

ДИЈАБЕТЕСНА НЕФРОПАТИЈА И ПРИМЕНА АЦЕ ИНХИБИТОРА

Новаквић Т., Јовановић С., Совтић С., Пајовић С., Столић Р.

Интерна клиника, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

DIABETIC NEPHROPATHIA AND ACE INHIBITORS

Новаквић Т., Јовановић С., Совтић С., Пајовић С., Столић Р.

Internal clinic, Medical faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Diabetes is the most common cause of end-stage renal disease in United States, Europa and Japan. Approximately 40% of patients with type 1 diabetes and 5-15% of patients with type 2 diabetes eventually develop end-stage renal disease. Risk factors for development of diabetic nephropathy include hyperglycemia, hypertension, positive family history of nephropathy and hypertension, and smoking. Key elements in the primary care of diabetes include glycemic control, blood pressure control, and screening for microalbuminuria. In general, the goal for glycemic control is a blood glucose level as close to normal (HbA_{1c} <7%). Blood pressure control is at least as important as glucose control, especially after the onset of renal damage, and blood pressure should be consistently <130/85. Screening for diabetic nephropathy involves monitoring at least yearly for urinary albumin excretion >30 mg per day. Microalbuminuria is defined as the urinary excretion of 30-300 mg of albumin per day. Both glycemic control and rigorous control of blood pressure have significant impact on prevention and progression of diabetic nephropathy. Identification of patients with microalbuminuria selects a population of patients with increased mortality. Microalbuminuria screening should begin at the time of diagnosis. ACE inhibitors should be used when microalbuminuria is present regardless of the presence or absence of hypertension in type 1 diabetes and are widely used in normotensive patients with type 2 diabetes, as well. The effect of ACE inhibitors is probably not only via lowered systemic blood pressure but also via direct effects on intraglomerular hemodynamics.

Key words: Diabetic nephropathy; Microalbuminuria; ACE inhibitors.

САЖЕТАК

Дијабетес мелитус представља најчешћи узрок појаве бубрежне инсуфицијенције у Европи, Сад и Јапану. Нефропатија се развија у 40 % болесника са типом I и 5-15% са дијабетесом тип II. Има сличности између нефропатије у болесника са типом I и типом II али се клинички ток разликује. Фактори ризика за развој дијабетесне нефропатије су хипергликемија, хипертензија, позитивна породична анамнеза за нефропатију и хипертензију и пушење. У превенцији нефропатије посебан значај имају добра гликорегулација, контрола крвног притиска и скрининг микроалбуминурије. Добру контролу гликемије представља нормалан ниво глукозе у крви и ниво HbA_{1c} <7%. Артеријски притисак треба одржавати на вредностима нижим од 130/80 mmHg. Показатељ почетне нефропатије је ниво албумина у урину >30 мг дневно. Пацијенти са микроалбуминуријом имају инсипијентну нефропатију. Овај процес прогредира и води ка макроалбуминурији када се урином губи више од 300 мг албумина дневно. Иако су се многи лекови показали ефикасним у снижавању уринарне екскреције албумина, значајну предност показали су инхибитори ангиотензин конвертазе (angiotensin converting enzyme, ACE). Лекови из групе ACE инхибитора имају предност у односу на друге антихипертензиве због њиховог повољног ефекта на снижавање интрагломеруларног притиска и зато им треба дати примат у лечењу хипертензије и нефропатије у болесника са дијабетесом тип I а у нормотензивној фази код дијабетеса тип II треба применити ниске дозе ACE инхибитора због протективних ефеката на бубрежне ћелије.

Кључне речи: Дијабетесна нефропатија, Микроалбуминурија, ACE инхибитори.

УВОД

Дијабетес мелитус представља најчешћи узрок појаве бубрежне инсуфицијенције у Европи, САД и Јапану. Разлог томе су следеће чињенице:

- Дијабетес, уопште, нарочито тип II је у порасту.
- Болесници са дијабетесом дуже живе, због бољег третмана основне болести и боље контроле коморбидитета.
- Болесници са дијабетесом, као и они без, лече се по предвиђеним програмима за лечење бубрежне инсуфицијенције, што раније није био случај.

Нефропатија се развија у 40 % болесника са типом I и 5-15% са дијабетесом тип II. Има сличности између нефропатије у болесника са типом I и типом II али се клинички ток разликује (2,5,6,12).

