

KLINIČKI ZNAČAJ KONTROLE FAKTORA RIZIKA U SPREČAVANJU PROGRESIJE DIJABETESNE NEFROPATIJE

Dejan Petrović¹, Aleksandra Nikolić², Biljana Stojimirović³

¹Centar za nefrologiju i dijalizu, Klinika za urologiju i nefrologiju, KC Kragujevac, Kragujevac

²Klinika za internu medicinu, KC Kragujevac, Kragujevac

³Klinika za nefrologiju, KC Srbije, Beograd, Srbija

CLINICAL IMPORTANCE CONTROL OF RISK FACTORS IN PREVENTION OF PROGRESSION OF DIABETIC NEPHROPATHY

Dejan Petrovic¹, Aleksandra Nikolic², Biljana Stojimirovic³

¹Clinic of Urology and Nephrology, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac

²Clinic of Internal Medicine, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac

³Clinic of Nephrology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

SAŽETAK

Dijabetesna nefropatija je mikrovaskularna komplikacija šećerne bolesti. Povećana koncentracija glukoze stimuliše mezangijumske i epitelne ćelije proksimalnih tubula da pojačano stvaraju i oslobađaju medijatore, što za posledicu ima razvoj glomeruloskleroze i ožiljavanje tubulointercijuma. U svom razvoju dijabetesna nefropatija prolazi kroz pet stadijuma. Stadijum incipijentne dijabetesne nefropatije odlikuje se pojavom mikroalbuminurije. Hiperglikemija, hipertenzija, hiperlipidemija, proteinurija i anemija su najznačajniji faktori rizika za progresiju dijabetesne nefropatije. Rano otkrivanje incipijentne dijabetesne nefropatije, odgovarajuća kontrola glikemije i arterijskog krvnog pritiska znatno usporavaju razvoj završnog stadijuma hronične slabosti bubrega.

Cljučne reči: dijabetesna nefropatija, mikroalbuminurija, faktori rizika, progresija.

UVOD

Dijabetesna nefropatija je mikrovaskularna komplikacija šećerne bolesti i značajan uzrok razvoja završnog stadijuma hronične slabosti bubrega (1-3). Definiše se kao perzistentna albuminurija (> 200 µg/min u najmanje dva od tri uzastopna uzorka mokraće), udružena s dijabetesnom retinopatijom, u odsustvu kliničkih i laboratorijskih podataka o drugim bolestima bubrega (3, 4). Javlja se u 30-40% bolesnika koji boluju od šećerne bolesti tip 1 i u 25-50% bolesnika koji boluju od šećerne bolesti tip 2 (1-3).

Važnu ulogu u nastanku dijabetesne nefropatije ima nasledna (genska) predispozicija. Postoji više gena "kandidata": geni koji određuju hemodinamske promene u bubregu (ACE genom - genom angiotenzin konvertirajućeg enzima) i geni koji učestvuju u izgradnji bazalne membrane glomerula (HSPG genom - genom heparan sulfat proteoglikana). Geni koji utiču na naelektrisanje bazalne membrane glomerula

ABSTRACT

Diabetic nephropathy comes as a result of microvascular complication of diabetes mellitus. Increased concentration of glucose stimulates mesangial and epithelial cells of proximal tubul to create and release mediators more intensively, which produces the development of glomerulosclerosis and scarring of tubulointerstitium. During its development, diabetic nephropathy goes through five stages. The stage of initial diabetic nephropathy is characterized by the appearance of microalbuminuria. Hyperglycemia, hypertension, hyperlipidemia, proteinuria and anemia are the most important risk factors for the progression of diabetic nephropathy. Early detection of initial diabetic nephropathy, with adequate glycoregulation and blood pressure control significantly slow down the development of the terminal stage of chronic renal failure.

Key words: diabetic nephropathy, risk factors, microalbuminuria, progression.

(HSPG genom) odgovorni su za razvoj dijabetesne nefropatije, a geni vezani za ACE genom za progresiju dijabetesne nefropatije (2, 3). Prirodni tok dijabetesne nefropatije karakteriše se povećanjem arterijskog krvnog pritiska, opadanjem jačine glomerulske filtracije za 10-12 ml/min/1,73m²/godišnje i visokim rizikom za razvoj kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta (4).

Rano dijagnostikovanje i pravovremena primena odgovarajućeg lečenja, sprečavaju napredovanje dijabetesne nefropatije i razvoj završnog stadijuma hronične slabosti bubrega (1-4).

PATOGENEZA

Povećana koncentracija glukoze stimuliše povećanu transkripciju mRNA za TGF-β₁, povećano stvaranje i oslobađanje TGF-β₁ u mezangijumskim ćelijama, kao i povećano stvaranje i oslobađanje proteina vanćelijskog

