

DIJABETIČKA NEFROPATIJA KAO UZROK KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI

IVAN KOS¹ i INGRID PRKAČIN^{1,2}

¹Klinička bolnica Merkur, Klinika za unutarnje bolesti i

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Dijabetička nefropatija vodeći je uzrok završne faze kronične bubrežne bolesti u većini razvijenih zemalja s učestalosti do 50 %. Visoka učestalost dijabetičke nefropatije posljedica je kontinuiranog povećanja prevalencije dijabetesa tipa 2 u općoj populaciji. Neregulirana glikemija, hipertenzija i genetska predispozicija glavni su čimbenici rizika za razvoj dijabetičke nefropatije. Ostali čimbenici su povišeni serumski lipidi, pušenje i povišen unos proteina. Za nastanak dijabetičke nefropatije nužne su hiperglikemija i hemodinamske promjene u glomerulima. Obilježja su progresivno povećanje albuminurije, hipertenzija i povišeni rizik smrtnosti od srčano-žilnih bolesti. Probir na albuminuriju u bolesnika s dijabetesom tipa 2 treba provesti prilikom postavljanja dijagnoze dijabetesa, jer je u većine bolesnika nepoznato vrijeme trajanja prije postavljanja dijagnoze, i ponavljati svaku godinu. U bolesnika s dijabetesom tipa 1 probir na albuminuriju potrebno je obavljati jednom godišnje, počevši 5 godina nakon dijagnoze, a u nekim slučajevima (nedostatna metabolička kontrola, adolescentska dob) preporuča se i češće. Postizanje metaboličke kontrole (ciljni HbA1c < 7 %), liječenje hipertenzije (sa ciljnim vrijednostima krvnog tlaka <140/85 mm Hg), primjena lijekova koji blokiraju renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, liječenje dislipidemije i anemije, prestanak pušenja najvažnije su mjere za prevenciju razvoja i usporavanje progresije dijabetičke nefropatije te smanjenje kardiovaskularne smrtnosti.

Ključne riječi: dijabetička nefropatija, kronična bubrežna bolest

Adresa za dopisivanje: Ivan Kos, dr. med.
Augusta Šenoje 1
49214 Veliko Trgovišće
Tel: 098/ 9715- 432
E-pošta: ivan.fgordon@gmail.com

UVOD

Dijabetička nefropatija (DN) je mikrovaskularna komplikacija dijabetesa. Vodeći je uzrok završne faze kronične bubrežne bolesti (ZKBB) u većini razvijenih zemalja (1). Posljedica je kontinuiranog povećanja prevalencije dijabetesa melitusa, posebno tipa 2 (DM2) u općoj populaciji, produženja životnog vijeka dijabetičara i uspješnog nadomještanja bubrežne funkcije (2). Dijabetička nefropatija karakterizirana je albuminurijom, često progresivnog tijeka, a za nastanak nužni su hiperglikemija i hemodinamične promjene u glomerulima. Poseban je problem što je u većine bolesnika s DM2 nepoznato vrijeme trajanja dijabetesa prije same dijagnoze, a svijesnost o bolesti je još uvijek nedostatna (3). Striktna kontrola glikemije uz mini-

malizaciju varijabilnosti, prestanak pušenja, liječenje dislipidemije i krvnog tlaka najvažnije su komponente u prevenciji i usporavanju komplikacija dijabetesa, posebice dijabetičke nefropatije i kronične bubrežne bolesti koja je najčešći uzrok potrebe nadomještanja bubrežne funkcije (dijaliza i transplantacija bubrega) (2). DN je prisutna u trećine bolesnika pri dijagnosticiranju DM2, uzrok je završne faze kronične bubrežne bolesti (ZKBB) u 50 % oboljelih (1). Progresivna proteinurija se razvija u 20-40 % bolesnika nakon 20-25 godina u oba tipa dijabetesa, a kronična bubrežna bolest (KBB) započinje sporo i neprimjetno te polagano progredira tijekom nekoliko godina u završnu fazu (ZKBB) zbog čega je pravodobna dijagnostika izvanredno važna (4).