У оболелих са дијабетесом тип I, болест почиње нагло, у младим годинама, клинички ток је релативно потпуно дефинисан. Нефропатија се развија 15-25 година од почетка болести и скоро неминовно води бубрежној инсуфицијенцији.

На супрот, због подмуклог почетка болести у типу II, старијих година болесника и удружених других болести, васкуларна болест и хипертензија, рана бубре-

жна инсуфицијенција остаје непримећена. Из тог разлога једна трећина болесника по дијагностиковању дијабетеса већима инсипијентну нефропатију (3).

Термин дијабетесна нефропатија односи се на промене у структури и функцији бубрега које су последица дијабетеса меллитуса. Први показатељ дијабетесне нефропатије је појава микроалбуминурије, екскреција албумина у урину - (УЕА) 30-300 мг /24 часа. Она води ка макроалбуминурији, или манифестној нефропатији (УЕА > 300 мг/24 часа). Касније, настаје прогресивно опадање јачине гломерулске филтрације и клиничко испољавање бубрежне инсуфицијенције до крајње фазе односно терминалне бубрежне инсуфицијенције.

Етиопатогенеза дијабетесне нефропатије

Прва сазнања о лезијама на малим крвним судовима у оболелих од дијабетеса потичу од патолога Kimmelstiela P. и Willsona C. који су још 1936. г. први описали посебне промене у грађи капилара гломерула у оболелих од дијабетеса.

Електронским микроскопом је утврђено да се главне промене у оболелих од дијабетеса дешавају на капиларима базалних мембрана. Процес ледирања у базалним мембранама се одиграва у свим капиларима, лагано али прогресијентним током целог живота.

Он међутим, постаје клинички препознатљив тек када доведе до поремећаја у функцији органа у коме се одиграва. Базална мембрана има улогу подршке ендотелним ћелијама које облажу капиларе, има улогу филтра, задражава протеине плазме да не напусте циркулацију.

Главни протеин базалних мембрана је колаген тип IV он у њој чини 95 % суве масе. У оболелих од дијабетеса његова количина се повећава у базалним мембранама капилара. Хепарин сулфат протеогликан је други по важности протеин, одређује пропустљивост честица из циркулације у зависности од његовог наелектрисања. У особа са дијабетесом његова концентрација драстично опада и зависна је од хипергликемије.

Табела 1. - Промене у структури бубрега у дијабетесној нефропатији.

Врста структурне промене у бубрегу

Гломеруларне

- Задебљање базалне мембране гломерула
- Увећање мезангијума (број ћелија и матрикс)
- Губитак подоцита

Тубулоинтерстицијум

- Задебљање базалне мембране тубула
- Тубуларна атрофија
- Интерстицијална фиброза
- Атеросклероза

Данас се верује, да су промене на малим крвним судовима, последица деловања више фактора и механизма, то су пре свега генетска предиспозиција, хипергликемија, хемодинамске промене, и т.к. хормонска модулација са сексуалним стероидима.

Хемодинамске промене

Ове промене се дешавају у оба типа дијабетеса. У стању хипергликемије у ових болесника повећан је проток кроз капиларе. Повећава се хидростски притисак и повећана је пропустљивост капилара.

Повећан проток кроз капиларе доводи до повећаног капиларног притиска. Повишени капиларни притисак има за последицу појаву повећаног пермеабилитета зида капилара, због чега се из крви филтрирају протеини који се таложе у самом зиду капилара и ступају у реакције са протеинима базалне мембране и са ћелијама зида капилара. Као последица тих појава смањује се способност капилара да се дилатирају, што прави т.к. пост капиларну резистенцију, погоршава интракапиларну хипертензију и погоршава даље озлеђивање зида капилара, све док дође до потпуне опструкције капилара. Поред тога, стварају се нови капилари, на њима настају микроанеуризме и крварења из њих.

Овај процес се дешава и код болесника без хипертензије али је интензивнији код особа са т.к. АЦЕ генотипом, односно у око 45% дијабетичара који имају повећано стварање ангиотензина II. У болесника са АЦЕ генотипом и пре развоја хипертензије, постоји прекапиларна хипертензија. На повећан проток могу утицати повећано стварање полиола и вазодилаторних простагландина као што је PG I₂ у мезангијалним ћелијама.

