

Dijabetička nefropatija: dijagnostika, prevencija i liječenje

Josipa Josipović, Dajana Katičić, Draško Pavlović

Zavod za nefrologiju i dijalizu, KBC „Sestre milosrdnice“ Zagreb

SAŽETAK Dijabetička je nefropatija česta mikrovaskularna komplikacija šećerne bolesti i vodeći uzrok zatajenja bubrežne funkcije. To je glomerulopatija koja je obilježena povećanom albuminurijom i sniženjem stope glomerularne filtracije, koje su ujedno i neovisni čimbenik rizika kardiovaskularnih bolesti. Otkrivanje dijabetičke nefropatije u najranijim stadijima pruža mogućnost intervencije, s ciljem zaustavljanja i/ili usporjenja razvoja komplikacija te poboljšanja globalnog ishoda. Multifaktorskim, ali ipak individualiziranim pristupom potrebno je djelovati na sve čimbenike rizika, uključujući promjene životnoga stila, kontrolu glikemije, krvnoga tlaka i dislipidemije uz kontinuirano opsežno praćenje i pravodobno upućivanje specijalistima nefrolozima.

KLJUČNE RIJEČI dijabetička nefropatija, dijagnostika, terapija; šećerna bolest

Šećerna je bolest (lat. *diabetes mellitus* – DM) vodeći uzrok kronične bubrežne bolesti (KBB) i najčešći je uzrok terminalnoga zatajenja bubrega u svijetu.^{1,2} Na temelju epidemioloških pokazatelja NHANES-studije u razdoblju između 1996.–2006. procjenjuje se da gotovo 40% odrasloga stanovništva SAD-a s dijagnosticiranom ili nedijagnosticiranom šećernom bolescu ima neki stupanj KBB-a.^{2,3} Visoka je i prevalencija KBB-a među odraslima s nedijagnosticiranom šećernom bolescu (čak 17,7%).³

Najraniji patofiziološki mehanizmi koji dovode do nastanka dijabetičke nefropatije (DN) jesu glomerularna hiperperfuzija i hiperfiltracija, koje dovode do pojačanoga prolaska albumina kroz glomerularne kapilare, a potom i do strukturnih promjena kao što su zadebljanje bazalne membrane, hipertrofija glomerula, glomeruloskleroza, ekspanzija mezangija te oštećenja i gubitak podocita.⁴

Kliničke manifestacije uključuju postupno smanjenje stope glomerularne filtracije (GFR) te povećanje izlučivanja albumina mokraćom (iako određeni broj bolesnika s tipom 2 DM-a ima nisku procijenjenju stopu glomerularne filtracije (eGFR) i bez albuminurije⁵, a rjeđe i hematuriju. Hiperglikemija, arterijska hipertenzija i povišeni kolesterol aktiviraju medijatore upale, što u bolesnika s genskom predispozicijom dovodi do progresije nefropatije.⁴

Albuminurija je pretkazatelj pogoršanja bubrežne funkcije, ali ujedno i neovisni čimbenik rizika sveukupne smrtnosti i neželjenih kardiovaskularnih događaja, uključujući infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult, ishemijsku bolest srca te perifernu arterijsku bolest.^{1,6}

Albuminurija je odraz sistemne vaskularne endotelne disfunkcije i ozljede podocita.^{7,8}

Smanjenjem GFR-a proporcionalno raste kardiovaskularni rizik u bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti.^{7,8} Točan patofiziološki mehanizam ove povezanosti nije u potpunosti jasan, ali jedna je od prepostavki da većina bolesnika s dugogodišnjim DM-om ima generaliziranu aterosklerozu (kliničku ili subkliničku) koja se očituje različito, npr. povećanom krutošću arterija i visokim tlakom pulsa, i/ili znatnim porastom serumskoga kreatinina nakon uvođenja renin-angiotenzinskih blokatora u terapiju, zbog nastanka intrarenalne hipoperfuzije.⁹ Smanjena koncentracija vitamina D u osoba s kroničnom bubrežnom bolescu pridonosi povećanoj vaskularnoj kalcifikaciji.^{10,11}

Oštećenje vaskularnoga glikokaliksa hiperglikemijom dovodi do gubitka barijere između krvi i endotela i njegove uloge u regulaciji vaskularne propusnosti za makromolekule, adheziju cirkulirajućih stanica i protokom uvjetovanu dilataciju.^{12,13}

Šećerna je bolest ekvivalent koronarne bolesti srca, odnosno rizik za veliki koronarni događaj istovjetan je riziku kod postojeće srčane bolesti, što uz KBB, kao neovisan čimbenik rizika, znatno povećava rizik kardiovaskularnih događaja. Dobra kontrola čimbenika rizika za KBB, od kojih su mnogi i čimbenici rizika kardiovaskularnih bolesti, povezana je s njihovim boljim ishodima.^{14,15}

Primarnom prevencijom KBB-a, ranim otkrivanjem i svrhovitom terapijom može se sprječiti nastanak te usporiti progresija KBB-a i kardiovaskularnih bolesti, a time ujedno i smanjiti sveukupni troškovi liječenja.¹⁶