EPIDEMIOLOGIJA

Dijabetička nefropatija vodeći je uzrok završne faze bubrežne bolesti (ZKBB) u SAD-u i zapadnoeuropskim zemljama s procijenjenom stopom incidencije 158/1000000 stanovnika (5). Prosječna dob oboljelih od dijabetesa u kojih se dijagnosticira kronična bubrežna bolest je oko 60 godina, u 95 % oboljelih radi se o tipu 2 dijabetesa, a do 40 % oboljelih razvije DN (4). Rizik za obolijevanje od kronične bubrežne bolesti viši je u pacijenata koji boluju od tipa 1, nego u onih koji boluju od tipa 2 dijabetesa, no budući da 95 % populacije dijabetičara boluje od tipa 2, broj komplikacija u obliku dijabetičke nefropatije i kronične bubrežne bolesti je daleko veći u tipu 2, što je povezano s povišenim rizikom razvoja kardiovaskularnih bolesti (6).

Međunarodne organizacije poput *International Diabetes Federation* procjenjuju u budućnosti epidemijske razmjere problema s porastom broja dijabetičara sa 366 milijuna u 2011. na 552 milijuna do 2030. godine (7).

PATOGENEZA I PRIRODNI TIJEK DIJABETIČKE NEFROPATIJE

Za nastanak DN nužni su hiperglikemija i hemodinamske promjene u glomerulima. Osim hiperglikemije koja je ključni čimbenik razvoja DN važno je trajanje dijabetesa, hipertenzija i genski čimbenici. Hiperglikemija je ključni čimbenik u razvoju dijabetičke nefropatije zbog njezinih učinaka na ekspanziju i oštećenje mezangija, posredovan povećanom koncentracijom glukoze u mezangijskim stanicama. U stanju kronične hiperglikemije višak glukoze veže se s tkivnim bjelančevinama ili esencijalnim aminokiselinama u cirkulaciji. Ovaj je neenzimatski proces u početku reverzibilan, no kasnije dolazi do ireverzibilnih promjena i stvaranja uznapredovalih krajnjih produkata glikozilacije (engl. *Advanced Glycation End-Product* - AGEs) koji se vežu s kolagenom i oštećuju krvne žile (8). Hiperglikemija potiče razvoj DN aktivacijom protein kinaze C (PKC). Aktiviranje tog enzima dovodi do povećanog lučenja vazodilativnih prostaglandina (PGE1 i PGI2) koji dovode do glomerularne hiperfiltracije i povećanja propustljivosti bazalne membrane glomerula za albumin. Hiperglikemija potiče povećanje ekspresije krvožilnog endotelijalnog faktora rasta u podocitima (engl. *Vascular Endothelial Growth Factor* - VEGF), a posljedica je oštećenje endotela krvnih žila i nagomilavanje matriksa u DN što vodi do glomeruloskleroze i tubulointersticijske fibroze. Hiperglikemija potiče razvoj oksidativnog stresa, čak i prije nego se dijagnosticira DM. U bolesnika s DM-om u početku je glomerularna

filtracija (GFR) povećana bez obzira radi li se o tipu 1 ili 2. Hiperfiltracija i hiperperfuzija posljedice su povišenog hidrostatskog tlaka u kapilarama glomerula do kojeg dolazi zbog vazodilatacije aferentne i vazokonstrikcije eferentne arteriole odnosno poremećaja u autoregulaciji protoka krvi kroz bubrežni glomerul. Zbog manjka nefrina, proteina koji kontrolira propustljivost membrane glomerula i proliferaciju podocita, povećava se njezina propustljivost. Proteinurija može potaknuti promjenu proksimalnih stanica tubula u fenotip upalnih stanica te potaknuti ekspresiju angiotenzinogena, endotelina i citokina, koji mogu u intersticiju aktivirati peritubularne fibroblaste i potaknuti nastanak fibroze intersticija. Zbog lokalne sinteze angiotenzinogena u proksimalnim stanicama tubula i pretvorbe u angiotenzin II dolazi do ekspresije receptora za angiotenzin II zbog čega u stanju hiperglikemije, usprkos niskoj koncentraciji renina u plazmi, blokada sustava renin-angiotenzin (RAS) uzrokuje značajni porast protoka plazme kroz bubrege. Povećana je reapsorpcija natrija u proksimalnim tubulima, dok je u distalnim tubulima koncentracija Na smanjena, te uz pomoć povratne veze dolazi do povećanja GF i hiperfiltracije. Navedeni mehanizmi dovode do retencije Na, zadržavanja tekućine, hipervolemije i porasta krvnog tlaka (8).