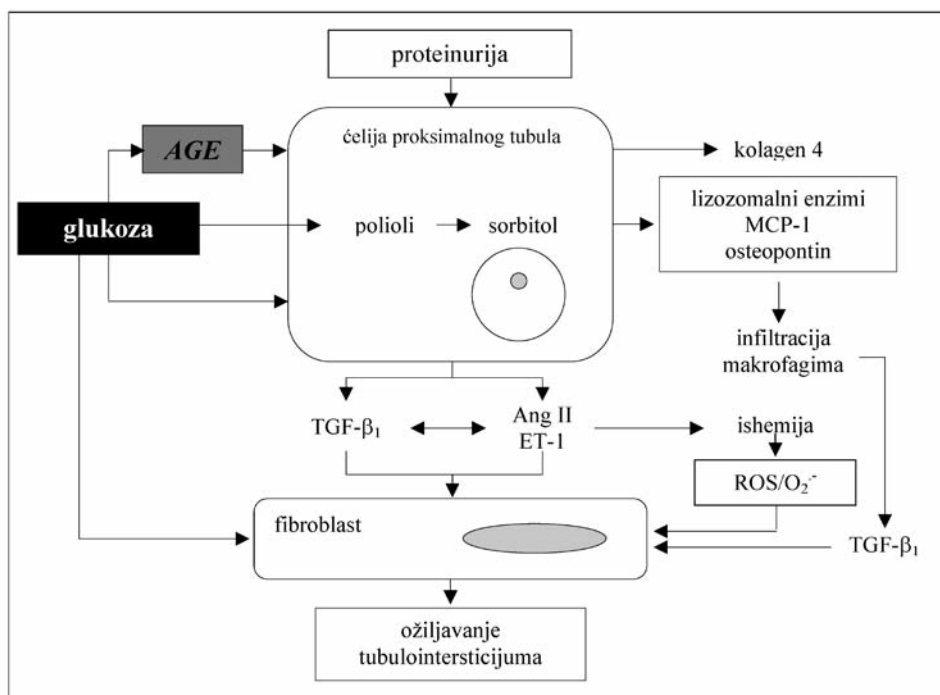
matriksa (kolagen tip 4, fibronektin, laminin). Sve to za posledicu ima razvoj glomeruloskleroze i napredovanje dijabetesne nefropatije (5). Povećana koncentracija glukoze dovodi i do glikacije serumskih i tkivnih proteina. Završni proizvodi glikacije - AGE-P (jedinjenja glukoze i proteina) su visoko reaktivni, vezuju se za receptore na površini makrofaga, dovode do povećanog stvaranja i oslobađanja prozapaljenskih medijatora (TNF- α , IL-1, PDGF i IGF-1), koji stimulišu mezangijumske ćelije da pojačano stvaraju proteine vanćelijskog matriksa, što dodatno pospešuje razvoj glomeruloskleroze (5).

Povećana koncentracija glukoze, poliola (sorbitola) i proizvoda glikacije, ne oštećuje samo glomerul nego i tubulointercijum, shema 1 (5-7). Dijabetesna nefropatija nastaje kao posledica složenih interakcija između glomerula, tubula, intersticijuma i vaskularnih struktura bubrega (7). Između epitelnih ćelija proksimalnih tubula i fibroblasta intersticijuma, u uslovima hiperglikemije i proteinurije, postoje mnogobrojne interakcije koje uključuju vazoaktivne peptide (angiotenzin 2, ET-1), puteve koji zavise od glukoze, kao što je poliolski put metabolizma glukoze (povećano stvaranje sorbitola), završne proizvode glikacije - AGEs, citokine i transformišući faktor rasta - TGF β_1 (7). Oslobođeni medijatori dovode do infiltracije intersticijuma monocitima/makrofagima i ožiljavanja tubulointercijuma (7-10).

KLINIČKI TOK

U toku razvoja dijabetesna nefropatija prolazi kroz pet stadijuma: stadijum hemodinamskih promena, stadijum strukturnih promena, stadijum incipijentne dijabetesne nefropatije, stadijum klinički manifestne dijabetesne nefropatije i završni stadijum oštećenja bubrega (11-13).

Stadijum incipijentne nefropatije odlikuje se pojavom mikroalbuminurije. U fiziološkim uslovima albumin se izlučuje mokraćom u količini manjoj od 30 mg/24h (< 20 μ g/min). Odnos albumin/kreatinin u uzorku prve jutarnje mokraće manji je od 30 mg/g (albumin/kreatinin < 2,5 mg/mmol kod muškaraca i < 3,5 mg/mmol kod žena), a koncentracija albumina u uzorku prve jutarnje mokraće manja je od 20 mg/l, tabela 1 (14-18). Mikroalbuminurija se definiše kao izlučivanje albumina mokraćom u količini od 30 do 300 mg/24h ili 20-200 μ g/min, kao koncentracija albumina u uzorku prve jutarnje mokraće od 20 do 200 mg/l, i kao odnos albumina i kreatinina u uzorku prve jutarnje mokraće od 2,5 do 25 mg/mmol kod muškaraca, odnosno od 3,5 do 35 mg/mmol kod žena (Evropa) ili od 30 do 300 mg/g (SAD), tabela 1 (14-18). Kod bolesnika s mikroalbuminurijom 24h - i izlučivanje proteina mokraćom je unutar normalnog raspona (150 mg/24h). Mikroalbuminurija, kao pokazatelj dijabetesne nefropatije javlja se posle 5-15 godina od početka



Modifikovano prema referenci [7].

