

Pregled literature

Prevenција dijabetesne nefropatije

Ljubica Đukanović

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Neprekidni porast broja bolesnika sa dijabetesnom nefropatijom u terminalnoj insuficijenciji bubrega zahteva da se više pažnje posveti prevenciji ove bolesti. Savremene mere prevencije dijabetesne nefropatije zasnivaju se na poznavanju njene patogeneze. Dva glavna patogenetska faktora u nastanku dijabetesne nefropatije su hiperglikemija i povećan glomerulski pritisak. Glomerulska hipertenzija nastaje kao posledica smanjene rezistencije aferentne i nešto manje eferentne arteriole, što uzrokuju brojne vazoaktivne supstance koje se pojačano produkuju u dijabetesu. Ipak, glavni patogenetski faktor u nastanku dijabetesne nefropatije je hiperglikemija koja uslovljava povećan transport glukoze u ćelije glomerula. To vodi metaboličkim poremećajima u kojima se stvara niz produkata (reaktivni kiseonički radikali, krajnji produkt glikozilacije proteina, angiotenzin II) koji uzrokuju leziju svih struktura glomerula. Pored toga, ovi produkti stimulišu ćelije glomerula i tubula da pojačano produkuju citokine i faktore rasta koji dodatno oštećuju sve strukture nefrona i vode razvoju dijabetesne nefropatije.

Kao najvažnije mere prevencije dijabetesne nefropatije smatraju se: (1) održavanje glikemije i HbA1C (<7,0%) blizu preporučenih vrednosti, (2) lečenje hipertenzije i održavanje krvnog pritiska ispod 130/80 mmHg, (3) blokada sistema renin-angiotenzin primenom inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima ili blokatora receptora angiotenzina, (4) prestanak pušenja, (5) izbegavanje nefrotoksičnih sredstava, (6) lečenje hiperlipidemije, (7) fizička aktivnost i (8) smanjenje telesne težine kod gojaznih. U budućnosti se očekuje da će novi lekovi, koji će uticati na dejstvo pojedinih faktora rasta, reaktivnih kiseoničkih radikala, produkata glikozilacije proteina, biti efikasna sredstva u prevenciji dijabetesne nefropatije. No do tada, dosledna i kontrolisana primena proverenih klasičnih preventivnih mera je obaveza svih zdravstvenih radnika koji se bave lečenjem bolesnika sa dijabetesom.

Ključne reči: dijabetesna nefropatija, patogeneza, prevencija

Uvod

Dijabetesna nefropatija je mikrovaskularna komplikacija insulinske dijabetesne bolesti, koju odlikuje prisus-

tvo perzistentne proteinurije uz istovremenu retinopatiju i hipertenziju, ali bez infekcije mokraćnih puteva, drugih oboljenja bubrega ili srčane insuficijencije [1].

Dijabetesna nefropatija, poseb-

Adresa autora:
Prof. dr Ljubica Djukanović
Pere Velimirovića 54/15
11 000 Beograd
ljubicadjukanovic@yahoo.com

no u tipu 2 dijabetes melitusa, postala je devedesetih godina prošlog veka veoma ozbiljan zdravstveni, ali i ekonomski problem razvijenih zemalja. Dramatičan porast broja bolesnika sa dijabetesnom nefropatijom u terminalnoj insuficijenciji bubrega postavio je ovu bolest na prvo mesto među uzrocima terminalne insuficijencije bubrega u Zapadnoj Evropi i SAD [2-4]. U to vreme, ovakav porast nije zabeležen u zemljama centralne i istočne Evrope [5,6].

Neprekidni porast broja bolesnika sa dijabetesom koji su zahtevali lečenje dijalizama zahtevao je da se više pažnje posveti prevenciji dijabetesne nefropatije, koja je jedino efikasno sredstvo za zaustavljanje tog porasta. Na kraju prve decenije ovog veka u razvijenim zemljama Evrope i SAD dolazi do usporavanja, pa čak i stabilizacije incidence terminalne insuficijencije bubrega uzrokovane dijabetesom [7,8]. Nesumnjivo je da je pored ostalih mogućih činilaca ovome doprinelo i neprekidno sprovođenje preventivnih mera u ovim zemljama. Međutim, u Srbiji se porast broja bolesnika sa dijabetesom na dijalizi beleži tek u prvoj deceniji ovog veka [9], što nas obavezuje da više pažnje posvetimo prevenciji dijabetesne nefropatije.

Prevenција dijabetesne nefropatije može da bude primarna i sekundarna: primarna obuhvata mere za sprečavanje nastanka dijabetesne nefropatije, a sekundarna mere za rano otkrivanje i usporavanje njenog napredovanja. Primarna prevencija dijabetesne nefropatije usmerava se ka faktorima rizika za ovu hroničnu komplikaciju dijabetesa.