Arterijska hipertenzija je uz hiperglikemiju i albuminuriju glavni čimbenik progresije DN. Gotovo je uvijek prisutna u osoba u ZKBB. Prevalencija hipertenzije kreće se od 40 % do 90 % i razlikuje se ovisno o stupnju izlučivanja albumina. Kod pacijenata s DM1 u slučaju normoalbuminurije (A1) iznosi 42 %, kod albuminurije (A2) 52 %, u proteinuriji (A3) 79 % bolesnika ima hipertenziju. Ako se radi o DM2, situacija je još ozbiljnija te iznosi 71 % za normoalbuminurije, 90 % kod albuminurije (A2) i 93 % bolesnika s proteinurijom (A3). Bolesnici s albuminurijom (A2) imaju više vrijednosti krvnog tlaka od onih koji nemaju albuminuriju (9).

Dislipidemija je također važan čimbenik rizika za razvoj DN. U pacijenata s DM1 povećana koncentracija triglicerida u serumu te ukupnog i LDL-kolesterola povezana je s albuminurijom (A2 i A3) (10).

Anemija je čest nalaz u bolesnika s DN. U odnosu na ostale kronične bolesti bubrega, u dijabetičara se javlja ranije i težeg je stupnja. Povećani rizik od nastanka anemije posljedica je promjena u tubulima i međustaničnom tkivu bubrega. Te promjene ometaju nužni preduvjet za normalnu hematopoetsku funkciju - djelovanje između intersticijskih fibroblasta, kapilara i tubularnih stanica. Ključni su čimbenici u nastanku anemije funkcionalni manjak eritropoetina i nemogućnost snižene koncentracije hemoglobina da u dijabetičkom okruženju potakne dodatnu sintezu

toga hormona. Smanjena koncentracija hemoglobina u dijabetičara neovisni je čimbenik rizika u nastanku srčano-žilnih komplikacija, a postoje i podatci koji dokazuju kako nepovoljno utječe na dijabetičko stopalo, retinopatiju i neuropatiju, te da može ubrzati progresiju DN (11). U dijabetičara često postoji apsolutni ili funkcionalni manjak željeza, vitamina i drugih tvari koje su važne za normalnu hematopoetsku funkciju.

Negativni učinci pušenja cigareta u bolesnika sa šećernom bolešću (DM1 i DM2) očituju se češćom i ranijom albuminurijom, dvostruko bržim gubitkom glomerularne filtracije (GFR) u odnosu na dijabetičare koji nisu pušači.

DIJAGNOSTIKA I PROBRIR DIJABETIČKE NEFROPATIJE

Prvi korak dijagnostike dijabetičke nefropatije je određivanje koncentracije albumina u izoliranom uzorku urina (jutarnje mokraće ili kapi urina) i mjerenje glomerularne filtracije. Rezultati albuminurije u izoliranom uzorku mogu se izraziti kao koncentracija albumina (mg/L) ili kao omjer albumina i kreatinina (mg/g ili mg/mmol/L). Albuminurija se može količinski odrediti iskupljanjem 24-satnog urina. Svaki abnormalni nalaz albuminurije trebao bi biti potvrđen u dva od tri uzorka prikupljenih u razdoblju od tri do šest mjeseci prije nego se bolesnika svrsta u određenu kategoriju, s obzirom na dnevne varijabilnosti urinarne ekskrecije albumina. Probrir albuminurije ne bi trebalo raditi u uvjetima koji mogu povećati urinarne ekskrecije albumina (UAE) što može biti prisutno kod popuštanja srca, vrućice, neregulirane hipertenzije, infekcije, fizičkog napora, hematurije i infekcije mokraćnog sustava. U bolesnika s DM2 potrebno je rutinski obaviti analizu urina čim se DM2 dijagnosticira, a ako je nalaz bjelančevina u mokraći pozitivan, treba kvantitativno odrediti količinu proteina. Kod bolesnika s DM1 preporuča se raditi analizu urina pet godina nakon dijagnoze DM, ranije ako je dijabetes loše reguliran ili je pacijent adolescent. Temeljem rezultata moguće je predskazati tijek bubrežne bolesti: ako je albuminurija u rasponu normalnih vrijednosti, analizu urina za oba tipa dijabetesa treba ponavljati jednom godišnje i prognoza je dobra, no ako je izlučivanje albumina veće od 300 mg/dan, radi se o klinički evidentnoj DN te je moguće odrediti i druge proteine (12).