Код оболелих од типа II дијабетеса утицај на хипертензију и пораст прекапиларног притиска утичу инсулинска резистенција и хиперинсулинизам. Услед повећаног прекапиларног притиска долази до повећаног озлеђивања зида капилара и њихове повећане пропустљивости. Удар крвне струје у зид крвног суда, зависи од вискозности крви. Познато је да крв у дијабетичара вискознија за око 1/3 па је струјање крви спорије, што може повећати снагу истецања зида крвног суда, повећано истицање течности из суда и повећану продукцију колагена тип IV. При спором току крви фибриноген и хаптоглобин, који су саставни део базалне мембране, агрегирају еритроците, што још више повећава вискозност крви. И сами еритроцити су измењени, због хипергликемије постоји гликозирање протеина у њиховим мембранама, те је њихова еластичност умањена као и способност да одрже свој конкаван облик. Они постају ригидни и лако праве агрегате. Ћелије ендотелијума су изложене снажним мултидирекционим ударима, што повећава њихову пропустљивост.

Многи поремећаји су описивани у ћелијским процесима у бубрежним ћелијама на експерименталним моделима и у болесника са дијабетесом. Најчешће се поремећаји односе на ендотел гломерула и мезангијалне ћелије. Директни ефекти хипергликемије, (гликозна токсичност), глутатион и стварање глутатион производа и повећано метаболисање гликозе полиолским сорбитолским путем заједно су укључени у развој нефропатије. Недавно је указано на утицај стварања реактивних оксидисаних молекула који настају у полиолско хексаминском путу. Позната је повећана активност великог броја раст фактора. Трансформисани фактор раста β -1, раст фактор везивног ткива (vascular endothelial

growth factor) zajedno postiču fibrozne promene u mezangijumu i intersticijumu. Vascular endothelial growth factor, sintetise se u podocitima, i ima veliku ulogu u održavaњу чврстине ендотелних ћелија гломерула. (7)

Дијабетесну нефропатију карактеруише запаљеска реакција са инфилтрацијом макрофага Мопосуте chemoattractant protein-1 (MCP-1), стимулише макрофагу инфилтрацију у гломерулима и бубрежном интерстичијуму. Макрофаги када се нађу у циркулацији ослобађају запаљеске медијаторе и цитокине, који доводе до оштећења бубрега. Концентрација MCP-1 у болесника са дијабетесом и нефропатијом је повишена. (8,7,6)

Хормон раста, укључујући и инсулину сличан фактор раста -1 изгледа да су повезани са гломеруларном хиперфилтрацијом и хипертрофијом. Уз то они доводе до констрикције еферентних артериола гломерула. Горе наведени хормони стимулишу мезангијске ћелије на пролиферацију и акумулацију ћелија мезангијума. Неколико изоморфних Ц протеин киназа, диацил глицерол, митогене киназе показују активност у дијабетесној нефропатији. Пораст интрагломеруларног притиска утиче на мезангијалне ћелије активира p38 митогене протеин киназе и Ц протеин киназу, које затим постичу трансформисани фактор раста β -1 и fibronectin. Овакав пораст интрагломеруларног притиска може погоршати и ћелијске и биохемијске промене. На крају саме бубрежне ћелије могу се преобразити у фибробласте и проузроковати касну тубулоинтерстицијалну фиброзу. (7)

Међу овим факторима и генетика заузима важно место. Заправо наслеђе и и хипергликемија, ако су изоловано присутни, су неопходни али не и довољни да сами по себи доведу до настајања микроваскуларних компликација.

Хипергликемија

Дуготрајна хипергликемија доводи до неензимског гликозирања протеина. Због тога је поремећена њихова функција. Тако на пример гликолизирање хемоглобина еритроцита повећава његов афинитет према кисеонику, па га зато теже отпусти у периферним ткивима, због чега се развија ткивна хипоксија. Такође, еритроцити због гликолизирања протеина у њиховим мембранама постају мање еластични, теже пролазе кроз мале и сужене крвне судове, склони су стварању агрегата, чиме се хипоксија још више погоршава. Хипергликемија условљава настанак прекапиларне хипертензије, и због гликозилације хемоглобина, која условљава ткивну хипоксију. Она има за последицу капиларну дилатацију и повећану пропустљивост капилара. Глукоза само од себе утиче на пораст интрагломеруларног притиска.

