOFIZIOLOGIJA NASTANKA DN

U početnoj fazi nastanka DN središnja je patofiziološka promjena intraglomerularno povišenje tlaka i posljedična glomerularna hiperfiltracija zbog smanjenog otpora u aferentnim i eferentnim glomerularnim arteriolama, a čiji uzrok nastanka nije do kraja razjašnjen te se danas može sa sigurnošću tvrditi da je u njen nastanak u genetski prijemčivih bolesnika uključeno međudjelovanje nekoliko čimbenika (9). Oni se grubo mogu podijeliti u tri skupine: poremećaji intermedijarnog metabolizma, pomak citokinske ravnoteže u proupalnom smjeru te promjene u koncentraciji različitih hormona rasta (12).

### *Poremećaji intermedijarnog metabolizma*

Poremećaj intermedijarnog metabolizma u šećernoj bolesti može se svesti na hiperglikemiju i dislipidemiju. Perzistirajuća hiperglikemija je nedvojbeno čimbenik koji sam za sebe pogoduje razvoju DN uzrokujući stanjenje bazalne membrane te povećavajući ekspresiju vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF - prema engl. *Vascular Endothelial Growth Factor*) zbog čega se povećava vaskularna permeabilnost (9). S druge strane, zbog hiperglikemije se određena količina glukoze neenzimski spaja sa slobodnim aminokiselinama u tjelesnim tekućinama i tkivima te na taj način nastaju završni proizvodi glikozilacije (AGEs - *Advanced Glycosylation End Products*) (13). Oni se vežu za kolagenske molekule bazalne membrane povećavajući njenu propustljivost (14), a osim toga posreduju i aktivaciji enzima protein kinaze C koja sudjeluje u stvaranju slobodnih kisikovih radikala koji neovisno o AGEs i oštećenju bazalne membrane dovode do njene povećane propusnosti i samog oštećenja bubrežnog parenhima (13). Na taj način hiperglikemija omogućava lakši prolaz molekula veće molekularne mase, pri-

je svega albumina, vodeći u albuminuriju. Mehanizam kojim dislipidemija pogoduje nastanku glomerularne hiperfiltracije za sada nije u potpunosti razjašnjen, međutim dokazano je da različiti poremećaji lipidnog sastava utječu na razvoj DN u tipu 1 i u tipu 2 šećerne bolesti. Naime, povišene koncentracije serumskog kolesterola su rizični čimbenik za razvoj DN u tipu 2 šećerne bolesti (15,16), a povišene razine triglicerida, ukupnog i LDL kolesterola te sniženi ukupni HDL kolesterol pogoduju razvoju albuminurije u tipu 1 šećerne bolesti (17-19).

### *Citokini*

Navedeni poremećaji intermedijarnog metabolizma neizbježno dovode i do pomaka ravnoteže citokinskih molekula u proinflatornom smjeru što, razumije se, pogoduje bubrežnom oštećenju, vazodilataciji i povišenju GFR. Razine C reaktivnog proteina, interleukina 1, 6 i 18 su povišene u DN, a njihova koncentracija u serumu pozitivno korelira s vrijednosti proteinurije u bolesnika sa ŠB (9). Proupalni čimbenici uzrokuju i tubulo-intersticijske lezije koje potom nakupljaju makrofage a oni nadalje proizvode slobodne radikale uzrokujući daljnje tkivno oštećenje, progresiju albuminurije i zatvaranje začaranog kruga patogeneze DN (20).

### *Poremećaj koncentracije faktora rasta*

Dugo je poznato da je uravnotežen izražaj faktora rasta potreban u održavanju integriteta bubrežne funkcije te da njeno narušavanje može voditi u razvoj DN. Faktori rasta načelno se mogu podijeliti na profibrotičke i antifibrotičke. Pri tome u prvu skupinu spadaju transformirajući faktor rasta  $\beta$  (TGF  $\beta$  - prema engl. *Transforming Growth Factor*  $\beta$ ), faktor rasta sličan inzulinu (IGF 1 - prema engl. *Insulin Like Growth Factor*), vaskularni faktor rasta endotela (VEGF - prema engl. *Vascular Endothelial Growth Factor*) te porodica faktora rasta sličnih fibroblastu, a u drugu koštani morfogenetski protein 7 (BMP7 - prema engl. *Bone Morphogenetic Protein 7*) (21).