Iako je mjerenje albuminurije bitno za dijagnozu DN, dio bolesnika (20 %) ima normalne vrijednosti UAE, no smanjenu GFR (13), stoga je preporuka rutinsko određivanje stadija KBB u probiru DN (u tablici 1 prikazana je kategorizacija GFR-CKD-EPI). U klinič-

koj praksi koriste se dvije formule izračuna: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD EPI) koji izračunava $GFR (mL/min/1,73 m^2) = 141 \times \min(\text{serumski kreatinin}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(\text{serumski kreatinin}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{dob}(\text{god})} \times (1,018 \text{ za ženski spol}) \times (1,159 \text{ za Afroamerikance})$, gdje je κ 0,7 za ženski spol i 0,9 za muški spol, α iznosi -0,329 za ženski spol i -0,411 za muški spol, min označava minimalnu vrijednost serumskog kreatinina/ κ ili 1, maks označava maksimalnu vrijednost serumskog kreatinina/ κ ili 1 ili *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD): $GFR (mL/min/1,73 m^2) = 186 \times [\text{serumski kreatinin} (mg/dl)]^{-1,154} \times \text{dob}(\text{god})^{-0,203} \times (0,742 \text{ za ženski spol}) \times (1,21 \text{ za Afroamerikance})(14)$.

Tablica 1.

Kategorizacija stadija u kroničnoj bubrežnoj bolesti

Stadij	Opis	GF mL/min/1,73m ²
G1	Oštećenje bubrega s normalnom GF	90
G2	Oštećenje bubrega s blagim smanjenjem GF	60-89
G3a	Oštećenje bubrega s blago do umjereno smanjenim GF	45-59
G3b	Umjereno do teško smanjena GF	30-45
G4	Teško smanjena GF	15-29
G5	Zatajenje bubrega	<15

Prilagođeno prema KDOQI *clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney International Supplements 2013. Vol 3, 5-14.(ref. 14)*

Koncentracija kreatinina u serumu nije dostatna za probrir bubrežne funkcije u DN.

Mjerenjem krvnog tlaka potvrđuje se dijagnoza DN i njenih komplikacija. Prilikom mjerenja treba paziti na širinu manšete za mjerenje tlaka: treba je prilagoditi mršavim i debelim bolesnicima; u bolesnika s autonomnom neuropatijom česta je ortostatska hipotenzija (smanjenje sistoličkog tlaka za više od 20 mm Hg u uspravnom položaju); bolesnici s kalcificiranim radijalnim i brahijalnim arterijama mogu imati lažnu hipertenziju (u to treba posumnjati kada postoji bitno neslaganje između vrlo visokih vrijednosti krvnog tlaka izmjerenog na podlakticama i odsustva hipertrofije lijeve klijetke odnosno oštećenja ciljnih organa); u ranim stupnjevima bolesti poremećen je dnevni ritam tlaka pa je česta prekončna hipertenzija koja je neovisni rizik KBB i smrti. Izuzetno je bitno postići regulaciju krvnog tlaka unutar preporučenih smjernica zbog jasne veze između DN i hipertenzije, čestih popratnih srčano-žilnih komplikacija i prosudbe učinka antihipertenzivnih lijekova (9). U dijagnostici DN potrebno je isključiti primarne bolesti glomerula koje mogu ubrzati razvoj ZKBB.