TABLICA 1. Definicija nenormalnog izlučivanja proteina urinom

Kategorija	Vremensko prikupljanje urina	Jednokratni uzorak urina		
	24-satno prikupljanje (mg/24 h)	vremensko prikupljanje ($\mu\text{g}/\text{min}$)	$\mu\text{g}/\text{mg kreatinina}$	mg/mmol kreatinina
Normalno	<30	<20	M <25 Ž <35	M <2,5 Ž <3,5
Mikroalbuminurija	30–299	20–199	M 25–299 Ž 35–299	M 2,5–30 Ž 3,5–30
Makroalbuminurija (klinička albuminurija)	≥ 300	≥ 200	≥ 300	≥ 30

DIJABETIČKA NEFROPATIJA: PROBIR (SCREENING) I DIJAGNOSTICIRANJE

Dijabetička je nefropatija sporo progresivna bolest za čiji je nastanak potrebno dovoljno dugo trajanje šećerne bolesti. Zato je, u bolesnika s tipom 1 šećerne bolesti, u kojih je poznato vrijeme nastanka DM-a, dijagnostičku obradu za otkrivanje dijabetičke nefropatije potrebno učiniti najranije pet godina od početka bolesti, a u bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti, u kojih se smatra da je metabolički poremećaj počeo puno prije dijagnosticiranja bolesti, odmah prilikom postavljanja dijagnoze DM-a i potom ponavljati jedanput godišnje.^{1,17,18}

Za postavljanje dijagnoze DM-a jednak je važno određivanje albuminurije i glomerularne filtracije. Naime, pokazalo se da u određenog broja bolesnika s DM-om postoji visok stupanj nefropatije u odsutnosti albuminurije.¹⁹

Albuminurija se može odrediti na temelju odnosa albumina i kreatinina u jednokratnom, tzv. *spot* uzorku urina (mg/g kreatinina) i/ili određivanjem iz 24-satnog urina (mg/24 h) i/ili iz prvoga jutarnjeg urina ($\mu\text{g}/\text{min}$) (tablica 1).²⁰ Mikroalbuminurija ili, prema novijoj nomenklaturi albuminurija visokoga stupnja, označuje vrijednost albumina od 30–299 mg/dan ili 30–299 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreatinina u slučajnom uzorku urina, a makroalbuminurija ili jako visoka albuminurija označuje vrijednost albumina veću od 300 mg/dan ili više od 300 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreatinina u slučajnom uzorku urina. U razdoblju od 3–6 mjeseci najmanje 2 od 3 uzorka moraju biti pozitivni kako bi se izbjegli lažno pozitivni rezultati. Naime, često prolaznu albuminuriju uzrokuju febrilnost, dijeta s visokim udjelom soli, izraziti tjelesni napor u prethodna 24 sata, infekcije, dehidracija, hematurija, visoka hiperglikemija, visoki krvni tlak i kongestivno zatajivanje srca.²⁰

Glomerularna se filtracija procjenjuje na temelju vrijednosti standardiziranoga serumskog kreatinina te se prema njoj određuje stadij KBB-a.^{1,17,18} Danas postoje širokodostupni računalni kalkulatori na mreži, kojima se na temelju standardiziranoga serumskog kreatinina procjenjuje glomerularna filtracija. MDRD (*Modification in Diet in Renal Disease*) jednadžba uzima u obzir dob, spol i rasu bolesnika budući da oni znatno određuju serumski kreatinin. Npr., u starijih bolesnika, smanjenje GFR-a, koje nastaje s dobi, nije praćeno porastom serumskoga kreatinina zbog sarkopenije u starijih bolesnika. Nedostatak ove jednadžbe jest u lažnom podcjenjivanju glo-

TABLICA 2. KDIGO-definicija stadija KBB-a na temelju stope glomerularne filtracije i albuminurije

Stadij KBB-a	Stupanj smanjenja bubrežne funkcije	GFR (mL/min/1,73 m ²)
1	povećana ili optimalna	>90
2	blago	60–89
3A	blago do umjerenog	45–59
3B	umjerenog do teškog	30–44
4	teško	15–29
5	zatajenje bubrega	<15
Stadij albuminurije	Opis	Stopa albuminurije (mg/g)
1	optimalna i visoko normalna	<30
2	visoka	30–299
3	vrlo visoka	>300

KDIGO – *Kidney Disease Improving Global Outcomes*; GFR – stopa glomerularne filtracije; KBB – kronična bubrežna bolest

merularne filtracije, osobito kod vrijednosti GFR-a >60 mL/min/1,71 m².^{21,22} Točnija procjena GFR-a dobiva se iz CKD-EPI jednadžbe (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) koja više eliminira „bias“.^{21,22}

Nova klasifikacija KBB-a, koju predlaže KDIGO definira različite stadije GFR-a i kategorije albuminurije (tablica 2).²³ Stadiji 1 i 2 definirani su prema GFR-u i prisutnosti bubrežnog oštećenja, temeljeno na analizi urina, morfološkim nalazima ili biopsiji; stadiji 1–5 definirani su samo visinom GFR-a. Ti poremećaji moraju trajati najkraće tri mjeseca da bi se moglo isključiti akutno zatajenje bubrega.