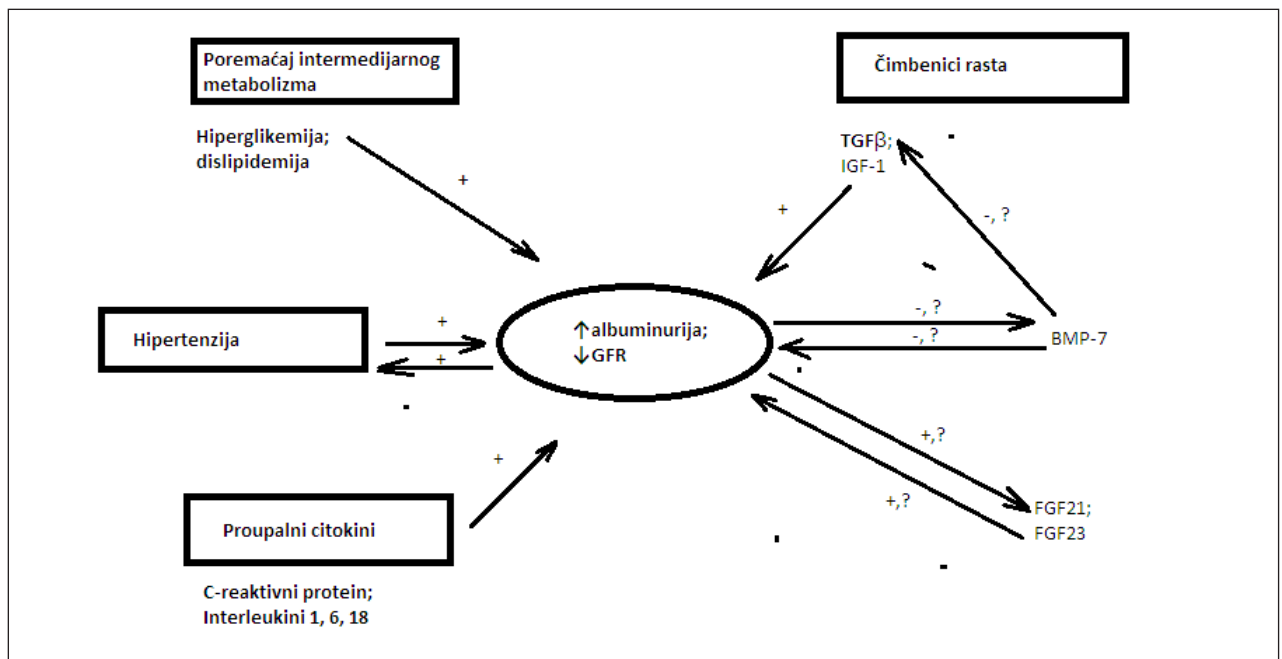
TGF  $\beta$  je faktor rasta s različitim biološkim funkcijama ponajprije usmjerenih na modulaciju rasta, koagulaciju i imunološki odgovor različitih staničnih tipova (22), a potvrđeno je i da ima važnu ulogu u nastanku i tijeku bolesti tumorskih i jetrenih bolesti (23). Visoke vrijednosti TGF  $\beta$  povezane su s bolestima bubrega koje uključuju fibrozu parenhima, uključujući IgA nefropatiju, fokalni i segmentalni glomerulonefritis, nefropatiju induciranu humanim virusom imunodeficijencije kao i u DN (23).

IGF-1 je isto tako uključen u razvoj nekoliko vrsta patoloških stanja u ljudi, no njegova patofiziološka uloga u razvoju DN nije do kraja razjašnjena, iako postoje studije koje ukazuju da bi se ona mogla odnositi na inhibiciju degradacije patoloških nakupina kolagena u izvanstaničnom matriksu bubrežnog parenhima (24). Rezultati studija na eksperimentalnim životinjama pokazuju da egzogena primjena IGF-1 dovodi do povećanja bubrega i povišenja GFR, promjena vidljivih i u početnim fazama DN (25).