KLASIFIKACIJA KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI I TIJEK DIJABETIČKE NEFROPATIJE

„Inicijativa kvalitete ishoda bubrežne bolesti” (engl. *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative - KDOQI*) publicirala je klasifikaciju kronične bubrežne bolesti utemeljenu na uzrocima kronične bubrežne bolesti, kategorijama glomerularne filtracije i albuminurije (14). Uzroci KBB temeljeni su na prisutnosti ili odsutnosti sistemske bolesti (hipertenzija, šećerna bolest) i patoanatomskih oštećenja bubrega. Kategorija glomerularne filtracije (GFR) obuhvaća 5 stadija (G1-G5), a G3 stadij dijeli na a) i b) (tablica 1). Kategorija albuminurije obuhvaća 3 stadija (prikazana u tablici 2): A1 (normoalbuminurija), A2 (albuminurija), i A3 (proteinurija). Albuminurija je važan čimbenik rizika progresije bubrežne bolesti. Smanjena glomerularna filtracija i/ili povećana A (urinarna ekskrecija albumina (UAE)) važni su čimbenici rizika razvoja KBB. KBB u skupini dijabetičara nije homogena skupina nego heterogena s obzirom da 20 % pacijenata s DM2 razvija KBB stadija 3 bez A (15).

Tablica 2.

Kategorije albuminurije u kroničnoj bubrežnoj bolesti

Kategorija	Ekskrecija albumina mg/24h	Albumin/kreatinin mg/mol	Albumin/kreatinin mg/g	Opis
A1	30	3	30	Uredna ili blago povećana
A2	30-300	3-30	30-300	Umjereno povećana
A3	>300	>30	>300	Jako povećana

Prilagođeno prema KDOQI *clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney International Supplements 2013. Vol 3, 5-14. (ref. 14)*

Dijabetičku nefropatiju moguće je i patohistološki klasificirati (bioptički material tkiva bubrega) u 4 razreda: razred I je karakteriziran zadebljanjem glomerularne bazalne membrane, razred II karakteriziran je proširenjem mezangija, razred III nodularnom glomerulosklerozom (Kimmelstiel-Wilson), dok je razred IV karakteriziran globalnom dijabetičkom sklerozom u >50 % glomerula i prisutnom KBB (16).

Dijabetička nefropatija može se klasificirati i klinički u nekoliko stupnjeva: vrijedi poglavito za bolesnike s DM1 i u manjoj mjeri za one koji imaju DM2, jer je u većine bolesnika s DM2 nepoznato vrijeme trajanja dijabetesa prije same dijagnoze. Najranije promjene (I. stadij DN) povezane su s povišenom glomerularnom filtracijom koja se kreće između 13 % i 67 % DM1. Nadovezuje se razdoblje kliničke latencije (II. stadij DN) koje može trajati do 20 godina. Slijedi razdoblje u kojem albuminurija (III. stadij DN) napreduje do jasne nefropatije s proteinurijom (IV. stadij DN), brzog smanjivanja glomerulske filtracije (GFR) u razdoblju od nekoliko godina i ZKBB (V. stadij) (17).

Bubrežna funkcija najčešće se počinje smanjivati kada bolesnici razviju proteinuriju. Brzina smanjenja je individualna, a kreće se od 2 do 20 mL/min / godišnje. U 50 % bolesnika s DM1 i završnim stadijem DN KBB nastane nakon 10 godina, a u 75 % bolesnika nakon 20 godina. U mnogih bolesnika s tipom DM2 dijagnosticira se albuminurija (A2) i nefropatija istodobno s postavljanjem dijagnoze dijabetesa, što je uglavnom posljedica kasnog prepoznavanja od ranije prisutne bolesti. Bez specifičnog liječenja u 20-40 % bolesnika s DM2 i albuminurijom (A2) razvit će se DN koja će tijekom sljedećih 20 godina u približno 20 % bolesnika napredovati do završnog stadija KBB. Brzina progresije bolesti je individualna i ne razlikuje se mnogo od one u bolesnika s tipovima DM1 i DM2. Zbog pridruženih makrovaskularnih komplikacija DM2, prije svega koronarne bolesti koja je prisutna u ranim stadijima DN u starijih bolesnika s DM2, većina bolesnika umire prije razvoja ZKBB (1).