Pokazatelji koji bi govorili u prilog nedijabetičkoj bolesti kao mogućem uzroku KBB-a uključuju nepostojanje dijabetičke retinopatije, nagli nastanak i brzi pad GFR-a, brzo pogoršanje proteinurije ili nefrotički sindrom, aktivni sediment urina, prisutnost simptoma ili znakova neke druge sistemne bolesti, ili znatan pad GFR-a (>10%) u razdoblju od 2–3 mjeseca nakon uvođenja ACEi ili ARB-a, a u odsutnosti dehidracije, bilateralne renalne stenoze ili srčanoga zatajivanja (nefroangioskleroza).¹

OSNOVNE MJERE U SPRJEČAVANJU NASTANKA I PROGRESIJE BOLESTI

Promjene životnih navika, uključujući promjene dijetalnog režima, smanjenje tjelesne mase, povećanje fizičke aktivnosti i lišavanje pušenja, osnovne su mjere u liječenju šećerne bolesti čak i neovisno o postojanju KBB-a.^{17,18}

Smanjenje unosa kuhinjske soli na manje od 6 g na dan ili natrija na manje od 2,4 g na dan, osnovna je mjera za smanjenje krvnoga tlaka kao jednog od glavnih čimbenika rizika za nastanak KBB-a.²⁴ U osoba s već postojećim KBB-om ograničenje unosa bjelančevina životinskog podrijetla na 0,8 g/kg TM-a može pridonijeti usporivanju progresije albuminurije, smanjenja GFR-a i nastanka zatajenja bubrega.^{1,17,18} Smanjenje konzumiranja alkohola (<2 pića/dan za većinu muškaraca te 1 piće/dan u žena) pridonijet će smanjenju krvnoga tlaka. Preporučuje se smanjenje unosa zasićenih masnoća, transmasnoća, kolesterola uz povećanje unosa ω-3-masnih kiselina (jaja, riblje ulje), viskoznih vlakana i biljnih sterola.^{17,18}

Prekomjerna tjelesna masa (BMI >25,0–29,9 kg/m²) i/ili pretilost (BMI >30,0 kg/m²) česti su u bolesnika s DM-om, a povećavaju incidenciju i progresiju KBB-a.²⁵ Točan mehanizam još uvijek nije poznat, ali poznato je da gubitak tjelesne mase smanjuje proteinuriju i stabilizira bubrežnu funkciju.²⁶ NKF (*National Kidney Foundation*) preporučuje BMI od 18,5–24,9 kg/m², no ciljne vrijednosti tjelesne mase moraju biti individualizirane, a mjere obuhvaćati promjene životnih navika (dijeta uz povećanje tjelesne aktivnosti), farmakoterapiju i savjetovanje, a barijatrijska kirurgija dolazi u obzir u bolesnika s tipom 2 DM-a i BMI-jem višim od 35 kg/m².

Pretpostavlja se da pušenje uzrokuje aktivaciju multiplih unutarstaničnih puteva, što dovodi do nakupljanja reaktivnih kisikovih radikalova i gubitka redoks-potencijala stanice te na taj način pridonosi nastanku i progresiji DM-a.²⁷

KONTROLA GLIKEMIJE

Nekoliko velikih randomiziranih studija pokazalo je dobrobit kontrole glikemije u sprječavanju nastanka i progresije kronične bubrežne bolesti.

U Velikoj Britaniji prospektivna je studija dijabetesa (UKPDS 11) pokazala da je intenzivirana terapija šećerne bolesti u odnosu na konvencionalnu, znatno efikasnija u postizanju ciljne vrijednosti HbA_{1c} (7,0% prema 7,9%) kao i u redukciji mikroalbuminurije, proteinurije i udvostručenja serumskoga kreatinina.²⁸ Što raniji početak intenzivne kontrole glikemije povezan je s dugoročnim smanjenjem rizika za mikrovaskularne komplikacije, uključujući zatajenje bubrega.²⁹

ADVANCE-studija (*Action in Diabetes and Vascular Disease – Controlled Evaluation*), također je pokazala da intenzivna kontrola glikemije (HbA_{1c} 6,5% nasuprot 7,1%) smanjuje neželjene renalne događaje u bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti, uključujući nastanak ili pogoršanje nefropatije, makroalbuminurije kao i novonastalu

mikroalbuminuriju.³⁰ Također je opažen trend smanjenja potrebe za bubrežnom nadomjesnom terapijom, ali nije dokazan učinak na porast serumskoga kreatinina.

VADT-studija (*Veterans Affairs Diabetes Trial*) pokazala je da je pogoršanje albuminurije od normoalbuminurije, mikroalbuminurije do makroalbuminurije mnogo manje u bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti liječenih intenziviranim, nasuprot standardnoj terapiji.³¹ No, ipak, intenzivniji režim nije imao signifikantnog učinka na teške bubrežne komplikacije (podvostručenje serumskoga kreatinina) ili stopu sniženja GFR-a.