BMP 7 poznat i kao osteogenetski protein (OP-1) primarnu ulogu ostvaruje kao regulator rasta i sazrijevanja koštanih i hrskavičnih stanica, ali je njegova aktivnost dokazana i u regulaciji rasta, diferencijacije, kemotaksije i apoptoze različitih drugih stanica uključujući epitelne, mezenhimne, krvne i živčane (26). Kako gotovo 75 % cirkulirajućeg BMP7 potječe upravo iz bubrežnih tubula i manjim dijelom glomerula, odatle odlazi dalje u krvotok, njegova uloga u bubrežnoj funkciji gotovo da i nije upitna (27). Iako pripada superporodici TGF  $\beta$ , koja inače pogoduje razvoju DN, pretpostavlja se da bi on mogao imati sasvim suprotan učinak i to možda upravo oponirajući njegovom profibrotičkom učinku zahvaljujući svojoj proteolitičkoj aktivnosti (28). S druge strane, u posljednje se vrijeme proučava utjecaj BMP7 na diferencijaciju i postojanost podocita, odnosno posredno održavanje integriteta glomerula. Dvije nezavisne studije pokazale su da BMP7 pospješuje preživljavanje podocita u kulturi stanica izloženoj visokoj koncentraciji glukoze, a isto-

dobno i pojačava ekspresiju sinaptopodina i podocina, molekula važnih za njihovo prijanjanje u glomerulu (29, 30). Dodatno, dokazano je da akutna bubrežna oštećenja u eksperimentalnih životinja dovode do sniženja koncentracije BMP7 u serumu, a da se ona poslije sanacije oštećenja vraća na normalu (31). Prvi koji su potvrdili da snižena koncentracija BMP7 ima patofiziološku ulogu u razvoju DN bili su Wang i sur. (32). Potaknuvši razvoj DN u streptozocinom induciranih dijabetičkih životinja potvrdili su da progresijom razvoja DN opada aktivnost BMP7 u bubregu kao i ekspresija njegovih receptora, što ide neizravno u prilog o njegovoj protektivnoj ulozi u razvoju DN. Hefini i sur. (33) prvi su potvrdili eksperimentalne rezultate na bolesnicima sa ŠB. Oni su uspoređivali serumske koncentracije BMP7 u normoalbuminuričnih, mikroalbuminuričnih i makroalbuminuričnih pacijenata s tipom 2 šećerne bolesti sa zdravim kontrolama. Dokazali su da koncentracija BMP7 opada paralelno sa stupnjem albuminurije te da je ona značajno niža u usporedbi sa zdravim kontrolama, osobito u skupini makroalbuminuričnih bolesnika. Do danas nisu učinjene dodatne studije koje bi detaljnije razjasnile ovo pitanje.

Danas se spominju još dva faktora rasta iz iste porodice kao potencijalni patogenetski čimbenici u razvoju DN, ali bez jasnog patofiziološkog mehanizma, a riječ je faktoru rasta fibroblasta 23 (FGF23 - prema engl. *Fibroblast Growth Factor 23*) i faktoru rasta fibroblasta 21 (FGF21 - prema engl. *Fibroblast Growth Factor 21*) (sl. 1).



Sl. 1. BMP7- koštani morfogenetski protein 7 (prema engl. *Bone Morphogenic Protein 7*); GFR- razina glomerularne filtracije (prema engl. *Glomerular Filtration Rate*); FGF 21- faktor rasta fibroblasta 21 (prema engl. *Fibroblast Growth Factor 21*); FGF 23 - faktor rasta fibroblasta 23 (prema engl. *Fibroblast Growth Factor 23*); IGF1- faktor rasta sličan inzulinu (prema engl. *Insulin Like Growth Factor*); TGF $\beta$ - transformirajući faktor rasta  $\beta$  (prema engl. *Transforming Growth Factor  $\beta$* ),