LIJEČENJE DIJABETIČKE NEFROPATIJE I KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI

Liječenje je usmjereno na preveniranje ili usporavanje progresije DN u ZKBB, zaštitu srčano-žilnog sustava i podizanje kvalitete života bolesnika. Preporuča se kontrolirati glikemiju (spriječiti varijacije glikemije) i krvni tlak, ograničiti unos soli i bjelancevina, liječiti anemiju i dislipidemiju te prestati pušiti. Učinkovitost liječenja i kontrole glikemije ovisi o stupnju bolesti u kojem je započeto liječenje a preporuča se razina HbA1c <7 % u bolesnika s DM1 i DM2.

Kada razmišljamo o izboru terapije za liječenje DN i KBB derivati sulfonilureje, osim glimepirida, i inzulin izlučuju se putem bubrežne ekskrecije pa se trebaju ordinirati s oprezom u bolesnika s umjerenim (stadij 3) do teškim stadijem KBB. Metformin se ne bi trebao primjenjivati kada je razina GFR (CKD-EPI) < 45 mL/min/1,73 (G3b-G5) zbog povećanog rizika laktične acidoze. Glibenklamid nije preporučljivo davati u bolesnika s KBB od stadija G3 nadalje jer se koncentracija njegovih aktivnih metabolita povećava i može izazvati hipoglikemiju. Glipizid se može ordinirati u bolesnika s KBB stadija G4 i G5. Repaglinid i nateglinid imaju kratkotrajno djelovanje, izlučuju se neovisno o bubrežnoj funkciji te se mogu sigurno primijeniti u bolesnika s KBB i DN. Preporučuje se i kombinacija meglitinida s inhibitorima alfa-glukozidaze koji su primjereni samo za liječenje 1-3 stadija KBB (18).

Inkretini su nova skupina antihyperglikemičkih lijekova. Najpoznatiji predstavnici su agonisti GLP-1 (*Glucaagon-like peptid-1*) i inhibitori DPP-4 (*Dipeptidyl peptidase-4*). Obje skupine lijekova učinkovito snižavaju

razinu HbA1c u krvi s vrlo malom incidencijom hipoglikemija. Agonisti GLP-1 potiču mršavljenje (1-4 kg/god), a inhibitori DPP-4 ne utječu na gubitak težine (19,20).

Liječenje hipertenzije važno je za prevenciju progresije DN, ali i drugih komplikacija povezanih s DM. Oko 40 % bolesnika s DM1 i 70 % s DM2 ima krvni tlak viši od ciljnog koji prema najnovijim smjernicama iz 2013. godine za populaciju DM1 i DM2 iznosi <140/85 mm Hg (21). Visoko normalni sistolički krvni tlak (130-139 mm Hg) se ne savjetuje više smanjivati ni u pacijenata s dijabetesom niti kod bolesnika s KBB. U osoba starijih od 80 godina ciljna bi vrijednost sistoličkog krvnog tlaka trebala biti 140-150 mm Hg (21). Ne preporuča se liječenje kombiniranom terapijom blokatora renin angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS), jer je povišen rizik nastanka teških nuspojava u pacijenata s DN u odnosu na monoterapiju. Kliničko istraživanje s ciljem procjene sigurnosti i učinkovitosti kombinirane terapije ACE-inhibitorom i antagonistom AT1-receptora u odnosu na monoterapiju antagonistom AT1-receptora na progresiju dijabetičke nefropatije s proteinurijom prekinuto je iz sigurnosnih razloga nakon 4 godine trajanja: U istraživanju je sudjelovalo 1448 pacijenata s DM2 i razvijenom DN s proteinurijom (A3). Svi pacijenti uzimali su 100 mg losartana na dan, jedna polovica uzimala je 10-40 mg lizinopрила, a druga placebo. Pacijenti na kombiniranoj terapiji imali su 70 % veći rizik za razvoj akutnog bubrežnog zatajenja (ABZ) i dvostruko veći rizik nastanka hiperkalijemije (22).