Faktori rizika i patogeneza dijabetesne nefropatije

Faktori rizika za dijabetesnu nefropatiju obuhvataju nekoliko nepromenljivih i promenljivih faktora, a mere prevencije se usmeravaju upravo ka ovim promenljivim, među kojima su najvažniji hiperglikemija i hipertenzija (Tabela 1). Naime, dva glavna patogenetska faktora koji učestvuju u nastanku dijabetesne nefropatije su hiperglikemija i povećan glomerulski intrakapilarni pritisak. Dijabetesna nefropatija se neće razviti ako nema hiperglikemije bez obzira na genetsku predispoziciju i sve ostale prisutne faktore rizika. Takođe, brojni eksperimentalni i klinički radovi su potvrdili

Tabela 1. Faktori rizika za nastanak dijabetesne nefropatije

Nepromenljivi faktori rizika

Genetski činioci (etnička i porodična sklonost)
Muški pol
Starija životna dob

Promenljivi faktori rizika

Hiperglikemija
Povišen krvni pritisak
Pušenje
Hiperproteinska ishrana
Dislipidemija

postojanje i značaj glomerulske hipertenzije u dijabetesnoj nefropatiji [10,11].

Glomerulska hipertenzija u dijabetesnoj nefropatije nastaje kao posledica smanjene rezistencije i aferentne i eferentne arteriole, ali više aferentne, pa je aferentna arteriola više dilatirana od eferentne. Ova vazodilatacija aferentne arteriole je veoma značajna, jer uzrokuje gubitak autoregulacije glomerulskog pritiska i omogućava da se krvni pritisak iz aorte lako prenese do glomerulskih kapilara. Zbog toga kod bolesnika sa dijabetesom i krvni pritisak u visini gornjeg normalnog pritiska izaziva povećan glomerulski pritisak [12,13]. U nastanku ovog poremećaja autoregulacije glomerulskog pritiska učestvuju brojni činioci: prostanoide, azot oksid, vaskularni faktor rasta (VGF), transformišući faktor rasta beta1 (TGF-beta1), kao i angiotenzin 2 koji će uzrokovati suženje eferentne arteriole i još veći glomerulski pritisak [11-13]. Glomerulska hipertenzija uzrokuje glomerulsku hiperfiltraciju koja predstavlja osnovnu karakteristiku prve faze dijabetesne nefropatije (Tabela 2). Taj povećan glomerulski pritisak je mehanički stres koji deluje na ćelije glomerula i predstavlja jedan od dva najvažnija patogenetska faktora u nastanku dijabetesne nefropatije [10,14,15].

Hiperglikemija je glavni patogenetski faktor u nastanku dijabetesne nefropatije. Hiperglikemije, ali i glomerulska hipertenzija, uzrokuju povećan transport glukoze u ćeliju i ta povećana koncentracija glukoze u ćelijama vodi brojnim poremećajima. Glukoza, naime, nema direktan toksični efekat na ćelije glomerula nego njena povećana koncentracija menja produkciju različitih proteina i vodi nizu metaboličkih poremećaja koji uzrokuju leziju svih struktura glomerula [15]. Jedan od najvažnijih metaboličkih poremećaja je pre-

komerna produkcija reaktivnih kiseoničkih radikala koji imaju brojna negativna biološka dejstva kao što su peroksidacija lipida ćelijskih membrana, oksidacija proteina, oštećenje DNK, vazokonstrikcija. Hronična hiperglikemija vodi, takođe, procesu neezimatske glikozilacije proteina glomerulske bazalne membrane i proteina mezangijskog matriksa i stvaranju najpre reverzibilnih, a kasnije ireverzibilnih krajnjih produkata glikozilacija (engl. advanced glycosylation end products - AGE). Hiperglikemija može da uzrokuje i aktivaciju protein kinaze koja povećava oslobađanje vazodilatatornih prostanoida, ali i mnogih citokina koji ispoljavaju svoja dejstva na ćelije glomerula. Hiperglikemija uzrokuje i aktivaciju sistema renin-angiotenzin, pa kod bolesnika sa dijabetesom i pored normalne ili niske reninske aktivnosti plazme, intrarenalni angiotenzin može biti povišen usled njegove povećane produkcije u samom tkivu bubrega. Značaj povećane produkcije angiotenzina II nije samo u njegovom hemodinamskom dejstvu nego i brojnim drugim dejstvima [10,15-17]. Hiperglikemija, glomerulska hipertenzija i poremećaji koje oni uzrokuje vode povećanoj aktivnosti nuklearnog faktora κB [NF κ B], ključnog faktora u regulaciji inflamacije. Aktivacija ovog proinflatarnog transkripcionog faktora u ćelijama glomerula vodi povećanoj ekspresiji inflamatornih gena i povećanoj produkciji proinflatarnih citokina, a potom i povećanoj ekspresiji mnogih faktora rasta [18,19].

