

# Patofiziologija i patološka klasifikacija dijabetičke nefropatije

Dajana Katičić, Josipa Josipović, Draško Pavlović

Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinika za unutarnje bolesti KBC-a Sestre milosrdnice, Zagreb

**SAŽETAK** Dijabetička nefropatija je najčešći uzrok terminalnog stadija kroničnoga bubrežnog zatajenja. Ne razviju svi bolesnici sa šećernom bolešću dijabetičku nefropatiju, što pokazuje da osim okolišnih čimbenika i genski čimbenici imaju važnu ulogu. Patofiziološki mehanizam još nije u potpunosti istražen, a dosadašnje studije pokazuju da glikacija cirkulirajućih i intrarenalnih proteina, arterijska hipertenzija i intrarenalni poremećaji u hemodinamici putem raznih čimbenika rasta, citokina i kompleksnih signalnih puteva dovode do razvoja dijabetičke nefropatije. Potrebna su daljnja istraživanja da bi se pronašao mehanizam koji bi omogućio terapijsko djelovanje i u prevenciji i u progresiji dijabetičke nefropatije.

**KLJUČNE RIJEČI** dijabetičke nefropatije; šećerna bolest; terminalni stadij kronične bubrežne insuficijencije

**D**ijabetička nefropatija, progresivna bubrežna bolest uzrokovana dugogodišnjom šećernom bolešću, vodeći je uzrok terminalnog stadija bubrežne insuficijencije. Kako raste broj bolesnika sa šećernom bolešću tako se povećava i udio bolesnika s terminalnom bubrežnom insuficijencijom, s etiološki šećernom bolešću u podlozi. Ipak, ne razviju svi bolesnici sa šećernom bolešću dijabetičku nefropatiju. To pokazuje da i okolišni i genski čimbenici imaju važnu ulogu u razvoju dijabetičke nefropatije kao jedne kompleksne bolesti.

## PATOGENEZA

Dijabetička je nefropatija sekundarna posljedica metaboličkih poremećaja u šećernoj bolesti. Izlaganje povišenim vrijednostima glukoze nužan je čimbenik za razvoj dijabetičke nefropatije. Istraživanja su, također, pokazala da dobra regulacija glikemije u šećernoj bolesti tipa 1 i tipa 2 može smanjiti rizik za razvoj dijabetičke nefropatije. Razvoj najranijih bubrežnih lezija može se usporiti ili čak spriječiti strogom regulacijom vrijednosti glukoze, kao što je pokazalo jedno istraživanje na bolesnicima s tipom 1 šećerne bolesti s transplantiranim bubregom.<sup>1</sup> Također se pokazalo da je u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1, nakon transplantacije gušterače zabilježena regresija postojećih bubrežnih lezija. Navedene činjenice pokazuju da je hiperglikemija nužna ne samo za razvoj lezija dijabetičke nefropatije, već i za održavanje tih promjena. Uklanjanje hiperglikemije omogućuje aktiviranje mehanizama reparacije i time cijeljenje nastalog oštećenja.

Genska predispozicija za razvoj dijabetičke nefropatije ili za zaštitu od razvoja iste, vjerojatno je najvažniji čimbenik rizika i u šećernoj bolesti tipa 1 i tipa 2.<sup>2</sup>

Različita prevalencija mikroalbuminurije, proteinurije i terminalne bubrežne insuficijencije u bolesnika različite populacije potvrđuje tu tezu.<sup>3</sup> Samo polovina bolesnika s dugogodišnjom nereguliranom hiperglikemijom razvit će dijabetičku nefropatiju, a dio bolesnika, unatoč dobroj regulaciji hiperglikemije, razvije dijabetičku nefropatiju. Predispozicija za arterijsku hipertenziju i kardiovaskularne bolesti, također se povezuje s većim rizikom za razvoj dijabetičke nefropatije. Bolesnici sa šećernom bolešću i pozitivnom obiteljskom anamnezom za arterijsku hipertenziju i kardiovaskularne bolesti imali su povećan rizik za razvoj dijabetičke nefropatije.<sup>4</sup>

## PATOFIZIOLOGIJA

Bubrežna oštećenja u dijabetičkoj nefropatiji karakterizira nakupljanje izvanstaničnoga matriksa u području glomerularne bazalne membrane i tubularne bazalne membrane i glavni je uzrok ekspanzije mezangija te pridonosi kasnijem povećanju intersticija.<sup>5</sup> Nakupljanje izvanstaničnoga matriksa (ECM) sekundarna je posljedica neravnoteže između sinteze i razgradnje izvanstaničnoga matriksa.<sup>6</sup> Postoje mnoge teorije koje pokušavaju objasniti povezanost visoke koncentracije glukoze i nakupljanja izvanstaničnoga matriksa.