Anemija se smatra rizičnim čimbenikom progresije KBB i nastanka retinopatije, a može se javiti u pacijenata s DN i prije početka uznapredovalih stadija KBB i povezana je s nedostatkom eritropoetina. Liječenje anemije treba biti individualizirano prema smjernicama (23).

EVALUACIJA PACIJENTA S DIJABETIČKOM NEFROPATIJOM

Nakon što je dijagnoza albuminurije (A2 i A3) potvrđena, pacijentima s DN potrebno je učiniti dodatnu evaluaciju nazočnosti drugih komorbiditeta.

Od komorbiditeta važno je evaluirati dijabetičku retinopatiju, autonomnu i perifernu neuropatiju, jer su povezane s većom stopom mortaliteta i morbiditeta. Zbog povećanog kardiovaskularnog incidenta, pacijente s DN treba obraditi na prisutnost koronarne arterijske bolesti, neovisno o postojanju srčanih tegoba. Treba uzeti u obzir i druge aterosklerotske komplikacije poput bolesti karotida, periferne arterijske bolesti i stenozе bubrežnih arterija.

Diferencijalno-dijagnostički potrebno je isključiti poremećaje urinarnog trakta kao što su opstrukcija i nefrolitijaza, nasljedne genske bolesti poput policistične bubrežne bolesti (pomoću slikovnih pretraga bubrega). Potrebno je isključiti druge uzroke glomerulonefritisa biopsijom bubrega (primarne ili sekundarne: kožni osip ili arthritisa mogu pobuditi sumnju na sistemski lupus eritematosus (SLE), bubrežne bolesti povezane s virusom imunodeficiencije i hepatitisom B i C).

KOMPLIKACIJE DIJABETIČKE NEFROPATIJE

Od komplikacija DN najčešće su: hipoglikemija zbog smanjenog bubrežnog klirensa inzulina, progresija u završnu fazu bubrežne bolesti (ZKBB), hiperkalijemija, neregulirana hipertenzija, komplikacije povezane s nadomjestnim bubrežnim liječenjem, povećana stopa infekcija, osteoporozа zbog deficita aktivnog oblika vitamina D (kolekalciferola), anemija zbog smanjenog stvaranja eritropoetina te edemi kao posljedica smanjenog onkotskog tlaka uzrokovanog hipoalbuminemijom.

PROGNOZA

U većini je slučajeva prognoza dijabetičke nefropatije loša. Nekontrolirana glikemija, loša regulacija hipertenzije i proteinurija mogu ubrzati oštećenje bubrežne funkcije i pogoršati prognozu DN. Pažljiva kontrola glikemije, održavanje krvnog tlaka ispod 140/85 mm Hg i proteinurija niža od 1g/dan poboljšava prognozu i preživljenje bolesnika s DN i KBB. Preživljenje bolesnika s DN i ZKBB lošije je od ostalih, a tijekom 5 godina 2/3 tih bolesnika umire.

ZAKLJUČAK

Dijabetička nefropatija je kronična komplikacija dijabetesa koja je prisutna u trećine bolesnika prilikom dijagnosticiranja DM2 i vodeći je uzrok KBB u većini razvijenih zemljava, a sve više i u zemljama u razvoju.

Najznačajniji čimbenici rizika nastanka DN su sistem-ska i glomerularna hipertenzija, hiperglikemija, pušenje, dislipidemija i genetska predispozicija.

Ranim otkrivanjem DN, usredotočenošću na sprječavanje i liječenje glavnih čimbenika rizika moguće je odgoditi i usporiti napredovanje KBB i smanjiti morbiditet i mortalitet od kardiovaskularnih bolesti.