Svi ovi produkti i poremećaji koje uzrokuje hiperglikemija izazivaju promene koje se događaju pre pojave mikroalbuminurije tj. u drugoj fazi dijabetesne nefropatije koju nazivaju normoalbuminurija, ili, faza kliničke latencije (prikrivenosti). Ove rane promene obuhvataju uvećanje glomerula, zadebljanje glomerulske bazalne membrane (GBM) i proširenje prastatih nastavaka podocita. Uvećanje glomerula nastaje usled ekspanzije mezangijuma i uvećanja glomerulskih kapilara [11]. U toj fazi može doći do smanjenja negativnog naelektri-

sanja GBM što povećava njenu propustljivost za katjone veće molekulske težine kao što su albumini. Međutim, smanjenje te selektivnosti GBM uslovljene naelektrisanjem (engl. naziv charge selectivity) nije uvek dokazano i ne smatra se glavnim uzrokom povećane propustljivosti GBM. Tek će strukturalne promene svih slojeva GBM uzrokovati njenu povećanu propustljivost.

Među prvim strukturnim promenama u razvoju dijabetesne nefropatije su promene koje zahvataju glikokalikse, prekrivač postavljen preko endotelnih ćelija, a sastavljen od glikoproteina i proteoglikana sa adsorbovanim proteinima plazme. Endotelni glikokaliksi predstavljaju barijeru propuštanju makrokolekula, a pre svega, proteina kroz kapilarni zid. Reaktivni kiseonički radikali razaraju glikokalikse i tako uzrokuju mikroalbuminuriju i pre nego što se dogode druga vidljiva oštećenja glomerulske filtracione barijere [18].

Ovim događajima slede oštećenja svih struktura glomerula uzrokovana citokinima i faktorima rasta, čija je povećana produkcija već opisana. Vaskularni endotelijalni faktor rasta (VEGF) je ključni faktor vaskularne propustljivosti i angiogeneze. Produkuju ga podociti, a njegova povećana produkcija u dijabetesu uzrokuje rast novih kapilara, povećanu propustljivost endotela i zadebljanje GBM [18,19]. Pored ovoga, u dijabetesu je dokazana i povećana ekspresija sistema insulinu sličnih faktora rasta kao i povećana produkcija TNF α koji direktno povećava propustljivost endotelijuma i razaranje glikokaliksa [185]. Smatra se da hiperglikemija, reaktivni kiseonički radikali, a i sama mikroalbuminurija uzrokuju povećanu ekspresiju angiotenzinogena i zatim aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteron sistema. Angiotenzin II uzrokuje endotelnu disfunkciju, aktivira produkciju reaktivnih kiseoničkih radikala, inflamatornih citokina i akumulaciju ekstraćelijskog matriksa, a podstiče ekspresiju TGF-beta gena i povećanu produkciju TGF-beta u podocitima i ostalim ćelijama nefrona [19]. TGF-beta je glavni činilac koji smanjuje priljubljenost podocita za GBM i jedan od glavnih faktora koji indukuju apoptozu podocita i tako redukciju njihovog broja. Međutim, samo uvećanje glomerula uzrokuje da pojedini podocit moraju da pokriju veću površinu što prevazilazi njihov kapacitet i vodi njihovoj deskvamaciji, apoptozu i nekrozi,

Tabela 2. Faze dijabetesne nefropatije

I.	Faza glomerulske hiperfiltracije
II.	Faza normoalbuminurije
III.	Faza incipijentne nefropatije (mikroalbuminurija)
IV.	Faza manifestne proteinurije
V.	Faza bubrežne insuficijencije

a time razgolićavanju GBM, stvaranju sinehija i razvoju glomeruloskleroze [18,20,21]. Upravo ta oštećenja podocita smatraju se danas glavnim uzrocima mikroalbuminurije. Istovremeno, TGF-beta i drugi faktori rasta, kao što je PDGF stimulišu proliferaciju mezangijskih ćelija i produkciju mezangijskog matriksa što uz povećanu produkciju faktora rasta vezivnog tkiva (engl. connective tissue growth factor) doprinosi razvoju glomerulske skleroze [21].

Svi pomenuti činioci koji utiču na pojavu mikroalbuminurije, kao i sama mikroalbuminurija, deluju i na ćelije tubula vodeći povećanoj aktivnosti NFκB u tubulocitima i povećanoj produkciji brojnih medijatora koji indukuju proces intersticijske fibroze i atrofije tubula, a to su glavni procesi koji vode progresiji hronične insuficijencije bubrega, pete faze dijabetesne nefropatije [22-24]. Sve faze dijabetesne nefropatije i njihove karakteristike prikazane su u tabeli 2.

Mere prevencije dijabetesne nefropatije

Kako su hiperglikemija i hipertenzija, sistemska i glomerulska, glavni faktori za nastanak dijabetesne nefropatije, to su glavne mere njene prevencije održavanje glikemije blizu ciljne preporučene koncentracije, smanjenje krvnog pritiska i njegovo održavanje u preporučenim granicama (<130/80 mmHg) i blokiranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Korisnost ovih mera je potvrđena u brojnim eksperimentalnim i kliničkim studijama. Dokazano je, takođe, da je prestanak pušenja efikasna mera prevencije, a navode se i lečenje hiperlipidemije, smanjenje telesne težine kod onih sa prekomernom telesnom težinom, fizička aktivnost, ali za ove ne postoje pouzdani dokazi o efikasnosti [25]. Međutim, kao veoma značajnu

meru prevencije dijabetesne nefropatije treba istaći izbegavanje nefrotoksičnih sredstava, a pre svega, nesteroidnih antiinflamatornih lekova, radiografskih kontrasta, nefrotoksičnih antibiotika (aminoglikozidi) i biljnih preparata sa nepoznatim dejstvom (Tabela 3) [26].