FGF 23 se sintetizira u koštanim stanicama, a primarnu ulogu ostvaruje inhibicijom reapsorpcije fosfora u proksimalnom bubrežnom tubulu te indukcijom fosfatirije, a potom i inhibicijom sekrecije paratireoidnog hormona i aktivacije vitamina D (34). Prema posljednjim epidemiološkim studijama prepoznat je kao biljeg kroničnog bubrežnog zatajenja jer njegova koncentracija u plazmi raste paralelno sa smanjenjem GFR (35). S obzirom da nije dokazan porast koncentracije razgradnih produkata FGF-23, isprva se pretpostavljalo da bi njegova povišena koncentracija u kroničnom bubrežnom zatajenju mogla biti odraz povišene proizvodnje od strane koštanog sustava, a kao kompenzatorni odgovor na porast koncentracije fosfora zbog dva razloga: gubitka nefrona te utjecaja hiperinzulinemije (bilo endogene koja prethodi nastanku tipa 2 ŠB ili egzogene kao posljedice liječenja koja se javlja i u tipu 1 i u tipu 2 ŠB) (36). Teorija je danas djelomično odbačena, jer se pokazalo da koncentracija FGF-23 raste neovisno o fosforu, kalcitriolu ili paratireoidnom hormonu (36). Međutim, potvrđeno je da hiperinzulinemija uz održavanje euglikemije ipak dovodi do tog neovisnog porasta cirkulirajućeg FGF 23 (37), tako da je otvoreno pitanje jesu li povišene plazmatske koncentracije FGF 23 u DN posljedica autonomnog, inzulinom ili nekim drugim mehanizmom stimuliranog lučenja i prethode patohistološkim i funkcijskim promjenama ili su samo odraz poremećaja metabolizma minerala.

S obzirom da se DN povezuje i s ostalim komplikacijama šećerne bolesti, osobito mikrovaskularnim, a isto tako i s povećanom učestalošću svih smrtnih slučajeva u bolesnika sa ŠB (38), danas se otvara i pitanje utjecaja FGF 23 na ostale komplikacije šećerne bolesti. ŠB je sama za sebe rizični čimbenik za razvoj srčanožilnih komplikacija, najčešćeg uzroka smrti u bolesnika sa ŠB, ali pretpostavlja se da postoji mogućnost kako su one dijelom potencirane i sa FGF 23. Mirza i sur. su izvijestili kako je plazmatska koncentracija FGF 23 povezana s oštećenjem endotelom posredovane i o endotelu neovisne vazoreaktivnosti (39), a potom su pokazali kako FGF 23 pozitivno korelira s veličinom i težinom aterosklerotskih promjena u organizmu (40). S obzirom da kronično bubrežno zatajenje potencira aterosklerotske promjene, a i da aterosklerotske promjene potenciraju bubrežno zatajenje, uloga FGF 23 kao posrednog čimbenika u tim procesima ostaje otvoreno pitanje u suvremenoj medicini.

FGF 21 je faktor rasta usko povezan s intermedijarnim metabolizmom te ga se dovodi u vezu s nastankom dislipidemije, inzulinske rezistencije (IR) i posljedičnog nastanka ŠB tipa 2 s kardiovaskularnim bolestima, ali i kroničnim bubrežnim zatajenjem (41). Plazmatska koncentracija FGF 21 neovisno o ostalim faktorima progresivno raste paralelno sa sniženjem GFR (42). Poznato je da je IR u pozitivnoj korelaciji s progresi-

jom albuminurije i padom GFR (43) te se u pogledu FGF 21 postavlja pitanje je li njegova primarna uloga u patogenezi nastanka DN posredovane metaboličkim posljedicama inzulinske rezistencije i poremećaja metabolizma ili povišene koncentracije FGF 21 koje se javljaju u kroničnom bubrežnom zatajenju dovode do smanjenja osjetljivosti na inzulin i posljedičnih poremećaja intermedijarnog metabolizma. Do danas dostupne studije daju odgovore koji više ukazuju u prilog drugoj teoriji; naime Han i sur. su pokazali kako FGF 21 pozitivno korelira s proupalnim čimbenicima (IL-6, fibrinogenom i C reaktivnim proteinom kao i s indeksom inzulinske rezistencije HOMA, a negativno s ostatnom bubrežnom funkcijom u 72 pacijenta na peritonejskoj dijalizi bez šećerne bolesti u anamnezi (42).

## ZAKLJUČAK

Patofiziologija nastanka DN doima se mnogo kompleksnijom nego što se to činilo unatrag nekoliko godina kada su se kao jedini čimbenici spominjali glikemija i arterijska hipertenzija te time postaje zanimljivo područje istraživanja širokom spektru znanstvenika što je sažeto shematski prikazano u sl. 1. Prepoznavanje uzročno-posljedične međuigre citokina i faktora rasta u tom procesu tek je započeto te je još mnogo pitanja koja će tek biti postavljena, a potom slijedi dugotrajni proces traženja odgovora. Sigurno je da to otvara i moguće nove dijagnostičke i terapijske pristupe u prepoznavanju i liječenju ove sve zastupljenije bolesti s teškim i skupim posljedicama, kako za bolesnika, tako i za javno zdravstveni sustav svake države.