ET-1 – endotelin 1, Ang II – angiotenzin II, TGF- β_1 – transformišući faktor rasta beta 1, AGE – završni produkti glikacije, MCP-1 – monocitni hemotaksični protein 1, ROS – slobodni radikali kiseonika

Shema 1. Mehanizmi oštećenja tubulointercijuma kod bolesnika s dijabetesnom nefropatijom

Stepen albuminurije	Oštećenje bubrega	Odnos albumin/kreatinin [*]
normoalbuminurija	nema oštećenja	< 2.5 mg/mmol (m) < 3.5 mg/mmol (ž)
mikroalbuminurija	incipijentna nefropatija	2.5–25 mg/mmol (m) 3.5–35 mg/mmol (ž)
makroalbuminurija	klinička nefropatija	> 25 mg/mmol (m) > 35 mg/mmol (ž)

^{*} – uzorak prve jutarnje mokraće

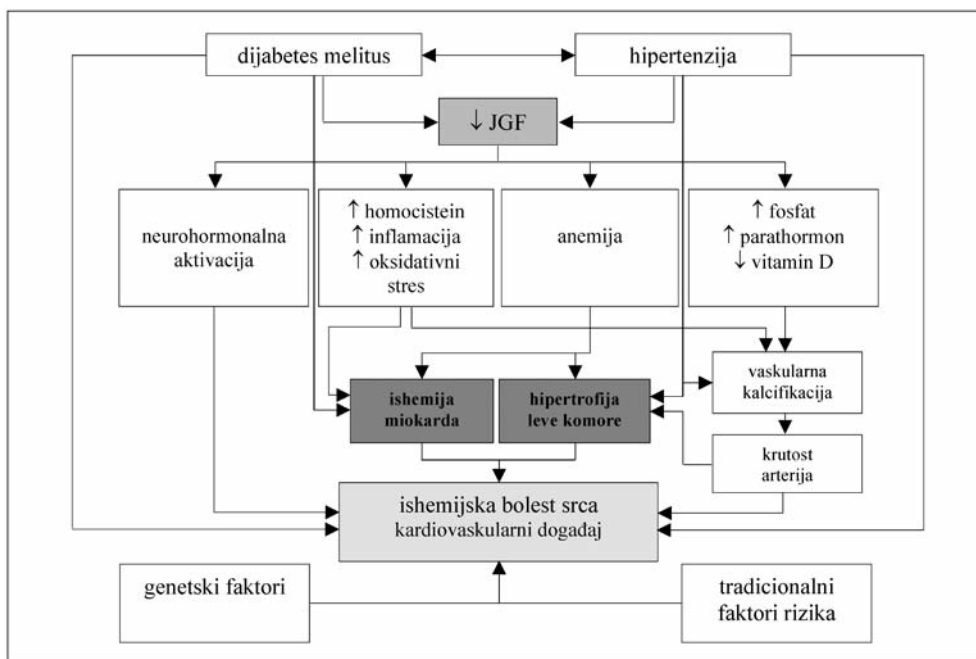
Tabela 1. Stadijumi oštećenja bubrega kod bolesnika sa dijabetes melitusom procenjeni na osnovu nivoa albumina u mokraći

šećerne bolesti tip 1. Kod bolesnika koji boluju od šećerne bolesti tip 2, mikroalbuminurija može da se javi u stadijumu oštećene tolerancije glukoze, ili istovremeno s početkom šećerne bolesti (14-18). Mikroalbuminurija je faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti kod bolesnika s dijabetesnom nefropatijom (19).

PROGRESIJA DIJABETESNE NEFROPATIJE

Kod bolesnika s dijabetesnom nefropatijom dokazana je povećana aktivnost lokalnog renin-angiotenzin sistema i povećano stvaranje angiotenzina 2 (20-22). Oštećena autoregulacija aferentne arteriole i pojačano stvaranje angiotenzina 2 (vazokonstrikcija eferentne arteriole) prouzrokuje povećanje hidrostatskog pritiska u kapilarima glomerula (22-25). Povećan hidrostatski pritisak u kapilarima glomerula dovodi do istezanja mezangijumskih ćelija, visceralnih epitelnih ćelija glomerula - podocita i povećanog prolaska proteina plazme u mezangijum i mokraćni prostor.

Istezanje mezangijumskih ćelija i povećan dotok proteina plazme u mezangijum, stimulišu aktivaciju i proliferaciju mezangijumskih ćelija. Aktivisane mezangijumske ćelije oslobađaju mnogobrojne citokine, faktore rasta i proteine vanćelijskog matriksa, koji doprinose razvoju glomeruloskleroze (26). Istezanje podocita praćeno je gubitkom stopalastih produžetaka citoplazme i njihovim odvajanjem od bazalne membrane glomerula, što doprinosi povećanom gubitku proteina mokraćom (27, 28). Albumin i drugi proteini (imunoglobulin G, lipoproteini velike gustine, transferin), koji se nakupljaju u lumenu proksimalnih tubula, stimulišu stvaranje citokina, hemotaksina i proteina vanćelijskog matriksa u epitelnim ćelijama proksimalnih tubula i tako izazivaju zapaljenje i ožiljavanje tubulo-intersticijuma, i napredovanje dijabetesne nefropatije (29-33). Pored hemodinamskog dejstva utvrđeno je da angiotenzin 2 ispoljava i mnogobrojna nehemodinamska dejstva (20-22). Angiotenzin 2 podstiče stvaranje i oslobađanje različitih citokina i faktora rasta u bubrežnim ćelijama,



Modifikovano prema referenci [35].

JGF – jačina glomerulske filtracije

Shema 2. Povezanost između hronične slabosti bubrega i kardiovaskularnih događaja

Faktori rizika	
Promenljivi	Nisu promenljivi
hiperglikemija	pol
hipertenzija/glomerulska hipertenzija	
albuminurija/proteinurija	rasa
hiperlipidemija	
anemija	starost
gojaznost	
pušenje	
smanjena fizička aktivnost	

Modifikovano prema referenci [38].