Kada bi trebalo započeti primenu ovih mera i imamo li dovoljno vremena za njihovo sprovođenje da bismo sprečili pojavu dijabetesne nefropatije? Rezultati mnogih studija, koje su obuhvatile veliki broj bolesnika sa tipom 1 i 2 dijabetesa su pokazali da od početka dijabetesa do pojave proteinurije prođe najmanje desetak godina [11,27]. To je vreme u kom je neophodno dosledno i striktno regulisati glikemiju i lečiti hipertenziju da bi se sprečila pojava dijabetesne nefropatije. Kada se jednom razvije dijabetesna nefropatija do pojave hronične insuficijencije bubrega obično prođe oko pet godina, a mere za usporavanje progresije dijabetesne nefropatije su manje efikasne nego mere prevencije [11,27,28]. Zbog toga se insistira na primeni mera primarne prevencije i na što ranijem otkrivanju dijabetesne nefropatije kao prvoj meri sekundarne prevencije. Sekundarna prevencija, naime, započinje ranim otkrivanjem bolesti, a metode ranog otkrivanja svih hroničnih bolesti bubrega su veoma jednostavne (Tabela 4) [29]. Ipak, u našim ustanovama primarne zdravstvene zaštite nije uvedeno određivanje mikroalbuminurije, a izračunavanje jačine glomerulske filtracije, koje je primenom formula prikazanim u tabeli 4 postalo veoma jednostavno, ne koristi se u svakodnevnoj praksi. To pokazuje, da se prevenciji dijabetesne nefropatije još uvek ne poklanja dovoljna pažnja, jer u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, gde bi trebalo da se ona sprovodi, nema dovoljno ni mogućnosti ni saznanja o značaju neprekidnog sprovođenja ovih mera [30].

Tabela 3. Mere prevencije dijabetesne nefropatije

1. održavanje glikemije i HbA1C (<7,0%) blizu ciljnih preporučenih vrednosti
2. smanjenje krvnog pritiska i održavanje ciljnih vrednosti od 130/80 mmHg
3. blokiranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron
4. prestanak pušenja
5. izbegavanje nefrotoksičnih sredstava (nesteroidni antireumatici, aminoglikozidi, radiografski kontrasti, nepoznati biljni preparati)
6. lečenje hiperlipidemije
7. fizička aktivnost
8. redukcija telesne težine kod gojaznih

Tabela 4. Metode za rano otkrivanje dijabetesne nefropatije**1. Pregled urina**

- mikroalbuminurija
- proteinurija
- sediment

2. Merenje koncentracije kreatinina u serumu i izračunavanje jačine glomerulske filtracije (JGF) pomoću formula**Skraćena MDRD formula**

$$\text{JGF (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 186 \times (\text{SCr} \div 88.4)^{-1.154} \times (\text{starost})^{-0.203} \times (0.742 \text{ za žene})$$

Cockcroft-Gault-ova formula

$$\text{JGF (mL/min)} = \frac{(140 - \text{starost}) \times \text{telesna težina}}{0.81 \times \text{Scr}} \times (0.85 \text{ za žene})$$

U jednačinama za izračunavanje JGF koncentracija kreatinina u serumu (SCr) izražava se u $\mu\text{mol/L}$, starost u godina, telesna težina u kg

Rezultati studija o prevenciji dijabetesne nefropatije

Pošto je dijabetesna nefropatija postala vodeći uzrok terminalne insuficijencije bubrega u razvijenim zemljama, njenoj prevenciji posvećena je velika pažnja. Do sada je objavljen veliki broj studija koje su ispitivale efikasnost pojedinih mera prevencije ove bolesti. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) obuhvatila je 1441 bolesnika sa tipom 1 dijabetesa koji su podeljeni u dve grupe, jedna na konvencionalnoj, a druga na intenzivnoj terapiji. Tokom 8 godina u grupi na intenzivnoj terapiji procenat bolesnika kod kojih se pojavila mikroalbuminurija ili proteinurija bio je značajno manji u odnosu na bolesnike na konvencionalnoj terapiji. To je pokazalo da je intenzivna terapija korisna u prevenciji albuminurije i da redukuje progresiju dijabetesne nefropatije od faze mikroalbuminurije kao fazi proteinurije [31]. Bolesnici obuhvaćeni ovom studijom uvršteni su potom u novu studiju - Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study i praćeni su prosečno 8 godina. Uključeno je 1375 bolesnika, kod svih je primenjena intenzivna terapija i postignuta slična glikoregulacija. Pitanje je bilo koliko dugo traje efekat intenzivne terapije kod bolesnika sa tipom 1 dijabetesa. Pokazalo se da se povoljan efekat intenzivne terapije na incidenciju mikroalbuminurije ali i na incidenciju hipertenzije, održava. Naime, prethodna intenzivna terapija i održavanje glikemije blizu normalnih vrednosti tokom DCCT studije produžava svoje povoljno dejstvo i odlaže progresiju dijabetesne nefropatije [32]. Pored