LITERATURA

1. Reutens AT, Atkins RC. Epidemiology of diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol* 2011; 170: 1-7.
2. Stolar M. Glycemic control and complications in type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2010; 123: S3-S11.
3. Ritz E. Limitations and future treatment options in type 2 diabetes with renal impairment. *Diabetes Care* 2011; 34: S330-4.
4. Whaley-Cannelli A, Nistala R, Chaudhary K. The importance of early identification of chronic kidney disease. *Missouri Med* 2011; 108: 25-8.
5. Experts From the United States Renal Data System-2009 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End Stage Renal Disease in the United States. Incidence and Prevalence. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 231-40.
6. Hahr AJ, Molitch ME. Diabetes, cardiovascular risk and nephropathy. *Cardiol Clin* 2010; 28: 467-75.
7. National Diabetes Information Clearinghouse (NDIC). <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/control/> Accessed March 6, 2012.
8. Ritz E, Zeng XX, Rychlik I. Clinical manifestation and natural history of diabetic, nephropathy. *Contrib Nephrol* 2011; 170: 19-27.
9. Prkačin I, Bulum T. Glomerularna hiperfiltracija i dijabetička nefropatija. *Acta Med* 2012; 2: 37-41.
10. Bulum T, Duvnjak L, Prkačin I. Sniženi HDL2 kolesterol je povezan s mikroalbuminurijom u bolesnika sa šećerom bolešću tipa 1. *Acta Med Croatica* 2011; 65: 243-50.
11. Thomas MC. Anemia in diabetes: marker or mediator of microvascular disease? *Nature Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 20-30.
12. De Jong PE, Curhan GC. Screening, monitoring and treatment of albuminuria: Public health perspectives. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2120-6.
13. Macisaac RJ, Jerums G. Diabetic kidney disease with and without albuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20: 246-57.
14. KDOQI clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kid Int Supp* 2013; 3: 5-14.
15. Penno G, Solini A, Bonara E, i sur. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens*. 2011; 29: 1802-09.
16. Tervaert TWC, Mooyaart AL, Amann K i sur. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *Am Soc Nephrol* 2010; 21: 556-63.
17. Wilde C. Diabetic nephropathy-who cares? *EDTNA ERCA J* 2004; 30: 163-5.
18. Abe M, Okada K, Soma M. Antidiabetic agents in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease on dialysis: metabolism and clinical practice. *Curr Drug Metab* 2011; 12: 57-69.
19. Bakris GL. Recognition, pathogenesis, and treatment of different stages of nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc*. 2011; 86: 444-56.
20. Reid T. Choosing GLP-1 receptor agonists or DPP-4 inhibitors: weighing the clinical trial evidence. *Clin Diabet* 2012; 30: 3-12.
21. Mancia G, Fargard R, Narkiewicz K i sur. ESH/ESC Guidelines for the management of of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281-1357.
22. Fried L, Emanuele N, Zhang J i sur. Combined Angiotensin Inhibition for the Treatment of Diabetic Nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 369: 1892-1903.
23. Locatelli F, Barany P, Covic A i sur. On behalf of the ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 1346-59.

SUMMARY

DIABETIC NEPHROPATHY AS A CAUSE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

I. KOS¹ and I. PRKAČIN^{1,2}

¹*Merkur University Hospital, Clinical Department of Internal Medicine and*

²*Zagreb University School of Medicine, Zagreb, Croatia*

Diabetic nephropathy is the leading cause of end-stage chronic kidney disease in most developed countries. Hyperglycemia, hypertension and genetic predisposition are the main risk factors for the development of diabetic nephropathy. Elevated serum lipids, smoking habits, and the amount and origin of dietary protein also seem to play a role as risk factors. Clinical picture includes a progressive increase in albuminuria, decline in glomerular filtration, hypertension, and a high risk of cardiovascular morbidity and mortality. Screening for albuminuria should be performed yearly, starting 5 years after diagnosis in type 1 diabetes or earlier in the presence of adolescence or poor metabolic control. In patients with type 2 diabetes, screening should be performed at diagnosis and yearly thereafter. Patients with albuminuria should undergo evaluation regarding the presence of associated comorbidities, especially retinopathy and macrovascular disease. Achieving the best metabolic control (HbA1c <7%), treating hypertension (target blood pressure <140/85 mm Hg), using drugs with blockade effect on the renin-angiotensin-aldosterone system, treating dyslipidemia and anemia are effective strategies for preventing the development of albuminuria, delaying the progression to more advanced stages of nephropathy and reducing cardiovascular mortality in patients with type 1 and type 2 diabetes.

Key words: diabetic nephropathy, chronic kidney disease