Tabela 2. Faktori rizika za progresiju dijabetesne nefropatije

kao što su endotelin-1, monocitni hemotoksični protein-1 (MCP-1), interleukin-6, RANTES (*regulated upon activation normal T cell expressed and secreted*), transformišući faktor rasta beta-1 (TGF- β_1) i osteopontin. Oslobođeni medijatori takođe utiču na razvoj glomeruloskleroze, oživljavanje tubulointersticijuma i ubrzano opadanje bubrežne funkcije (20-22).

Od stadijuma makroalbuminurije (> 300 mg/24h) ili proteinurije (> 500 mg/24h), stepen opadanja jačine glomerulske filtracije kod nelečenih bolesnika s tipom 1 i tipom 2 šećerne bolesti iznosi 10-12 ml/min/1,73m² godišnje (4, 16, 34). Progresija dijabetesne nefropatije udružena je s razvojem kardiovaskularnih bolesti, shema 2 (35-37).

FAKTORI RIZIKA ZA PROGRESIJU DIJABETESNE NEFROPATIJE

Hiperglikemija, hipertenzija, hiperlipidemija i albuminurija/proteinurija su faktori rizika za razvoj i progresiju incipijentne dijabetesne nefropatije (38). Kod bolesnika s klinički manifestnom dijabetesnom nefropatijom, pored navedenih nezavisnih faktora rizika, pojačan unos proteina i anemija takođe doprinose daljem opadanju bubrežne funkcije i razvoju završnog stadijuma hronične slabosti bubrega (39). U zavisnosti od toga da li se na njih može uticati ili ne faktori rizika se mogu podeliti u dve grupe, tabela 2 (38-40).

KONTROLA GLIKOREGULACIJE

Hiperglikemija je faktor rizika za razvoj i progresiju dijabetesne nefropatije. U kliničkoj studiji UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), kod bolesnika koji boluju od šećerne bolesti tip 2, utvrđeno je da stroga kontrola glikemije, preparatima sulfonilureje, bigvanida (metformin) i insulina, smanjuje rizik za razvoj i progresiju dijabetesne nefropatije, tabela 3 (41, 42).

Primena metformina udružena je sa smanjenjem rizika razvoja i progresije dijabetesne nefropatije. Međutim, metformin ne treba koristiti kod bolesnika s

Klasa	Mehanizam dejstva	Lek	Neželjena dejstva	Metabolizam/eliminacija	Doziranje u HSB
sulfonilureja	sekrecija insulina	glipizid gliburid glimepirid	hipoglikemija	glavni put: jetra sporedni put: bubreg	glimepirid zahteva redukciju doze
meglitinidi (glinidi)	sekrecija insulina	repaglinid nateglinid mitiglinid	hipoglikemija	glavni put: CYP2C8 i CYP3A4	nateglinid zahteva redukciju doze
bigvanidi	↑ osetljivost na insulin	metformin	nauzeja, laktična acidoza	glavni put: bubreg	ne primenjivati: Ccr < 60*
tiazolidin-dienoni (glitazoni)	↑ osetljivost na insulin	troglitazon rosiglitazon pioglitazon	gojaznost, retencija tečnosti	glavni put: CYP2C8 sporedni put: CYP3A4	ne zahtevaju redukciju doze
blokatori α -glukozidaze	↓ intestinalna apsorpcija glukoze	akarboza vogliboza miglitol	nauzeja	glavni put: stolica	ne primenjivati: kreatinin > 2mg/dl
agonisti GLP-1 receptora	sekrecija insulina, blokiranje glukagona	eksenatid	nauzeja	glavni put: bubreg	ne primenjivati: Ccr < 30**
blokatori DPP-IV	↑ GLP-1	sitagliptin	minimalna	glavni put: bubreg sporedni put: CYP 3A4,CYP2C8	zahtevaju redukciju doze

Modifikovano prema referenci [42].

HSB – hronična slabost bubrega, *Ccr – klirens endogenog kreatinina < 60 ml/min/1.73m², **Ccr – klirens endogenog kreatinina < 30l/min/1.73m², GLP-1 – glukagonu sličan peptid-1

Tabela 3. Preparati za lečenje dijabetes melitusa tip 2 kod bolesnika s hroničnom slabošću bubrega stadijuma 3-5

INTERVENCIJA	CILJ
kontrola krvnog pritiska blokiranje renin-angiotenzin sistema korekcija dislipidemije korekcija glikemije dijetetski unos proteina kontrola anemije	krvni pritisak < 130/80 mmHg proteinurija < 0.5 g/24h LDL holesterol < 2.6 mmol/l glikozilirani hemoglobin – HbA _{1c} < 7% hipoproteinska dijeta: 0.8 g/kg/dan hemoglobin – Hb = 11–12 g/dl

Modifikovano prema referenci [68].

Tabela 4. Preporuke za usporavanje progresije dijabetesne nefropatije i sprečavanje razvoja aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti

oštećenom funkcijom bubrega (kreatinina u serumu \geq 133 μ mol/l kod muškaraca i \geq 124 μ mol/l kod žena), ili kod bolesnika sa smanjenim klirensom endogenog kreatinina (JGF < 60 ml/min/1,73m²), zbog rizika od laktične acidoze, tabela 3 (16, 41, 42).