ove, i veći broj drugih randomiziranih, kontrolisanih studija je potvrdilo da intenzivna regulacija glikemije značajno redukuje pojavu mikrovaskularnih komplikacija dijabetesa [33-36]. Međutim, ne smeju se zanemariti rezultati takođe velikih studija, a pre svega ACCORD studije [37], koja je pokazala da intenzivna kontrola glikemije ne samo što nije imala pozitivan uticaj na kardiovaskularni ishod, nego se kardiovaskularni mortalitet i opšti mortalitet povećao. Post-hoc analiza rezultata ove studije je, međutim, pokazala da je taj povećani mortalitet bio udružen i sa većom prosečnom vrednošću HbA1c pretpostavilo se da je propisana intenzivna terapija u toj studiji bila povezana i sa povećanim rizikom od hipoglikemije [38,39]. Nedavne meta-analize, koje su ispitivale efekat intenzivne kontrole glikemije kod bolesnika sa tipom 2 dijabetesa, su pokazale da je rizik od hipoglikemije bio značajno viši kod bolesnika na intenzivnoj terapiji u odnosu na one na standardnoj [40,41]. Zbog toga, regulacija glikemije kod bolesnika sa tipom 2 dijabetesa zahteva pažljivu i kontrolisanu primenu lekova u kombinaciji sa ostalim merama koje utiču na snižavanje hiperglikemije.

Druga značajna i efikasna mera prevencije dijabetesne nefropatije je lečenje hipertenzije i održavanje krvnog pritiska ispod 130/80 mmHg uz obavezni primenu lekova koji sprečavaju dejstvo angiotenzina - inhibitori angiotenzin koncertujućeg enzima (ACEI) i blokatori receptora za angiotenzin (ARB). Veliki broj studija bio je posvećen ispitivanju efikasnosti ovih lekova u primarnoj i sekundarnoj prevenciji dijabetesne nefropatije. BEN-EDICT studija je pokazala da kod bolesnika

sa tipom 2 dijabetesa i hipertenzijom, ali bez mikroalbuminurije primena trandolaprila i verapamila ili samo trandoloprila smanjuje incidenciju mikroalbuminurije u istom stepenu. S druge strane, sam verapamil nije imao nikakvu dejstvo na pojavu mikroalbuminurije i njena incidenca je bila podjednaka kod bolesnika lečenih verapamilom i onih koji su uzimali placebo [42].

Kada je dokazana efikasnost terapije koja blokira dejstvo angiotenzina (ACEI ili ARB) kod bolesnika sa dijabetesom i hipertenzijom, postavilo se pitanje da li bi ta terapija mogla da spreči pojavu mikroalbuminurije i kod bolesnika sa normalnim krvnim pritiskom. Nekoliko nedavno urađenih studija dalo je negativan odgovor na ovo pitanje. Randomizirana studija iz DIRECT (Diabetic Retinopathy Candesartan Trials) programa uključila je 3326 bolesnika sa tipom 1 dijabetesa i 1905 sa tipom 2 dijabetesa. Bolesnici nisu imali mikroalbuminuriju, a većina nije imala ni hipertenziju. Bolesnici su podeljeni u grupu koja je lečena candesartanom u dozi od 32 mg dnevno, ili su primali placebo tokom 4,7 godina. Candesartan nije uspeo da spreči pojavu mikroalbuminurije kod normotenzivnih bolesnika sa tipom 1 i 2 dijabetesa [43]. Ovi rezultati su suprotni onima dobijenim u nekoliko drugih studija - BENEDICT [42], HOPE [44], ADVANCE [45], ali su bolesnici u tim studijama bili stariji, imali veći krvni pritisak i/ili veći rizik od kardiovaskularnih bolesti nego bolesnici u DIRECT studiji. Autori ove poslednje studije pretpostavljaju da kod bolesnika sa hipertenzijom ili već postojećim drugim vaskularnim bolestima postoji veća aktivnost renin-angiotenzin-aldosteron sistema i kod njih je odgovor na blokadu ovog sistema veći. Bolesnici uključeni u DIRECT studiju nisu imali hipertenziju ni vaskularne bolesti pa se pretpostavlja da je i aktivnost renin-angiotenzin sistema bila niska, što je uslovalo i slab efekat blokade ovog sistema. Sličnu pretpostavku izneli su i Mauer i saradnici [46] koji su kliničko ispitivanje dopunili i histološkom analizom tkiva bubrega dobijenog biopsijom bubrega na početku i na kraju studije. Blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron kod prikazanih 285 bolesnika sa tipom 1 dijabetesa, normalnim krvnim pritiskom i bez mikroalbuminurije nije imala uticaj na progresiju dijabetesne nefropatije, što je procenjeno na osnovu uvećenja mezangijuma i

pojave mikroalbuminurije. Autori smatraju da među bolesnicima bez hipertenzije i mikroalbuminurije postoje mnogi kod kojih ne postoji rizik za razvoj dijabetesne nefropatije, a za sada ne postoje pouzdani prediktori kojima bi se to moglo proceniti, što bi omogućilo da se samo kod tih bolesnika primeni blokada renin-angiotenzin sistema. S druge strane, sama činjenica da je u ovim studijama efekat blokade sistema renin-angiotenzin-aldosteron na pojavu mikroalbuminurije bio neznačajan, govori o značaju drugih faktora u patogenezi dijabetesne nefropatije.