## LITERATURA

1. U.S. Renal Data System, USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2012.
2. Reutens AT. Epidemiology of diabetic kidney disease. *Med Clin North Am* 2013; 97: 1-18.
3. Metelko Ž, Pavlič Renar I, Poljičanin T, Szivovitz L, Turek S. Prevalence of diabetes mellitus in Croatia. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2008; 81: 263-7.
4. IDF Atlas. 4th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2009 Dostupno na: <http://www.diabetesatlas.org>
5. Izvješće za 2010. Zagreb: Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CroDiab, 2011.
6. Poljičanin T, Šekerija M, Metelko Ž. Šećerna bolest-epidemiološko stanje i javnozdravstvene aktivnosti u Hrvatskoj. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo*, 2011; 7: br 28.
7. Trošak dijabetesa u Hrvatskoj. Zagreb: Hrvatsko društvo za farmakoekonomiku i ekonomiku zdravstva, Naručitelj studije: NovoNordisk Hrvatska doo.

8. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR; UKPDS GROUP. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* 2003; 63: 225-32.
9. Dronavalli S, Duka I, Bakris GL. The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 444-52.
10. Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC, Silveiro SP, Gross JL, Canani LH. Clinical and laboratory profile of patients with type 2 diabetes with low glomerular filtration rate and normoalbuminuria. *Diabetes Care* 2007; 30: 1998-2000.
11. Mogensen CE. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas. *Diabetologia* 1999; 42: 263-85.
12. Vujčić B, Turk T, Crnčević-Orlić Ž. Dijabetička nefropatija. *Medicina fluminensis* 2010; 46: 360-75.
13. Forbes JM, Cooper ME, Oldfield MD, Thomas MC. Role of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(8 Suppl 3): S254-8.
14. Cooper ME. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet* 1998;352: 213-19.
15. Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ* 1997; 314: 783-8.
16. Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, Levy Z, Rachmani R. Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. *Arch Intern Med* 1998; 158: 998-1004.
17. Smulders YM, Rakic M, Stehouwer CD, Weijers RN, Slaats EH, Silberbusch J. Determinants of progression of microalbuminuria in patients with NIDDM. A prospective study. *Diabetes Care* 1997; 20: 999-1005.
18. Stratton IM, Adler AI, Neil HA i sur. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000; 321: 405-12.
19. Bulum T, Kolarić B, Duvnjak L. Lower levels of total HDL and HDL3 cholesterol are associated with albuminuria in normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *J Endocrinol Invest.* 2013 Feb 12. [Epub ahead of print]
20. Brosius FC 3rd. New insights into the mechanisms of fibrosis and sclerosis in diabetic nephropathy. *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 9: 245-54.
21. Massagué J. The transforming growth factor-beta family. *Annu Rev Cell Biol* 1990; 6: 597-641.
22. Flanders K, Burmester J. Medical Applications of Transforming Growth Factor- $\beta$ . *Clin Med Res* 2003; 1: 13-20.
23. Blobel GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1350-8.
24. Lupia E, Elliot SJ, Lenz O. IGF-1 decreases collagen degradation in diabetic NOD mesangial cells: implications for diabetic nephropathy. *Diabetes* 1999; 48: 1638-44.
25. Hirschberg R, Kopple JD. The growth hormone insulin like growth factor 1 axis and renal glomerular hyperfiltration. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2: 1417-22.
26. Wetzel P, Haag J, Câmpean V i sur. Bone morphogenetic protein-7 expression and activity in the human adult normal kidney is predominantly localized to the distal nephron. *Kidney Int* 2006; 70: 717-23.
27. Ducy P, Karsenty G. The family of bone morphogenetic proteins. *Kidney Int* 2000; 57: 2207-14.
28. Zeisberg M. Bone morphogenetic protein-7 and the kidney: current concepts and open questions. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 568-73. Epub 2005 Dec 22.
29. De Petris L, Hruska KA, Chiechio S, Liapis H. Bone morphogenetic protein-7 delays podocyte injury due to high glucose. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3442-50.
30. Mitu GM, Wang SN, Hirschberg RR. BMP7 is a podocyte survival factor and rescues podocytes from diabetic injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293: F1641-F8.
31. Hall PM. Prevention of progression in diabetic nephropathy. *Postgraduate Med J* 2004; 80: 624-33.
32. Wang SN, Lapage J, Hirschberg R. Loss of tubular bone morphogenetic protein-7 in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2392-9.
33. Hefini S, Kamel A, El-Banaway H, Refai W, Khalil G. The role of BMP-7 and TGF- $\beta$ 1 in Diabetic Nephropathy. *JMRI* 2007; 28: 235-43.
34. Saito H, Kusano K, Kinosaki M i sur. Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na<sup>+</sup>-dependent phosphate co-transport activity and 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 production. *J Biol Chem* 2003; 278: 2206-11.
35. Imanishi Y, Inaba M, Nakatsuka K i sur. FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Kidney Int* 2004; 65: 1943-6.
36. Titan SM, Zatz R, Gracioli FG. FGF-23 as a predictor of renal outcome in diabetic nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 241-7.
37. Winther K, Nybo M, Vind B, Pedersen SM, Højlund K, Rasmussen LM. Acute hyperinsulinemia is followed by increased serum concentrations of fibroblast growth factor 23 in type 2 diabetes patients. *Scand J Clin Lab Invest* 2012; 72: 108-13.
38. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) (2004). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(suppl 1): S1-S290.
39. Mirza MA, Larsson A, Lind L, Larsson TE. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. *Atherosclerosis* 2009; 205: 385-90.
40. Mirza MA, Hansen T, Johansson L i sur. Relationship between circulating FGF23 and total body atherosclerosis in the community. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3125-31.
41. Lin Z, Wu Z, Yin X i sur. Serum levels of FGF-21 are increased in coronary heart disease patients and are independently associated with adverse lipid profile. *PLoS ONE* 2010 5:e15534.
42. Han SH, Choi SH, Cho BJ i sur. Serum fibroblast growth factor-21 concentration is associated with residual renal function and insulin resistance in end-stage renal disease patients receiving long-term peritoneal dialysis. *Metabolism: Clinical and Experimental* 2010; 59: 1656-62.
43. Bulum T, Duvnjak L, Prkacin I. Estimated glucose disposal rate in assessment of renal function in patients with type 1 diabetes. *Coll Antropol* 2012; 36: 459-65.