Intenzivirana insulinska terapija (IIT-PEN, insulinska pumpa), kod bolesnika koji boluju od šećerne bolesti tip 1 i tip 2, omogućava bolju glikoregulaciju (glikozilirani hemoglobin-HbA_{1c} < 7%) i smanjuje rizik za razvoj i progresiju dijabetesne nefropatije, tabela 4 (34, 42).

U kliničkoj studiji DCCT (*Diabetes Chronic Complication Trial*) i MCS (*Microalbuminuria Collaborative Study*), kod bolesnika sa tipom 1 šećerne bolesti, utvrđeno je da dobra kontrola glikemije sprečava progresiju početne (mikroalbuminurija) u klinički manifestnu dijabetesnu nefropatiju (makroalbuminurija) (43).

UPOTREBA BLOKATORA KONVERTAZE ANGIOTENZINA 1 I BLOKATORA RECEPTORA ZA ANGIOTENZIN 2

Blokada renin-angiotenzin sistema ima značajnu ulogu u usporavanju progresije dijabetesne nefropatije. Upotreba blokatora konvertaze angiotenzina 1 (ACE I) i blokatora receptora za angiotenzin 2 (ARA), indikovana je kod bolesnika s incipijentnom ili klinički manifestnom dijabetesnom nefropatijom, kao i kod bolesnika koji ne boluju od šećerene bolesti a imaju proteinuriju > 0,5 - 1,0 g/24h. Kombinovana upotreba ACE I i ARA ispoljava bolje renoprotektivno dejstvo i doprinosi većem smanjenju izlučivanja proteina mokraćom (9, 16, 44). U kliničkoj studiji HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) utvrđeno je da bolesnici, koji boluju od šećerne bolesti tip 2, a lečeni su blokatorima konvertaze angiotenzina 1 imaju manji stepen progresije incipijentne u klinički manifestnu dijabetesnu nefropatiju nego bolesnici koji su lečeni konvencionalnom terapijom (45). Klinička studija IDNT (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*) je pokazala da blokatori receptora za angiotenzin 2 (*Irbesartan*) smanjuju nivo izlučivanja albumina

mokraćom i rizik za progresiju dijabetesne nefropatije kod bolesnika koji boluju od šećerne bolesti tip 2 (46, 47). Rezultati kliničke studije RENAAL (*Renal Angiotensin II Antagonist Losartan*) pokazuju da blokatori receptora za angiotenzin 2 (losartan) u kombinaciji s konvencionalnom terapijom (terapija bez blokatora konvertaze angiotenzina 1), kod bolesnika koji boluju od šećerne bolesti tip 2, znatno smanjuju nivo izlučivanja proteina mokraćom i usporavaju progresiju dijabetesne nefropatije, u odnosu na grupu bolesnika koja je lečena samo konvencionalnom terapijom (47, 48). U MARVAL (*MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan trial*) kliničkoj studiji utvrđeno je da valsartan smanjuje nivo izlučivanja albumina mokraćom kod bolesnika koji boluju od šećerne bolesti tip 1 i tip 2 (49).

Kod bolesnika s klinički manifestnom dijabetesnom nefropatijom (makroalbuminurija > 300 mg/24h, proteinurija > 0,5 g/24h) proteinurija nije samo pokazatelj oboljenja bubrega nego i nezavisan faktor rizika za progresiju hronične slabosti bubrega. Istovremeno ona je i pokazatelj efikasnosti blokade renin-angiotenzin sistema ACE I i/ili ARA (49). Adekvatan odgovor blokatora konvertaze angiotenzina 1 na smanjenje gubitka belančevina mokraćom podrazumeva postizanje kompletne remisije, tj. gubitak proteina mokraćom < 0,5 g/24h, tabela 4. Pod parcijalnom (inkompletna) remisijom podrazumeva se gubitak belančevina mokraćom < 2,5 g/24h (50).

Primena blokatora konvertaze angiotenzina 1 praćena je porastom koncentracije kreatinina u serumu. Povećanje koncentracije kreatinina u serumu za < 30% nije razlog za prekidanje terapije ACE I (51, 52).

KONTROLA KRVNOG PRITISKA

Hipertenzija je faktor rizika za progresiju dijabetesne nefropatije (1). Prema smernicama JNC VI (*Joint National Committee for High Blood Pressure*), WHO (*World Health Organisation*) i ISH (*International Society of Hypertens*) ciljni krvni pritisak kod bolesnika s dijabetesnom nefropatijom treba da bude \leq 130/85 mmHg, a kod bolesnika s proteinurijom > 1,0 g/24h

vrednost arterijskog krvnog pritiska treba da iznosi \leq 125/75 mmHg, tabela 4 (53-55). U kliničkoj studiji ABCD (*Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes*), dokazano je da stroga kontrola krvnog pritiska kod bolesnika koji boluju od šećerne bolesti tip 2, smanjuje incidenciju razvoja i progresiju dijabetesne nefropatije (1). U kliničkoj studiji ABCD-2V (*Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes-Part 2 with Valsartan*), stroga kontrola arterijskog krvnog pritiska, primenom blokatora receptora za angiotenzina 2, sprečava napredovanje dijabetesne nefropatije, kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 (1).