Povećana razina čimbenika rasta, osobito TGF- $\beta$ , može biti povezana s povećanom proizvodnjom molekula izvanstaničnoga matriksa (ECM). TGF- $\beta$  može smanjiti proizvodnju enzima koji razgrađuju molekule ECM-a te povećati proizvodnju inhibitora tih istih enzima. Angiotenzin II, također može potaknuti proizvodnju ECM-aktivnosti TGF- $\beta$ .

Visoka razina glukoze može izravno aktivirati protein-kinazu C (PKC) te na taj način potiče proizvodnju

ECM-a adenozin-monofosfatom (cAMP).<sup>7</sup> Poveznica aktivacije PKC-a i stimulacije aktivnosti TGF-β može postojati, ali aktivnost TGF-β nije izravno povezana s PKC-signalizacijom. Postoje prijedlozi da nakupljanje proizvoda glikacije pridonosi razvoju dijabetičkih komplikacija tako da smanjuje podložnost ECM-a razgradnji.<sup>8</sup> Činjenicom da je glikacija neenzimatski proces koji je ovisan o trajanju i stupnju glikemije, postavlja se pitanje zašto samo polovina bolesnika s lošom regulacijom hiperglikemije razvije kliničke manifestacije dijabetičke nefropatije. Genska varijabilnost u staničnom odgovoru na proizvode glikacije mogla bi objasniti tu razliku.

Oksidativni je stres povećan u šećernoj bolesti i povezuje se s razvojem dijabetičke nefropatije. Istraživanja su pokazala da se povećan oksidativni stres u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 povezuje sa slabijim odgovorom antioksidativnih enzima na povišenu koncentraciju glukoze.

Infiltracija glomerula mononuklearima, također se povezuje s dijabetičkom nefropatijom. Protein kemoatraktan monocitima tipa 1 privlači monocite i limfocite u glomerule.

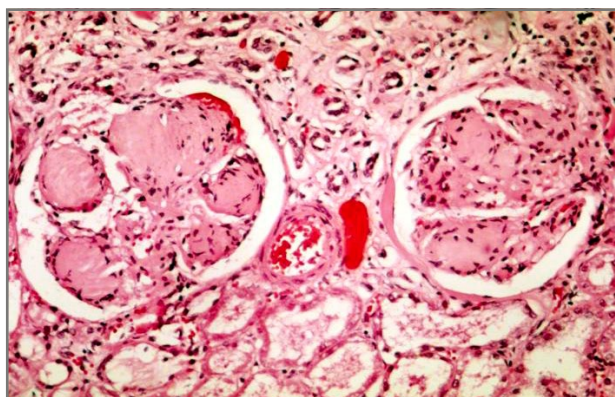
Inzulinska rezistencija koja se povezuje s pretilošću, povišenim krvnim tlakom, poremećajem metabolizma lipida jedan je od potencijalnih čimbenika rizika za razvoj dijabetičke nefropatije.

Postoje mnoge teorije koje pokušavaju objasniti mehanizam nastanka dijabetičke nefropatije, a budući da se radi o multifaktorskoj bolesti, bit će potrebna daljnja istraživanja.

**PATOLOŠKA KLASIFIKACIJA DIJABETIČKE NEFROPATIJE**

Patološka klasifikacija postoji već dulje vrijeme za mnoge bubrežne bolesti, kao što su lupusni nefritis, fokalna segmentalna glomeruloskleroza i IgA-nefropatija, za razliku od dijabetičke nefropatije za koju je patološka klasifikacija ujednačena tek unatrag nekoliko godina. Postoje četiri stupnja lezija glomerula u dijabetičkoj nefropatiji (tablica 1).<sup>9</sup>

**Stupanj I: Zadebljanje bazalne membrane.** Ako je bioptički materijal bez promjena ili upućuje samo na blage, nespecifične promjene u svjetlosnom mikroskopu,