## S U M M A R Y

### **PATHOPHYSIOLOGICAL FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY – NEW INSIGHTS**

**K. BLASLOV, T. BULUM and L. DUVNJAK**

*Merkur University Hospital, Vuk Vrhovac Department of Diabetes, Endocrinology and Metabolic Diseases,  
Zagreb, Croatia*

Diabetic nephropathy (DN), also known as Kimmelstiel-Wilson syndrome, is a progressive kidney disease characterized by nephrotic syndrome and diffuse glomerulosclerosis. It affects about 30% of patients with diabetes mellitus and is a prime indication for dialysis in many Western countries as well as in Croatia. Moreover, it takes a high fourth place in total disease cost, thus it is a very important public health problem. Hyperglycemia, dyslipidemia and hypertension are well established risk factors for the disease development and progression. However, nowadays, the knowledge about the pathophysiology of the disease is expanded and recently focused on the role of growth factors. Well balanced local and plasma concentration of growth factors is important for achievement and maintenance of glomerular integrity and function, so any disturbances could be a contributing factor to the development of DN. There is a growing body of literature suggesting that bone morphogenic protein 7 (BMP7), fibroblast growth factor 23 (FGF23) and fibroblast growth factor 21 (FGF21) may play an important role in the DN development and progression. BMP7 possesses antifibrotic and proteolytic activity, so it could diminish the action of profibrotic factors and play an inhibitory role in the disease pathogenesis. It has been demonstrated that plasma concentration of BMP7 is decreasing in parallel to the drop in glomerular filtration rate (GFR) and albumin excretion increase. The plasma concentration of FGF21 and FGF23 has been shown to increase in parallel to DN progression. Moreover, they are linked with hyperinsulinemia and insulin resistance as well as with other diabetic complications such as cardiovascular events and endothelial dysfunction and retinopathy conditions closely related to DN. However, the background of the disturbances is not well established; it is not clarified whether GFR lowering causes increase of FGF21 and FGF23 or the increase in FGF21 and FGF23 concentration causes GFR lowering. The loop is yet to be clarified in order to develop a possible novel therapeutic approach in the treatment of this disease with serious consequences for the individual as well as for the entire population.

**Key words:** diabetic nephropathy, BMP7, FGF21, FGF23