DIJETETSKI UNOS PROTEINA

Hipoproteinska ishrana kod bolesnika s dijabetesnom nefropatijom smanjuje propustljivost bazalne membrane glomerula, utiče na intraglomerulski pritisak i smanjuje hiperfiltraciju i proteinuriju. Kod bolesnika u stadijumu početne dijabetesne nefropatije (mikrolabuminurija) dijetetski unos proteina treba da iznosi 0,8 g/kg/dan, tabela 4. Kod bolesnika s klinički manifestnom proteinurijom i JGF $<$ 15 ml/min/1,73m², dijetetski unos proteina treba da iznosi 0,6 g/kg/dan (56-58). Nizak dijetetski unos proteina znatno smanjuje proteinuriju i usporava progresiju hronične slabosti bubrega (58). Dnevni unos kalorija treba da bude od 30 do 35 kcal/kg/dan. Neophodno je pratiti parametre nutritivnog statusa. Ukoliko dođe do razvoja malnutricije neophodno je povećati dnevni kalorijski unos i unos proteina (58).

LEČENJE HIPERLIPIDEMIJE

Hiperlipidemija je faktor rizika za progresiju dijabetesne nefropatije. Bolesnici koji boluju od dijabetesne nefropatije i imaju povećanu koncentraciju ukupnog i LDL holesterola ispoljavaju ubrzani gubitak bubrežne funkcije (59). Nivo LDL holesterola kod bolesnika s dijabetesnom nefropatijom treba da iznosi $<$ 3,4 mmol/l, nivo HDL holesterola $>$ 1,3 mmol/l (idealno $>$ 1,5 mmol/l), nivo ukupnog holesterola $<$ 5,2 mmol/l, a triglicerida $<$ 1,7 mmol/l (59). Kod bolesnika s visokim rizikom (dijabetes melitus, hronična slabost bubrega) ili kod bolesnika s koronarnom bolešću srca, prema ETF (*European Task Force*) ciljni nivo LDL holesterola treba da bude 3 mmol/l, a prema NCEP (*National Cholesterol Education Program*) smernicama 2,6 mmol/l, tabela 4 (60-63).

U terapiji hiperlipidemije najčešće se koriste statini (simvastatin, atorvastatin) i fibrati (klofibrat, gemfibrozil). Kada je JGF $<$ 30 ml/min/1,73m² treba redukovati dozu statina zbog povećanog rizika od rabdomiolize i hepatotoksičnog dejstva. Gemfibrozil

smanjuje koncentraciju triglicerida u serumu, povećava koncentraciju HDL-holesterola, bez dejstva na nivo LDL-holesterola. Doza gemfibrozila iznosi od 300 do 600 mg/dan, kod bolesnika s klirensom endogenog kreatinina od 30 do 15 ml/min/1,73m² dozu treba redukovati, a kontraindikovano je kod bolesnika s hroničnom bubrežnom insuficijencijom kod kojih je klirens endogenog kreatinina $<$ 15 ml/min/1,73m². Kombinovana terapija (statini + fibrati) se ne preporučuje zbog povećanog rizika od rabdomiolize (60-63).

LEČENJE ANEMIJE

Anemija je faktor rizika za progresiju dijabetesne nefropatije (64). Skrining za dijagnostikovanje anemije kod bolesnika s dijabetesnom nefropatijom treba otpočeti kada klirens endogenog kreatinina padne ispod 45 ml/min/1,73m² (65). Bolesnicima kod kojih je dijagnostikovana anemija treba nadoknaditi gvožđe, tako da nivo feritina u serumu bude iznad 100 μ g/l, a zasićenje transferina gvožđem - TSAT iznad 20%. Terapiju rekombinantnim humanim eritropoetinom (r-HuEPO, epoetin) treba početi kada koncentracija hemoglobina padne ispod 11 g/dl (hematokrit $<$ 33%), a ciljni nivo hemoglobina treba da bude između 11 i 12 g/dl (gornja normalna granica 12,0 g/dl), tabela 4. Na početku primene eritropoetina kontrolu hemoglobina treba uraditi svake 1-2 nedelje, a na adekvatan odgovor na primenjenu terapiju ukazuje povećanje koncentracije hemoglobina za 1 do 2 g/dl/mesečno. Korekcija anemije znatno smanjuje broj bolesnika s dvostrukim povećanjem koncentracije kreatinina u serumu (65).

PRIPREMA BOLESNIKA ZA LEČENJE METODAMA ZA ZAMENU BUBREŽNE FUNKCIJE

Kod bolesnika s progresivnom dijabetesnom nefropatijom treba pravovremeno razmišljati o lečenju metodama za zamenu funkcije bubrega (hemodijaliza, peritoneumska dijaliza, transplantacija bubrega \pm transplantacija pankreasa). Pretransplantacionu pripremu treba pravovremeno početi, a transplantaciju bubrega uraditi kada je klirens endogenog kreatinina oko 20 ml/min/1,73m². Vaskularni pristup za hemodijalizu treba uraditi kada je klirens endogenog kreatinina \leq 20 ml/min/1,73m², a hronični program hemodijalize otpočeti pri klirensu endogenog kreatinina \leq 10 ml/min/1,73m² (66). Pre započinjanja hroničnog programa dijalize uraditi skrining za infekciju izazvanu virusom hepatitisa B, a bolesnike s negativnim nalazom treba vakcinisati (67).

ZAKLJUČAK

Skrining za dokazivanje mikroalbuminurije kod bolesnika koji boluju od šećerne bolesti tip 1 treba uraditi posle 5 godina trajanja dijabetesa i nadalje svake godine, a kod bolesnika koji boluju od šećerne bolesti tip 2 u vreme dijagnostikovanja šećerne bolesti, a zatim svake godine. Pravovremeno dijagnostikovanje incipijentnog stadijuma dijabetesne nefropatije, adekvatna glikoregulacija, kontrola krvnog pritiska i blokada renin-angiotensin sistema, sprečavaju progresiju dijabetesne nefropatije i razvoj završnog stadijuma hronične slabosti bubrega, a takođe i razvoj kardiovaskularnih komplikacija.