U DCCT-studiji (*Diabetes Control and Complication Trial*) signifikantno sniženje HbA_{1c}, koje je postignuto intenziviranim terapijskim režimom u bolesnika s tipom 1 šećerne bolesti povezano je sa smanjenjem nastanka mikroalbuminurije (19%-tno sniženje) i albuminurije (29%-tno), uz povoljan dugoročni učinak bez obzira na kasnije vrijednosti glikemije.³²

Na temelju rezultata ovih velikih studija vidi se da dobra kontrola glikemije ima blagotvoran učinak na albuminuriju u bolesnika s tipom 1 i tipom 2 šećerne bolesti te ima veliku ulogu u primarnoj prevenciji nastanka mikrovaskularne bolesti, a nešto manju ulogu nakon nastanka uznapredovalih komplikacija, odnosno viših stadija nefropatije.

Preporuke ADA-e (*American Diabetes Association*) i NKF-a (*National Kidney Foundation*) jesu postizanje HbA_{1c} od 7,0% u većine bolesnika sa šećernom bolešću neovisno o postojanju i KBB-a.^{1,17,33} AACE (*American Association of Clinical Endocrinologist*) preporučuje ciljnu vrijednost HbA_{1c} od 6,5% ili nižu, ali ACCORD-studija (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) pokazala je povećanu stopu smrtnosti u bolesnika s intenzivnom kontrolom HbA_{1c} (manje od 6%) u odnosu na standardnu terapiju (HbA_{1c} 7–9,9%).^{18,34} U skupini s intenziviranim terapijom rizik smrtnosti rastao je gotovo linearno s porastom HbA_{1c} od 6,0% do 9%, dok je teška hipoglikemija bila više zastupljena u intenziviranom režimu i povezana je s povećanom smrtnošću u oba režima.³⁵

Konačno, može se zaključiti da postizanje ciljnoga HbA_{1c} ima dugoročnu dobrobit za ukupno preživljjenje i smanjenje komplikacija u bolesnika sa šećernom bolešću, ali terapijski pristup mora biti individualiziran, uzimajući u obzir sigurnost liječenja, trajanje šećerne bolesti, komorbiditet te već razvijene kronične komplikacije.^{17,18}

ANTIDIJABETIČKA TERAPIJA

Za prevenciju mikrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti bitna je dobra kontrola glikemije bez obzira na odabrani režim liječenja.²⁸ Već na samom početku liječenja potrebno je procijeniti bubrežnu funkciju i to na temelju eGFR-a, jer o njoj ovisi izbor antidiabetičkih lijekova.³⁶ Bolesnici sa sniženom bubrežnom funkcijom (1.–5. stadij KBB-a) podložni su hipoglikemiji zbog sniženoga klirensa inzulina i peroralnih antidiabetika koji se eliminiraju bubrežima, snižene degradacije inzulina u perifernim tkivima te smanjene bubrežne glukoneogeneze.¹

Metformin. Bolesnici s blagim do umjerenim KBB-om mogu biti liječeni metforminom, ali pri znatoj bubrežnoj insuficijenci (sniženje GFR-a <45 mL/min/1,71 m²) povećan je rizik za nastanak laktacidoze pa primjenu metformina treba izbjegavati.^{1,37} Doduše, neke novije studije podupiru primjenu metformina čak i u bolesnika s GFR-om od 45 mL/min/1,71 m² bez povećanja rizika.³⁸

Sulfonilureje. Sa smanjenjem bubrežne funkcije smanjena je eliminacija sulfonilureja i njihovih metabolita bubrežima, što povećava rizik hipoglikemije.¹ Općenita je preporuka da se sulfonilureje prve generacije izbjegavaju kod KBB-a 1.–5. stadija. Od pripravaka druge generacije preferira se primjena glikvidona zbog njegove specifične farmakoterapije (5% se izlučuje bubrežima, 95% jetrom), no može se dati i glimepirid u reduciranoj dozi.

Meglitinidi. Ova skupina lijekova može se dati bolesnicima s DM-om i konkomitantnim KBB-om, za nateglinid ne treba prilagodba doze niti kod teške bubrežne insuficijencije (nije registriran u Hrvatskoj), a za repaglinid kod blage i umjerene bubrežne insuficijencije, dok je kod teške ipak potrebna redukcija inicijalne doze.³⁹

Inhibitori α-glukozidaze. Akarboza je pogodna za bolesnike s blagim do umjerenim KBB-om, ali se ne preporučuje u bolesnika s teškom bubrežnom insuficijjom (kreatinin >2 mg/dL).^{1,40}

Tiazolidinedioni. Za pioglitazon i rosiglitazon nije potrebna prilagodba doze u bolesnika sa sniženom bubrežnom funkcijom.^{41,42} Štoviše, za ovu je skupinu dokazano da znatno smanjuje albuminuriju i proteinuriju, no još nije do kraja poznat konačni učinak na ishod bubrežne bolesti.⁴³ Potreban je oprez u bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca zbog retencije tekućine.