**SLIKA 1.** Dijabetička nefropatija, nodularna glomeruloskleroza (Kimmelstiel-Wilsonove lezije)

koje ne spadaju u stupanj II-IV, klasificira se u prvi stupanj, u kojemu je izravnim mjerenjem elektronskim mikroskopom, debljina glomerularne bazalne membrane veća od 430 nm u muškaraca starijih od 9 godina te veća od 395 nm u žena.<sup>10</sup>

**TABLICA 1.** Glomerularna klasifikacija dijabetičke nefropatije

Stadij	Opis	Kriteriji uključivanja
I	blage ili nespecifične promjene u SM-u i EM-u dokazano zadebljanje GBM-a	• bioptički uzorak ne ispunjava ni jedan kriterij za stadije II-IV, GBM >395 nm u žena i >430 nm u muškaraca ≥9 godina
IIa	blago povećanje mezangija	• bioptički uzorak ne ispunjava kriterije za stadije III-IV • blago povećanje mezangija u >25% promatranog mezangija
IIb	jako povećanje mezangija	• bioptički uzorak ne ispunjava kriterije za stadije III-IV • jako povećanje mezangija u >25% promatranog mezangija
III	nodularna skleroza (Kimmelstiel-Wilsonova lezija)	• bioptički uzorak ne ispunjava kriterije za stadij IV • najmanje jedna Kimmelstiel-Wilsonova lezija
IV	uznapredovala dijabetička glomeruloskleroza	• globalna glomerularna skleroza u >50% glomerula • lezije stadija I-IV

SM – svjetlosni mikroskop; EM – elektronski mikroskop; GBM – glomerularna bazalna membrana

**TABLICA 2.** Intersticijske i vaskularne lezije u dijabetičkoj nefropatiji

Lezije	Uvjeti	Bodovanje
<b>Intersticijske lezije</b>		
IFTA	• bez IFTA-e	0
	• <25%	1
	• 25% do 50%	2
	• >50%	3
upalne promjene intersticija	• odsutne	0
	• prisutne samo u područjima s IFTA-om	1
	• prisutne u područjima bez IFTA-e	2
<b>Vaskularne lezije</b>		
arteriolarna hijalinoza	• odsutna	0
	• najmanje jedno područje arteriolarne hijalinoze	1
	• više od jednoga područja arteriolarne hijalinoze	2
prisutnost arterioskleroze velikih krvnih žila	• –	da/ne
	• bez zadebljanja intime	0
	• zadebljanje intime manje od debljine medije	1
• zadebljanje intime veće od zadebljanja medije	2	

IFTA – intersticijska fibroza i tubularna atrofija

**Stupanj II: Mezangijalna proširenost, blaga (IIa) ili teška (IIb).** Stupanj II obuhvaća bolesnike s blagom ili teškom ekspanzijom mezangija, ali ne spadaju u kriterije stupnja III ili IV (tablica 1 i slika 1) i odgovara pojmu difuzna dijabetička glomeruloskleroza. Proširenje mezangija definirano je povećanjem izvanstaničnoga matriksa u mezangiju. Razlika između blagog i teškog podstupnja temelji se na veličini područja mezangija, koje može biti veće ili manje od prosječne površine lumena kapilara. Ako je teški podstupanj ekspanzije mezangija prisutan u više od 25% ukupno mezangija, klasificira se kao IIb. Ako je blaga mezangijalna ekspanzija prisutna u više od 25% ukupnoga mezangija, klasificira se kao IIa.

**Stupanj III: Nodularna skleroza (Kimmelstiel-Wilsonove lezije).** U prisutnosti barem jedne Kimmelstiel-Wilsonove lezije (slika 1) i ako u bioptičkom uzorku globalna glomerularna skleroza nije veća od 50%, klasificira se kao stupanj III. Kimmelstiel-Wilsonove lezije pojavljuju se i u dijabetesu tipa 1 i u dijabetesu tipa 2 kao fokalne, lobularne okrugle do ovalne mezangijalne lezije s acelularnom, hijalinom srži. Prisutnost i najmanje jedne Kimmelstiel-Wilsonove lezije povezuje se s duljim trajanjem šećerne bolesti i lošijom kliničkom prognozom. U jednom istraživanju u kojemu je sudjelovalo 36 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, bolesnici koji su imali Kimmelstiel-Wilsonove promjene imali su teži oblik retinopatije i višu razinu serumskoga kreatinina od bolesnika koji su imali samo mezangijalne lezije.