LITERATURA

1. Schrier RW. Treating High-Risk Diabetic Hypertensive Patients With Comorbid Conditions. *Am J Kidney Dis* 2000; 36 (Suppl 1): 10-7.
2. Beljić T. Faktori koji određuju pojavu albuminurije. U: Šećerna bolest i bubreg. Würzburger MI. Ed. 21-5, Beograd, 1997.
3. Petrović D, Bajović Lj, Jovanović M, Poskurica M. Dijabetesna nefropatija - dijagnostika i lečenje. *Medicus* 2001; 2(1): 10-4.
4. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Smidt UM., Parving H-H.: Progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2001; 59(2): 702-9.
5. Schleicher E, Kolm V, Ceol M, Nerlich A. Structural and Functional Changes in Diabetic Glomerulopathy. *Kidney Blood Press Res* 1996; 19 (5): 305-15.
6. Hamada Y, Araki N, Horiuchi S, Hotta N. Role of polyol pathway in nonenzymatic glycation. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(Suppl 5): 95-8.
7. Gilbert ER, Cooper EM. The tubulointerstitium in progressive diabetic kidney disease: More than an aftermath of glomerular injury? *Kidney Int* 1999; 56 (4): 1627-37.
8. Phillips AO, Janssen U, Floege J. Progression of Diabetic Nephropathy. *Kidney Blood Press Res* 1999; 22 (1-2): 81-97.
9. Ruggenti P, Remuzzi G. Nephropathy of type 1 and type 2 diabetes: diverse pathophysiology, same treatment? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (12): 1900-2.
10. Salahudeen AK, Kanji V, Reckelhoff JF, Schmidt AM. Pathogenesis of diabetic nephropathy: a radical approach. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (4): 664-8.
11. Ritz E, Koch M, Fliser D, Schwenger V. How can we improve prognosis in diabetic patients with end-stage renal disease? *Diabetes Care* 1999; 22 (Suppl 2): 80-3.
12. Ismail N, Becker B, Strzelczyk P, Ritz E. Renal disease and hypertension in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1999; 55 (1): 1-28.
13. Defferrari G, Repetto M, Calvi C, Ciabattini M, Rossi C, Robaudo C. Diabetic nephropathy: from micro-to macroalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl 8): 11-5.
14. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, Albuminuria, Risk, Assessment, Detection, Elimination (PARADE): A Position Paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1999; 33 (5): 1004-10.
15. Jensen SJ, Clausen P, Borh-Johnsen K. Detecting microalbuminuria by urinary albumin/creatinine concentration ratio. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (Suppl 2): 6-9.
16. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenti P. Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2002; 346 (15): 1145-51.
17. Christine A, Houlihan CA, Tsalamandris C, Jerums G. Albumin to creatinine ratio: A screening test with limitations. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (6): 1183-9.
18. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 2006; 116(2): 288-96.
19. Gerstein HC, Mann HFE, Yi Q, et al. Albuminuria and Risk of Cardiovascular Events, Death, and Heart Failure in Diabetic and Nondiabetic Individuals. *JAMA* 2001; 286 (4): 421-6.
20. Wolf G, Ziyadeh FN. The role of Angiotensin II in Diabetic Nephropathy: Emphasis on Nonhemodynamic Mechanisms. *Am J Kidney Dis* 1997; 29 (1):153-63.
21. Wolf G. Molecular mechanisms of angiotensin II in the kidney: emerging role in the progression of renal disease: Beyond haemodynamics. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (5): 1131-42.
22. Petrović D, Nikolić A, Stojimirović B. Uticaj renin-angiotenzin-aldosteron sistema na progresiju hronične slabosti bubrega. *Medicinski časopis* 2008; 42 (2): 13-21.
23. Valderabano F, Gomez-Campdera F, Jones EHP. Hypertension as cause of end-stage renal disease: lesson from international registres. *Kidney Int* 1998; 54 (Suppl 68): 60-6.