Хипергликемија, токсично делује на ћелије, мења раст ћелија и гена, структуру протеина, повећава њихову екскрецију у екстрацелуларну средину и продукује факторе раста.

Друго, глукоза продукује повећано стварање метаболитских деривата као што су оксиданси и производи глутатиона. Стварање глутатион производа може довести до модификације протеина у ћелијама и екстрацелуларно. Глутатион ендопроизводи се могу везати

за протеинне ћелија што покреће ненормалну ћелијску реакцију. (1,23,14)

Трећи начин на који глукоза може утицати на развој микроваскуларних компликација је метаболизам глицерол полиолским путем. У току дефицита инсулина постоји хипергликемија, јер је оксидативни и неоксидативни пут утилизације поремећен, па се велики део глукозе може метаболизати сорбитолским-полиолским путем у свим ткивима која имају ензиме (алдосо редуктаза) за овај метаболитски пут. У току интезивног метаболизма глукозе полиолским путем настаје дисбаланс у редокс стању пиридин нуклеотид фактора који модулише различите ћелијске функције укључујући и активност важних NaKATP-аза. Последица је повећана пропустљивост зида капилара и повећан проток кроз капиларе.

У току пубертета андрогени делују на полиоски пут веома изражено, што условљава код дечака који оболе пре пубертета, много теже макроваскуларне компликације. Андрогени тај ефекат остварују дејством на алдосо редуктазу, интересантно је да су промене најчешће у оним ткивима у којима је доказано присуство овог ензима (ретина, бубрези, нерви). (18)

Хипертензија

Хипертензија се развија у 20 до 60% оболелих од дијабетичара, зависно од старости, етничке групе и гојазности. Хипертензија у болесника са дијабетесом тип I развија се лагано, а у 12 до 25% са развојем микроалбуминурије. Када се развије нефропатија, 75 до 85% оболелих има хипертензију. У болесника са дијабетесом тип II 30 до 40 % има хипертензију по дијагностиковању болести, проценат се с временом повећава. У болесника са типом I хипертензија је увек последица дијабетесне нефропатије, док је у болесника са типом II метаболитски синдром и присутна инсулинска резистенција имају важну улогу.

Хипертоници, који на унос соли реагују скоком тензије, називају се немодулатори а они код којих не долази до скока тензије су модулатори. У групи болесника тз. немодулатора, због неодговарајућег снабдевања бубрега крвљу, нема могућности заштите од скока тензије, брзом променом протока крви и излучивањем натријума. Ова група дијабетичара чешће има хипертензију.

Систем ренин-ангиотензин-алдостерон битно утиче на волумен циркулишуће течности јер мења проток крви кроз бубреге и бубрежну филтрацију. Вазоконстрикторни учинак ангиотензина II на периферним и бубрежним крвним судовима зависи од прилива натријума и његове ретенције као и ретенције калцијума у глатким мишићним ћелијама у зиду артериола. Исто тако и прилив натријума утиче на надбубреге и стимулише их на појачано лучење алдостерона. Код рестрикције уноса натријума смањена је реакција крвних судова на ангиотензин II а појачан одговор надбубрега. У експериментима је установљено да немодулатори имају повишен ниво ангиотензина II у самим бубрезима, те нису у могућности да повећају проток кроз бубреге, тиме повећају филтрацију, не могу се ослободити вишка натријума и тако не могу да контролишу тензију. Ангиотензин II има кључ-

ну улогу у развоју дијабетесне нефропатије. Сем хемодинамских ефеката, ангиотензин II има неколико нехемодинамских ефеката. Они се односе на поремећену размену кисеоника, накупљање у екстрацелуларном простору, стимулацију и трансформацију фактора раста, повећано стварање везивног ткива и крвних плочица, као и макрофагну активацију. Поред њега и неколико других хормона има утицаја, фактор раста, цитокини и др. (8)

Табела 2. - Фактори укључени у патофизиологију дијабетесне нефропатије.

- Генетска предиспозиција за болести бубрега и кардиоваскуларна оболења
- Хемодинамски - пораст интрагломеруларног притиска
- Биохемијски: гликоза, протеин киназа Ц, диацил глицерол и др.
- Раст фактори - нпр. *insuline-like growth factor -1 (IGF-1)*, трансформинг *growth factor β*,
- Вазоактивни фактори - *vascular endothelial growth factor* ангиотензин, ендотелин и др.