Glukagon-like peptid-1 mimetici. Primjena eksenatida u bolesnika s blagom bubrežnom insuficijjom (CrCl 50–80 mL/min) ne zahtijeva prilagodbu doze, ali kod umjerene bubrežne insuficijencije (CrCl 30–50 mL/min) potreban je oprez kod započinjanja ili povećanja doze lijeka.⁴⁴ Kod teške bubrežne insuficijencije (CrCl <10 mL/min ili ESRD), isti se ne preporučuje.

Inhibitori dipeptidil-peptidaze 4. Prilagodba doze sitagliptina nije nužna u bolesnika s blagom bubrežnom insuficijjom (CrCl >50 mL/min), ali se preporučuje u višim stadijima bubrežne bolesti (CrCl od 30–50 mL/min ili <30 mL/min).⁴⁵ Linagliptin je jedini inhibitor dipeptidil-peptidaze 4 koji ne zahtijeva prilagodbu doze jer je bubreg samo minorni put eliminacije.⁴⁶

Inzulin. Doza inzulina ne ovisi o stupnju bubrežne insuficijencije, ali je potrebna dobra titracija sa svrhom postizanja ciljnih vrijednosti glikemije, a bez induciranja hipoglikemije.¹

Bez obzira na izabrani terapijski režim, potrebno je redovito određivanje HbA_{1c} i procjenjivanje bubrežne funkcije da bi se prema tome prilagodila doza i vrsta terapije. S obzirom na progresivan tijek tipa 2 šećerne bolesti, u većine je bolesnika potrebna sukcesivna kombinirana terapija tijekom vremena.

KONTROLA KRVNOGA TLAKA

Dobra kontrola tlaka odgadja nastanak i usporuje progresiju dijabetičke bolesti bubrega, a ujedno i znatno smanjuje kardiovaskularni rizik.⁴⁷

Ciljevi kontrole krvnoga tlaka. Rezultati velikih randomiziranih studija (UKPDS i *Hypertension Optimal Treatment*) dokazali su pozitivan učinak sniženja krvnoga tlaka na makrovaskularne i mikrovaskularne komplikacije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 i tipa 2 te su preporučene vrijednosti krvnoga tlaka od 130/80 mm Hg, bez obzira na postojanje KBB-a.^{1,17,18,47} Poznato je da sniženje krvnoga tlaka snizuje albuminuriju koja je biobiljeg krvnožilne upale i kardiovaskularnoga rizika.^{47,48} Ipak, nedavne velike studije (*International Verapamil SR-Trandolapril* studija i ACCORD-studija) pokazale su da su preniske vrijednosti krvnoga tlaka (niže od 120/70 mm Hg) povezane s povećanjem kardiovaskularnih događaja (infarkta miokarda, inzulta, sveukupne smrtnosti) te se više ne preporučuju.^{49–51} Jedina su iznimka bolesnici s uznapredovalom proteinuričnom bolešću bubrega, koji imaju GFR <50 mL/min/1,73 m² i više od 500 mg/dan proteinuriju. Podaci iz dviju dvogodišnjih prospektivnih studija upućuju na to da sniženje tlaka na manje od 130/80 mm Hg u ovoj podskupini usporuje progresiju nefropatije, ali je potreban oprez, jer prenizak dijastolički tlak može smanjiti perfuziju miokarda.^{52,53}

Izbor antihipertenziva. Američko društvo za hipertenziju (ASH) donijelo je smjernice za liječenje krvnoga tlaka u bolesnika s dijabetesom i eGFR-om 50 mL/min/1,73 m² i višom.^{49,54} Ukoliko se promjena životnih navika ne uspije postići kontrola krvnoga tlaka, potrebna je farmakoterapija. Prvi lijek izbora u bolesnika s dijabetesom i hipertenzijom, bez obzira na postojanje KBB-a, jesu blokatori renin-angiotenzinskog sustava (ACE-i ili ARB).^{1,17} Ova skupina lijekova ima dodatni renoprotективni učinak na usporenje progresije bubrežne bolesti neovisno o samom sniženju krvnoga tlaka, osobito u uznapredovaloj proteinuričnoj bubrežnoj bolesti.⁵⁵ Također, ADA preporučuje terapiju ovim lijekovima u normotenzivnih bolesnika s dijabetesom i ranim stadijima nefropatije.¹⁷ No, neke su novije studije pokazale da smanjenje mikroalbuminurije u normotenzivnih bolesnika, ipak ne usporuje progresiju nefropatije.⁵⁶ Inicijalna kombinacija dvaju antihipertenziva preporučuje se ako je krvni tlak viši za 20/10 mm Hg više od ciljne vrijednosti.^{49,57} Kombinacija treba uključivati ACEi ili ARB s blokatorom kalcijskih kanala, tiazidnim diuretikom ili β-blokatorom.¹⁷ Ako je prisutan viši stupanj bubrežne insuficijencije (eGFR <50 mL/min/1,73 m²) umjesto tiazidnoga, potrebno je kombinirati diuretic Henleove petlje.⁴⁹ Ukoliko niti s dva antihipertenziva nije postignuta ciljna kontrola krvnoga tlaka, potrebno je uključiti i antihipertenzive iz drugih terapijskih skupina. Kombinacija ACEi I ARB-a ne preporučuje se (ONTARGET-studija) zbog povećana rizika hiperkalijemije, sinkopa, hipotenzije i pogoršanja bubrežne funkcije (unatoč smanjenju same albuminurije).⁵⁸