24. Maddox AD, Brenner MB. Glomerular Ultrafiltration. In: *The Kidney*. Brenner MB. Ed. 495-504. The WB. Saunders, Philadelphia, 1996.
25. Dworkin LD, Brenner BM. The renal circulation. In: *The Kidney*. Brenner BM. Ed. 247-85. The WB. Saunders, Philadelphia, 1996.
26. Cortes P, Zhao X, Riser BL, Narins RG. Role of glomerular mechanical strain in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1997; 51(1): 57-68.
27. Kriz W. Progressive renal failure - inability of podocytes to replicate and the consequences for development of glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(9): 1738-1742.
28. Kriz W, Elger M, Nagata M, et al. The role of podocytes in the development of glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1994; 45(Suppl 45): 64-72.
29. Remuzzi G. Abnormal protein traffic through the glomerular barrier induces proximal tubular cell dysfunction and causes renal injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995; 4(4): 339-42.
30. Abbate M, Benigni A, Bertani T, Remuzzi G. Nephrotoxicity of increased glomerular protein traffic. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (2): 304-12.
31. Abbate M, Remuzzi G. Proteinuria as a Mediator of Tubulointerstitial Injury. *Kidney Blood Press Res* 1999; 22 (1-2): 37-46.
32. Petrović D, Obrenović R, Poskurica M, Stojimirović B. Procena koncentracije sposobnosti bubrega kod bolesnika sa proteinurijom. *Med Pregl* 2002; LV(3-4): 129-34.
33. Petrović D, Stojimirović B. Proteinuria as a risk factor for progression of chronic renal disease. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65(7): 552-8.
34. Manske CL. Hyperglycemia and Intensive Glycemic Control in Diabetic Patients With Chronic Renal Disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(5 Suppl 3): 157-71.
35. Hage FG, Venkataman R, Zoghbi GJ, Perry GJ, DeMathos AM, Iskandrian AE. The Scope of Coronary Heart Disease in Patients With Chronic Kidney Disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (23): 2129-40.
36. Beckman JA, Libby P, Creager MA. Diabetes Mellitus, the Metabolic Syndrome, and Atherosclerotic Vascular Disease. In: Braunwald, Libby P, Bonow RO, Mann Douglas L, Zipes DP, Braunwald E. (eds). Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008: 1093-155.
37. Bennett PH, Haffner S, Kasiske BL, et al. Screening and Management of Microalbuminuria in Patients With Diabetes Mellitus: Recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation From an Ad Hoc Committee of the Council on Diabetes Mellitus of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1995; 25 (1): 107-12.
38. Alaveras AEG, Sagrotis TA, Viberti GC. Promoters of progression of diabetic nephropathy: the relative roles of blood glucose and blood pressure control. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (Suppl 2): 71-4.
39. Rossert JA, Wauters JP. Recommendations for the screening and management of patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 1): 19-28.
40. Schmitz PG. Progressive renal insufficiency: office strategies to prevent or slow progression of kidney disease. *Postgrad Med* 2000; 108: 145-54.
41. UKPDS Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-53.
42. Haneda M, Morikawa A: Wich hypoglycaemic agents to use in type 2 diabetic subjects with CKD and how? *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (2): 338-41.
43. 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.
44. Parving H-H, Lehnert H, Br chner-Mortensen J, et al. The effect of irbersartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2001; 345(12): 870-878.
45. HOPE Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPR substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-259.
46. 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.
47. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuv D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345 (12): 861-9.
48. Lozano JV, Llisterri JL, Aznar J, Redon J. Losartan reduces microalbuminuria in hypertensive microalbuminuric type 2 diabetics. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (Suppl 1): 85-9.
49. Wheeldon NM, Viberti G. Microalbuminuria reduction with valsartan. *Am J Hypertens* 2001; 14 (4 Suppl 1): A2.

50. Praga M. Slowing the progression of renal failure. *Kidney Int* 2002; 61(Suppl 80): 18-22.
51. Fournier A, EI Esper N, Makdassi R, et al. Hypertension and progression of renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9 (1): 28-34.
52. Bakris GL. Is the level of arterial pressure reduction important for preservation of renal function. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(12): 2383-4.
53. Petrović D, Obrenović R, Poskurica M, Stojimirović B. Uticaj arterijskog krvnog pritiska na razvoj hronične slabosti bubrega. *Medicus* 2002; 3 (1): 13-6.
54. Adamczak M, Zeier M, Dikow R. et al. Kidney and hypertension. *Kidney Int* 2002; 61(Suppl 80): 62-7.
55. Bajović Lj. Arterijska hipertenzija u diabetes mellitusu. *Medicus* 2000; 1(1): 35-8.
56. Kasiske BL, Lakatua JDA, Ma JZ, Louis TA. A Meta-Analysis of the Effects of Dietary Protein Restriction on the Rate of Decline in Renal Function. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(6): 954-61.
57. Klahr S. Role of dietary protein and blood pressure in the progression of renal disease. *Kidney Int* 1996; 49 (6): 1783-6.
58. Aparicio M, Chauveau P, Combe C. Low protein diets and outcome of renal patients. *J Nephrol* 2001; 14 (3): 433-9.
59. Oda H, Keane FW. Lipids in progression of renal disease. *Kidney Int* 1997; 52 (Suppl 62): 36-8.
60. Wanner C. Importance of hyperlipidaemia and therapy in renal patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl 15): 92-6.
61. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001; 285 (19): 2486-97.
62. Gaziano JM, Marison JE, Ridker PM. Primary and Secondary Prevention of Coronary Heart Disease. In: Braunwald, s Heart Disease. Libby P, Bonow RO, Mann Douglas L, Zipes DP, Braunwald E. (eds). Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008: 1093-155.
63. Petrović D, Nikolić A, Stojimirović B. Poremećaj metabolizma lipida u hroničnoj slabosti bubrega: klinički značaj i lečenje. *Medicinski časopis* 2009; 43 (1): 21-7.
64. Rossert JA, McClellan WM, Roger SD, Verbeelen DL, Hörl WH. Contribution of anaemia to progression of renal disease: a debate. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 1): 60-6.
65. National Kidney Foundation K/DOQI. Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: Update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(Suppl 1): 182-238.
66. National Kidney Foundation K/DOQI. Clinical Practice Guidelines for Vascular Access: Update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(Suppl 1): 137-181.
67. Rangel MC, Coronado VG, Euler GL, Strikas R. Vaccine Recommendations for Patients on Chronic Dialysis. *Semin Dial* 2000; 13(2): 101-7.