Od osamdesetih godina sprovodile su se studije o uticaju ACEI, a kasnije i ARB na progresiju hronične bolesti bubrega koje su potvrdile njihovu efikasnost kako kod bolesnika sa dijabetesnom nefropatijom tako i drugim hroničnim bolestima bubrega [47-49]. Jedna do prvih studija koja je pokazala efikasnost ARB losartana kod bolesnika sa tipom 2 dijabetesa i dijabetesnom nefropatijom bila je studija Brennera i saradnika [50]. Studija je obuhvatila 513 bolesnika koji su metodom slučajnog izbora podeljeni na grupu lečenu losartanom (50 -100 mg dnevno) i grupu koja je primala placebo uz konvencionalnu antihipertenzivnu terapiju. Kod bolesnika lečenih losartanom proteinurija se smanjila za 35% što je bilo statistički značajno. Pored toga, losartan je za 26% smanjio incidenciju bolesnika kod kojih se koncentracija kreatinina u serumu udvostručila, a incidenciju terminalne insuficijencije bubrega za 28%, ali nije imala uticaja na smrtnost bolesnika [50]. Pored ove i nekoliko drugih studija je potvrdilo da iako intenzivna kontrola glikemije i blokada dejstva angiotenzina smanjuju mikrovaskularne komplikacije, ove metode ne utiču na pojavu i tok makrovaskularnih komplikacija niti poboljšavaju preživljavanje bolesnika [36, 51-53 37-39]. Tako, u već pomenutoj ADVANCE studiji, intenzivna terapija dijabetesa je imala uticaja na pojavu mikrovaskularnih komplikacija, ali ne i na smrtnost bolesnika. Međutim, u toj istoj studiji kombinacija ACEI i intenzivna kontrola glikemije je za 18% smanjila rizik od smrti, što je statistički značajno [54]. Ovi rezultati su u skladu sa rezultatima većeg broja studija koje su pokazale da se najbolji rezultati u prevenciji komplikacija dijabetesa postižu istovremenim delovanjem na više faktora rizika.

Različiti faktori rizika za vaskularne kom-

plikacije dijabetesa ne samo da deluju istovremeno nego uvećavaju dejstvo jedni drugima [55]. Zbog toga je pokušano da se istovremenim intenzivnim intervencijama na više faktora rizika, hiperglikemiju, hipertenziju, hiperlipidemiju, pušenje, smanji rizik za vaskularne komplikacije dijabetesa [55-57]. Među prvim studijama koje su pokazale značaj multifaktorijskog pristupa prevenciji proteinurije bila je Steno2 studija [58] u kojoj je pokazano da multifaktorijski pristup, koji je obuhvatao odgovarajući dijetetski režim i fizičku aktivnost, prestanak pušenja, intenzivnu terapiju hiperglikemije, hiperlipidemije i hipertenzije uz primenu ACEI, primenu antioksidantnih sredstava i aspirina, značajno redukuje pojavu mikrovaskularnih komplikacija. Uprkos tome što su ove studije ukazale na efikasnost multifaktorijskog pristupa prevenciji, primena svih ovih mera u praksi je nedovoljna [30,59]. Zbog toga je neophodna neprkidna edukacija, pre svega, lekara opšte-porodične medicine, jer oni imaju glavnu ulogu u sprovođenju svih mera prevencije dijabetesa, a posebno primarne i sekundarne prevencije. U budućnosti se očeku-

je da će novi lekovi, koji će uticati na dejstvo pojedinih faktora rasta, AGE ili reaktivnih kiseoničkih radikala, biti efikasna sredstva u prevenciji dijabetesne nefropatije. No do tada, dosledna i kontrolisana primena proverenih klasičnih preventivnih mera je obaveza svih zdravstvenih radnika koji se bave lečenjem bolesnika sa dijabetesom.

Zaključak

Intenzivna istraživanja mehanizama koji učestvuju u nastanku i razvoju dejabetesne nefropatije podstakla su istraživanja novih lekova koji će moći da spreče ili uspore pojavu i razvoj ove bolesti. U praksi su, međutim, striktno i dosledno održavanje normoglikemije, normalnog krvnog pritiska uz primenu ACEI i/ili ARB i prestanak pušenja najvažnije mere prevencije dijabetesne nefropatije. Glavnu ulogu u sprovođenju ovih mera i ranom otkrivanju dijabetesne nefropatije imaju lekari primarne zdravstvene zaštite.