Antihipertenzivna terapija, također treba biti individualizirana, uzimajući u obzir specifični komorbiditet i potrebe svakoga pojedinog bolesnika. Krvni tlak treba biti nadziran redovito uz potrebnu modifikaciju terapije, bilo povećanjem doze lijekova ili dodavanjem novoga lijeka iz druge skupine. Ukoliko su u terapiji uključeni ACEi, ARB ili diuretici, potrebne su redovite kontrole kreatinina i kalija da bi se na vrijeme otkrila akutna bubrežna bolest i hiperkalijemija.¹⁷

KONTROLA RAZINE KOLESTEROLA

Dislipidemija je drugi česti komorbiditet u bolesnika s dijabetesom. Karakterizirana je povišenim razinama triglicerida, niskim HDL-kolesterolom i povišenim vrijednostima aterogenoga LDL-kolesterol-a.^{1,18}

Nekoliko je kliničkih studija pokazalo da ovakav profil dislipidemije može pridonijeti progresiji KBB-a.⁵⁹ Podatci iz SHARP-studije (*Study of Heart and Renal Protection*) pokazuju da se smanjenjem razine LDL-a C usporuje progresija nefropatije i smanjuje kardiovaskularni rizik.⁶⁰ Pokazalo se da agresivna kontrola LDL-a C statinima stabilizira bubrežnu funkciju u bolesnika s kardiovaskularnim bolestima i smanjuje broj velikih kardiovaskularnih događaja u bolesnika s koronarnom bolešću srca i KBB-om. Sadašnji dokazi pokazuju da statini znatno poboljšavaju eGFR ili usporuju pad eGFR-a u bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti, ali nemaju znatnijeg učinka u bolesnika s uznapredovalom bubrežnom bolešću.^{61,62}

Ciljne vrijednosti lipida. Prema smjernicama AACE-a i ADA-e ciljne su vrijednosti lipida sljedeće: primarna ciljna vrijednost LDL-a C $<2,6$ mmol/L, a u visokorizičnih bolesnika s dijabetesom i postojećom kardiovaskularnom bolešću LDL-a C $<1,8$ mmol/L. Ako se ne postigne primarni cilj uz maksimalnu podnošljivu terapiju, potrebna je barem redukcija LDL-a C za 30–40%. Ciljne su vrijednosti HDL-a C za muškarce više od 1,0 mmol/L te za žene 1,3 mmol/L. Optimalna vrijednost triglicerida manja je od 1,7 mmol/L.^{17,18}

Hipolipemici. Ako se promjenama životnih navika ne postignu ciljne vrijednosti lipida, statini su prvi lijek izbora za bolesnike s KBB-om 1.–4.^{1,17,18} U bolesnika s dijabetesom i poznatom kardiovaskularnom bolešću ili onih koji su stariji od 40 godina i imaju barem još jedan čimbenik rizika za kardiovaskularne bolesti, terapija statinima trebalabi se započeti odmah. Bolesnicima u programu hemodijalize ne preporučuje se rutinska terapija statinima, osim ako nema specifične kardiovaskularne indikacije.¹ Ezetimib je alternativa prvome izboru u bolesnika koji ne podnose statine, a fibrati se uvode kao prva linija ako su vrijednosti triglicerida više od 400 mg/dL.¹⁸ Ako se na maksimalne doze lijekova prvič izbora ne postignu ciljne vrijednosti lipida, trebalo bi razmotriti uvođenje dodatnih lijekova. Za kontrolu LDL-a C dolazi u obzir ezetimib, niacin, fibrati, vezaci žučnih soli.^{17,18} Potreban je oprez kod kombinacije statina i fibrata zbog povećana rizika rabdomiolize, a osobito u bolesnika s KBB-om (s time da fenofibrati

imaju manji rizik nego gemfibrozil).^{17,18}

Ostale mjere. Randomizirane kliničke studije pokazale su da liječenje eritropoetinom, već i blage do umjerene anemije, u bolesnika s nedijabetičkom kroničnom bubrežnom bolešću u predijalitičkom stadiju, usporuje progresiju bubrežne bolesti i započinjanje liječenja dijalizom.⁶³ Još uvijek nije poznato bi li ovakva terapija mogla mijenjati tijek same dijabetičke nefropatije.

ADA, AHA i ACC preporučuju niske doze acetilsalicilne kiseline (75–162 mg/dan) u svrhu primarne prevencije u bolesnika s povećanim kardiovaskularnim rizikom i za dijabetičare s koegzistentnom kardiovaskularnom bolešću, ali terapija treba biti individualizirana uzimajući u obzir i sve moguće kontraindikacije.⁶⁴ Klopидогrel u dozi od 75 mg/dan, preporučuje se kod intolerancije acetilsalicilne kiseline, a dvojna antiagregacijska terapija u trajanju do godinu dana u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom.