**Stupanj IV: Uznapredovala dijabetička glomeruloskleroza.** Stupanj IV podrazumijeva uznaperdovalu dijabetičku nefropatiju s bioptičkim materijalom koji sadržava više od 50% globalne glomeruloskleroze. Glomeruloskleroza je završni stupanj dijabetičke nefropatije, koji je posljedica više čimbenika, a koji su uzrokovali prekomjerno nakupljanje proteina izvanstaničnoga matriksa kao što su kolagen tipa I, III i IV, fibronektin u mezangiju.<sup>11</sup>

Osim klasifikacije na temelju lezije glomerula, postoji klasifikacija na temelju tubulointersticijskih i vaskularnih promjena (tablica 2).<sup>9</sup> Intersticijska fibroza i tubularna atrofija (IFTA) prate promjene glomerula u dijabetičkoj nefropatiji tipa 1, koje dovode do terminalnoga stadija kronične bubrežne bolesti. Vaskularne promjene obuhvaćaju hijalinozu eferentne arteriole, koja je relativno specifična za dijabetičku nefropatiju u odnosu na hijalinozu aferentne arteriole, koja se pojavljuje u mnogim drugim bolestima.

#### ZAKLJUČAK

Patogeneza pojedinih patoloških stadija dijabetičke nefropatije slabo je poznata. Kad bi bili poznati pojedini patofiziološki mehanizmi koji dovode do glomeruloskleroze, otvorile bi se mnoge kliničke mogućnosti za prevenciju završnoga stupnja i time sprječavanje terminalnoga stadija bubrežne insuficijencije.

## Pathophysiology and pathological classification of diabetic nephropathy

**SUMMARY** Diabetic nephropathy is the most common cause of end-stage renal disease (ESRD). Not all patients with diabetes mellitus develop diabetic nephropathy, which indicates that not only environmental factors, but also genetic factors play an important role. Although pathophysiological mechanism has not yet been fully investigated, previous studies suggest that glycosylation of circulating and intrarenal proteins, arterial hypertension and intrarenal hemodynamic disorders, including a range of growth factors, cytokines and complex signaling pathways, lead to diabetic nephropathy. Further studies are needed to identify a mechanism that would allow therapeutic intervention in the prevention and progression of diabetic nephropathy.

**KEY WORDS** diabetes mellitus; diabetic nephropathies; kidney failure, chronic

#### LITERATURA

1. Drummond K, Mauer M; International Diabetic Nephropathy Study Group. The early natural history of nephropathy in type 1 diabetes: II. Early renal structural changes in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2002; 51(5):1580-7.
2. Krolewski AS. Genetics of diabetic nephropathy: evidence for major and minor gene effects. *Kidney Int*. 1999;55(4):1582-96.
3. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, et al. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ*. 2004;328(7448):1105.
4. Greenberg A, Cheung AK, Coffman TM, Falk RJ, Jennette JC. *Primer on kidney diseases*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2009:214-221.

5. Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, Sutherland DE, Brown DM, Goetz FC. Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest*. 1984; 74(4):1143-55.
6. Mason RM, Wahab NA. Extracellular matrix metabolism in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(5):1358-73.
7. Kelly DJ, Zhang Y, Hepper C, et al. Protein kinase C beta inhibition attenuates the progression of experimental diabetic nephropathy in the presence of continued hypertension. *Diabetes*. 2003;52(2):512-8.
8. Forbes JM, Thallas V, Thomas MC. The breakdown of preexisting advanced glycation end products is associated with reduced renal fibrosis in experimental diabetes. *FASEB J*. 2003;17(12):1762-4.

9. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, et al.; Renal Pathology Society. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(4):556-63.
10. Dische FE. Measurement of glomerular basement membrane thickness and its application to the diagnosis of thin-membrane nephropathy. *Arch Pathol Lab Med*. 1992;116(1):43-9.
11. Qian Y, Feldman E, Pennathur S, Kretzler M, Brosius FC 3<sup>rd</sup>. From fibrosis to sclerosis: mechanisms of glomerulosclerosis in diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2008;57(6):1439-45.

#### ADRESA ZA DOPISIVANJE

Dajana Katičić, dr. med.  
Zavod za nefrologiju i dijalizu, KBC "Sestre milosrdnice"  
Vinogradska c. 29, 10000 Zagreb  
E-mail: dajana\_katicic@yahoo.de  
Telefon: +385 99 3787 049