Literatura

- Djukanović Lj. Dijabetesna nefropatija. U: Djukanović Lj i Oštrić V, urednici. Bolesti bubrega. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1999. str. 247-258.
- Ritz E, Rychlík I, Locatelli F, Halimi S. End-stage renal failure in type 2 diabetes: A medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis* 1999;34(5):795-808.
- Van Dijk PC, Jager KJ, Stengel B, Grönhagen-Riska C, Feest TG, Briggs JD. Renal replacement therapy for diabetic end-stage renal disease: data from 10 registries in Europe (1991-2000). *Kidney Int* 2005;67(4):1489-1499.
- U.S. Renal Data System. USRDS 2009 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; Bethesda, MD: 2009.
- Rutkowski B, Ciocalteu A, Djukanovic Lj, Kis I, et al. Treatment of end-stage renal disease in central and eastern Europe: overview of current status and future needs. *Artif Organs* 1998;22:187-193.
- Djukanović L, Radović M, Baković J. Epidemiology of end-stage renal disease and current status of hemodialysis in Yugoslavia. *Int J Artif Organs* 2002;25(9):852-859.
- Jager KJ, van Dijk PC. Has the rise in the incidence of renal replacement therapy in developed countries come to an end? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 678-680.
- US Renal Data System. USRDS 2008 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2008
- Djukanović Lj, urednik. Godišnji izveštaj o lečenju dijalizama i transplantacijom bubrega u Srbiji, 2009. Beograd: Udruženje nefrologa Srbije; 2011.
- Dronavalli S, Duka I, Bakris GL. The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4(8):444-452.
- Dikow R, Ritz E. The patient with diabetes mellitus. In: Davison AM, Cameron JS, Grunfeld J-P, Ponticelli C, Ritz E, Winearls CG, van Ypersele C. Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 3rd ed. London: Oxford University Press; 2005.
- Christensen PK, Hansen HP, Parving HH. Im-

- paired autoregulation of GFR in hypertensive non-insulin dependent diabetic patients. *Kidney Int* 1997;52:1369-1374.
13. Parving HH, Kasstrup J, Smidt UM, Andersen AR, Feldt-Rasmussen B, Christiansen JS. Impaired autoregulation of glomerular filtration rate in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with nephropathy. *Diabetologia* 1984;27:547-552.
 14. Lewko B, Stepinski J. Hyperglycemia and mechanical stress: targeting the renal podocyte. *J Cell Physiol* 2009;221(2):288-295.
 15. Lewko B, Bryl E, Witkowski JM, Latawiec E, Angielski S, Stepinski J. Mechanical stress and glucose concentration modulate glucose transport in cultured rat podocytes. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(2):306-311.
 16. Hollenberg NK, Price DA, Fisher ND, Lansang MC, Perkins B, Gordon MS, Williams GH, Laffel LM. Glomerular hemodynamics and the renin-angiotensin system in patients with type 1 diabetes mellitus. *Kidney Int* 2003;63:172-178.
 17. Siragy HM, Carey RM. Role of the intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2010;31(6):541-550.
 18. Satchell SC, Tooke JE. What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: a role for the glomerular endothelium? *Diabetologia* 2008;51(5):714-725.
 19. Wolf G, Chen S, Ziyadeh FN. From the periphery of the glomerular capillary wall toward the center of disease: podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2005;54(6):1626-1634.
 20. Miyauchi M, Toyoda M, Kobayashi K, Abe M, Kobayashi T, Kato M, Yamamoto N, Kimura M, Umezono T, Suzuki D. Hypertrophy and loss of podocytes in diabetic nephropathy. *Intern Med* 2009;48(18):1615-1620.
 21. Schena FP, Gesualdo L. Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005;16 Suppl 1:S30-33.
 22. Schmid H, Boucherot A, Yasuda Y, et al. Modular activation of nuclear factor- κ B transcriptional programs in human diabetic nephropathy. *Diabetes* 2006;55(11):2993-3003.
 23. Brosius FC, Khoury CC, Buller CL, Chen S. Abnormalities in signaling pathways in diabetic nephropathy. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2010;5(1):51-64.
 24. Phillips AO, Steadman R. Diabetic nephropathy: the central role of renal proximal tubular cells in tubulointerstitial injury. *Histol Histopathol* 2002;17(1):247-252.
 25. Zelmanovitz T, Gerchman F, Balthazar AP, Thomazelli FC, Matos JD, Canani LH. Diabetic nephropathy. *Diabetol Metab Syndr* 2009;1(1):10. doi:10.1186/1758-5996-1-10
 26. Djukanović Lj i Stefanović V. Značaj ranog otkrivanja hroničnih bolesti bubrega. In: Djukanović Lj, urednik. *Prevenција i rano otkrivanje hroničnih bolesti bubrega*. Beograd: Akademija medicinskih nauka SLD; 2006. p 63-75.
 27. Hasslacher Ch, Ritz E, Wahl P, Michael C. Similar Risks of Nephropathy in Patients with Type I or Type II Diabetes Mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:859-863.
 28. Pylypchuk G, Beaubien E. Diabetic nephropathy. Prevention and early referral. *Can Fam Physician* 2000;46:636-42.
 29. Djukanović Lj, Višnja L, Dimković N. Preporuke za prevenciju i lečenje hronične bolesti bubrega. U: Djukanović Lj, Ležaić V, Dimković N, urednici. *Hipertenzija i hronična bolest bubrega*. Monografije Akademije medicinskih nauka SLD 2010;1:149-172.
 30. Djukanović Lj, Ležaić V, Dimković N, urednici. *Hipertenzija i hronična bolest bubrega*. Monografije Akademije medicinskih nauka SLD 2010;1:149-172.
 31. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
 32. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003;290:2159-2167.
 33. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-117.
 34. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetes patients. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl. 2):B21-B29.
 35. 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(UKPDS33). *Lancet* 1998;352:837-853.
 36. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*