Neke novije studije upućuju na mogući povoljan učinak vitamina D ili elektivnih aktivatora receptora vitamina D u smanjenju albuminurije.⁶⁵

U novije je vrijeme ispitivano nekoliko novih supstancija u liječenju vitaminom D (aminogvanidin koji smanjuje AEG, sulodeksid koji smanjuje propusnost bazalne membrane), za koje nisu dokazane sigurnost i učinkovitost, a jedino je za bardoksolon (povećava ekspresiju citoprotektivnih čimbenika, a smanjuje sintezu proupalnih medijatora) dokazano da poboljšava eGFR u dijabetičara s GFR-om 20–45 mL/min/1,73 m², ali bez učinka na smanjenje proteinurije.⁶⁶ No, u tijeku je velika studija utvrđivanja sigurnosti ovoga lijeka budući da je zamijećen učinak na retenciju tekućine i povećanu smrtnost.

Nekoliko novijih studija pokazalo je dobrobit primjene sode bikarbune na usporenje stope progresije bubrežne bolesti u bolesnika s uznapredovalom bubrežnom bolešću.

ZAKLJUČAK

Nefropatija je česta komplikacija šećerne bolesti. Često se razvije još tijekom predijabetičke faze, a u trenutku dijagnosticiranja šećerne bolesti prisutna je u oko trećine odraslih. „Screening“ za nefropatiju treba učiniti već pri otkrivanju tipa 2 šećerne bolesti te potom jedanput godišnje određivanjem stope glomerularne filtracije (eGFR) i albuminurije. Savjesno otkrivanje bubrežnog oštećenja u ranoj fazi omogućuje pravodobno poduzimanje mjera prevencije ili usporivanja progresije bubrežne bolesti. Optimalna terapija dijabetičke nefropatije zahtijeva multifaktorski pristup koji obuhvaća dugoročne promjene životnoga stila, kontrolu glikemije, krvnoga tlaka i dislipidemije. Liječnik treba težiti kontroli svih čimbenika rizika pravilnim i individualiziranim izborom antidiabetika, antihipertenziva i hipolipemika u skladu sa stupnjem bubrežnog oštećenja, osobinama samog bolesnika i učincima na komorbiditet. Potrebno je kontinuirano i dugoročno praćenje s obzirom na progresivni tijek šećerne bolesti.

Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention and treatment

SUMMARY Diabetic nephropathy is a common microvascular complication in patients with diabetes mellitus and a major cause of kidney failure. It is a glomerulopathy characterized by albuminuria and reduced glomerular filtration rate, which are also independent risk factors for cardiovascular diseases. Early screening for diabetic nephropathy provides an opportunity for early therapeutic interventions to prevent or delay the onset of complications and improve outcomes. Multifactorial but individualized approach is needed to target all risk factors, including lifestyle modifications and blood pressure, glucose and lipid levels control with a regular follow-up and referral to specialist as needed.

KEY WORDS diabetes mellitus; diabetic nephropathies; diagnosis; therapy

LITERATURA

1. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2007;49 (2 suppl 2):S12–154.
2. United States Renal Data System (USRDS). Annual data report: 2009. Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2009. <http://www.usrds.org/atlas09.aspx>
3. Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(4):673–82.
4. Dronavalli S, Duka I, Bakris GL. The pathogenesis of diabetic nephropathy. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008;4(8):444–52.
5. 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(8):1998–2000.
6. Weir MR. Microalbuminuria and cardiovascular disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2(3):581–90.
7. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. J Am Soc Nephrol. 2009;20(8):1813–21.
8. So WY, Kong AP, Ma RC, et al. Glomerular filtration rate, cardiorenal end points, and all-cause mortality in type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2006;29(9):2046–52.
9. El Nahas M. Cardio-kidney-damage: a unifying concept. Kidney Int. 2010;78(1):14–8.
10. Mizobuchi M, Ogata H, Koiwa F, Kinugasa E, Akizawa T. Vitamin D and vascular calcification in chronic kidney disease. Bone. 2009;45 Suppl 1:S26–9.
11. Pavlović D, Josipović J, Pavlović N. Vitamin D in cardiovascular and renal disease prevention. J Med Biochem. 2013;32(1):11–5.
12. Stehouwer CD, Smulders YM. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: analysis of potential mechanisms. J Am Soc Nephrol. 2006;17(8):2106–11.
13. Khosla N, Sarafidis PA, Bakris GL. Microalbuminuria. Clin Lab Med. 2006;26(3):635–53.
14. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. Lancet. 1999;353(9153):617–22.
15. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(6):580–91.
16. Sarah R, Hedgecum E, Plantinga L, et al. Establishing a national chronic kidney disease surveillance system for the United States. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(1):152–61.
17. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2010. Diabetes Care. 2010;33 Suppl 1:S11–61.
18. Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, et al.; AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. Endocr Pract. 2007;13 Suppl 1:1–68.
19. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. JAMA. 2003;289(24):3273–7.
20. Pavlovic D. Laboratory standards in the diagnosis and monitoring of therapy [Internet]. ejIFCC; 20/01 2009. Available from: <http://www.ifcc.org/ifccfiles/docs/200109012.pdf>
21. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². Am J Kidney Dis. 2010;56(3):486–95.
22. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009;150(9):604–12.
23. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. Kidney Int. [published online ahead of print December 8, 2010] doi: 10.1038/ki.2010.483.
24. Bakris GL, Sowers JR, Gries TD, et al. Treatment of hypertension in patients with diabetes—an update. J Am Soc Hypertens. 2010;4(2):62–7.
25. Kramer H, Cao G, Dugas L, Luke A, Cooper R, Durazo-Arvizu R. Increasing BMI and waist circumference and prevalence of obesity among adults with type 2 diabetes: the National Health and Nutrition Examination Surveys. J Diabetes Complications. 2010;24(6):368–74.
26. Afshinnia F, Wilt TJ, Duval S, Esmaeil A, Ibrahim HN. Weight loss and proteinuria: systematic review of clinical trials and comparative cohorts. Nephrol Dial Transplant. 2010;25(4):1173–83.
27. Cignarelli M, Lamacchia O, Di Paolo S, Gesualdo L. Cigarette smoking and kidney dysfunction in diabetes mellitus. J Nephrol. 2008;21(2):180–9.
28. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998;352(9131):837–53.
29. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;359(15):1577–89.
30. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(24):2560–72.
31. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2009;360(2):129–39.
32. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329(14):977–86.
33. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2009;32(1):193–203.
34. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(24):2545–59.
35. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. BMJ. 2010;340:b5444.
36. Kramer H, Molitch ME. Screening for kidney disease in adults with diabetes. Diabetes Care. 2005;28 (7):1813–6.
37. Glucophage (metformin hydrochloride) tablets [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb; January 2009.
38. Vasishtha KP, Chen SC, Peng Y, Bakris GL. Limitations of metformin use in patients with kidney disease: are they warranted? Diabetes Obes Metab. 2010;12 (12):1079–83.
39. Prandin (repaglinide) tablets [package insert]. Princeton, NJ: Novo Nordisk Pharmaceuticals; May 2010.
40. Precose (acarbose tablets) [package insert]. Wayne, NJ: Bayer HealthCare Pharmaceuticals; August 2008.
41. Actos (pioglitazone hydrochloride) tablets [prescribing information]. Deerfield, IL: Takeda Pharmaceuticals; August 2008.
42. Avandia (rosiglitazone maleate) tablets [prescribing information]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; October 2008
43. Sarafidis PA, Stafylas PC, Georgianos PI, Satsatzis AN, Lasaridis AN. Effect of thiazolidinediones on albuminuria and proteinuria in diabetes: a meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2010;55(5):835–47.
44. Byetta (exenatide injection) [prescribing information]. San Diego, CA: Amylin Pharmaceuticals; October 2009.
45. Januvia (sitagliptin) tablets [prescribing information]. Pavie, Italy: Merck Sharp & Dohme (a subsidiary of Merck & Co); February 2010.
46. Heise T, Graefe-Mody EU, Hüttner S, Ring A, Trommeshäuser D, Dugi KA. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of multiple oral doses of linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in male type 2 diabetes patients. Diabetes Obes Metab. 2009;11(8):786–94.
47. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ. 1998;317(7160):703–13.
48. Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. Lancet. 1995;346(8982):1080–4.
49. Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, et al. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the International VErapamil SR-Trandolapril study. Hypertension. 2004;44(5):637–42.
50. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010;362(17):1575–85.
51. Kalaitzidis R, Bakris G. Pathogenesis and treatment of microalbuminuria in patients with diabetes: the road ahead. J Clin Hypertens (Greenwich). 2009;11 (11):636–43.
52. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. Ann Intern Med. 2005;142(5):342–51.

- 53.** Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2010;363(10):918–29.
- 54.** Ruilope L, Kjeldsen SE, de la Sierra A, et al. The kidney and cardiovascular risk—implications for management: a consensus statement from the European Society of Hypertension. *Blood Press.* 2007;16(2):72–9.
- 55.** Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345(12):851–60.
- 56.** Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;361(1):40–51.
- 57.** Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL; American Society of Hypertension Writing Group. Combination therapy in hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2010;4(1):42–50.
- 58.** ONTARGET Investigators; Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358(15):1547–59.
- 59.** Dalrymple LS, Kayser GA. The effect of lipoproteins on the development and progression of renal disease. *Am J Nephrol.* 2008;28(5):723–31.
- 60.** Sharp Collaborative Group, Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J.* 2010;160(5):785–794.e10.
- 61.** Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(15):1448–54.
- 62.** Athyros VG, Mitsiou EK, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Impact of managing atherosclerotic dyslipidemia on cardiovascular outcome across different stages of diabetic nephropathy. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(5):723–30.
- 63.** Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int.* 2004;66(2):753–60.
- 64.** Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2010;121(24):2694–701.
- 65.** De Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9752):1543–51.
- 66.** Pergola PE, Raskin P, Toto RD, et al; BEAM Study Investigators. Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2011;365(4):327–36.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Josipa Josipović, dr. med.

Zavod za nefrologiju i dijalizu, KBC „Sestre milosrdnice“

Vinogradnska c. 29, 10000 Zagreb

E-mail: josipa.josipovic01@gmail.com

Telefon: + 385 1 3787 526