- 2008;358:2560-2572.
37. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
 38. Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ et al. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2010;33:983-990.
 39. 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. doi: 10.1136/bmj.b5444.
 40. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4169. doi: 10.1136/bmj.d4169.
 41. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, Wetterslev J. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011;343:d6898. doi: 10.1136/bmj.d6898.
 42. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al; Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351(19):1941-1951.
 43. Bilous R, Chaturvedi N, Sjølie AK, Fuller J, Klein R, Orchard T, Porta M, Parving HH. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. *Ann Intern Med.* 2009;151(1):11-20.
 44. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000;355:253-259.
 45. Patel A; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-840.
 46. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Sinaiko A, Strand T, Drummond K, Donnelly S, Goodyer P, Gubler MC, Klein R. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361(1):40-51.
 47. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456-1462.
 48. Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996;334:939-345.
 49. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy: the GISEN Group. *Lancet* 1997;349:1857-1863.
 50. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345(12):861-869.
 51. 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 (UKPDS33). *Lancet* 1998;352:837-853.
 52. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2543-2553.
 53. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-139.
 54. Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T, Grobbee D, et al; ADVANCE Collaborative Group, Cass A, Glasziou P, Harrap S, Lisheng L, Mancina G, Pillai A, Poulter N, Perkovic V, Travert F. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: New results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 2009;32(11):2068-2774.
 55. Scott LJ, Warram JH, Hanna LS, Laffel LM, Ryan L, Krolewski AS. A nonlinear effect of hyperglycemia and current cigarette smoking are major determinants of the onset of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2001;50(12):2842-2849.

56. Steiner G. How can we improve the management of vascular risk in type 2 diabetes: insights from FIELD. *Cardiovasc Drugs Ther* 2009;23(5):403–408.
57. Fioretto P, Solini A. Antihypertensive treatment and multifactorial approach for renal protection in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2005;16 Suppl 1:S18–21.
58. 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;353:617–622.
59. Senior PA, MacNair L, Jindal K. Delivery of multifactorial interventions by nurse and dietitian teams in a community setting to prevent diabetic complications: a quality-improvement report. *Am J Kidney Dis* 2008;51(3):425–434.

Prevention of diabetic nephropathy

Ljubica Đukanović

Medical Faculty, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

The steady increase in patients with diabetic nephropathy in end-stage renal failure demands that more attention is paid to prevention of the disease. Modern preventive measures for diabetic nephropathy are based on knowledge about its pathogenesis. Two main factors contributing to the development of diabetic nephropathy are hyperglycemia and elevated glomerular pressure. Glomerular hypertension occurs as a result of decreased resistance of afferent and, to a lesser degree, efferent arterioles caused by numerous vasoactive substances that are excessively produced in diabetes. Nevertheless, hyperglycemia is the main factor in the pathogenesis of diabetic nephropathy due to an increased transport of glucose to the glomerular cells. That leads to metabolic disorders with production of harmful substances such as reactive oxygen radicals, the final products of protein glycosylation and angiotensin II. These provoke lesions in all glomerular structures. Apart from this, these products stimulate glomerular and tubular cells to produce an excess of cytokines and growth factors which additionally damage all nephron structures leading to the development of diabetic nephropathy.

The most important methods of prevention of diabetic nephropathy are: 1) keeping glycemia and HbA1C close to recommended levels, 2) treatment of hypertension and maintenance of blood pressure under 130/80 mmHg, 3) blockage of the renin-angiotensin system using inhibitors of angiotensin-converting enzyme or angiotensin receptor blockers, 4) giving up smoking, 5) avoidance of nephrotoxic substances, 6) treatment of hyperlipidemia, 7) physical activity and 8) weight reduction in obese persons.

It is expected that new drugs, which influence the activity of certain growth factors, reactive oxygen radicals and products of protein glycosylation, will efficiently prevent diabetic nephropathy in the future. Until then, persistent and controlled application of classical methods of prevention is obligatory for all medical staff involved in treating diabetic patients.

Keywords: diabetic nephropathy, pathogenesis, prevention