Период микроалбуминурије и терапија

Показатељ почетне нефропатије је ниво албумина у урину <30 мг дневно. Пацијенти са микроалбуминуријом имају инсипијентну нефропатију. Овај процес прогредира и води ка макроалбуминурији када се урином губи више од 300 мг албумина дневно.

Без специфичног лечења, 80% пацијената са типом I дијабетеса и перзистентном микроалбуминуријом, повећа излучивање беланчевина мокраћом за 10 до 20% годишње. Инсуфицијенција бубрега се јавља у 50% болесника са типом I након 10 година од почетка микроалбуминурије и у више од 75% након 20 година од почетка болести. (16)

Развој нефропатије може се пратити:

- мерењем уринарне екскреције албумина (УЕА),
- праћењем артеријског притиска
- мерењем јачине гломерулске филтрације (ЈГФ).

Праћењем ових параметара можемо разликовати пет стадијума у развоју дијабетесне нефропатије: фаза иницијалне хиперфилтрације, фаза нормоалбуминурије, фаза манифестне нефропатије и фаза терминалне бубрежне инсуфицијенције. (2)

Са клиничког аспекта ове фазе се могу свести на три периода:

- I - период нормоалбуминурије,
- II - период микроалбуминурије,
- III - период макроалбуминурије.

Када се једном развије нефропатија, без лечења, долази до пада гломеруларне филтрације. Пад Gf је постепен и јако варијабилан, индивидуалан (2 до 20 μ /ml годишње).

Уз све ране манифестације нефропатије, албуминурија је маркер повећаног ризика за развој кардиоваскуларних оболења и већи морбидитет и морталитет у болесника са типом I и II дијабетеса (23, 24).

Налаз микроалбуминурије је индикација за проверу постојања коморбидитета и агресивно снижавање свих кардиоваскуларних фактора ризика (липиди, пушење, лечење хипертензије). Новије студије указују да је микроалбуминурија независан фактор ризика за развој коронарне болести. (7). Има доказа да снижење нивоа холестерола у серуму доводи до смањења нивоа протеина у урину. (22)

Скрининг албуминурије

- У болесника са типом I, микроалбуминурију треба одредити, 5 година након почетка болести, јер се код ових болесника она скоро никада не развија у самом почетку болести. Посебан опрез код болесника код којих се дијабетес јавио пре пубертета, поготову дечака.

- У болесника са типом II, углавном се не зна када је тачно основна болест почела, из тог разлога у једне трећине на почетку болести већ постоји микроалбуминурија. Ако на првом тестирању нема албумина у урину, контролу треба поновити за годину дана.

- Улога годишње процене је врло важна. После дијагнозе микроалбуминурије и увођења АЦЕ инхибитора или ангиотензин рецептор блокатора, редовне контроле крвног притиска, многи експерти препоручују контролу одговора на терапију и прогресију болести.

- Поред процене нивоа УЕА, и процена гломеруларне филтрације је важна за процену бубрежне функције у болесника са дијабетесом.

У периоду микроалбуминурије, хипергликемија и повишени артеријски притисак су доминантни фактори ризика за даљу прогресију болести. У том смислу терапија би била усмерена на постизање оптималне метаболичке контроле и успостављање стриктне контроле крвног притиска.

Метаболичка контрола је неопходна и у типу I и типу II, у том смислу постоје врло савремени облици лечења у које спада конвенционални начин лечења, интензифицирана терапија и примена инсулинских пумпи (14, 15)

UKPDS (20) студија укључила је у испитивање 5102 болесника са дијабетесом тип II из 23 центара и пратила их од 1977. до 1991. године. Закључци ове студије су да микроваскуларне компликације, пре свега ретинопатија, нефропатија, неуропатија су у тесној вези са нивоом глукозе у крви. Врло јасно је показала да је у типу II дијабетеса пад HbA_{1c} на интензифицираној терапији смањио пораст стопе микроваскуларних компликација за 25%. Пад овог параметра за 1% редукује за 35% микроваскуларне компликације. Резултати су указали да се компликације значајно мање јављају када су вредности овог показатеља, хроничне гликорегулације, мање од 8%.

The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (5), слична горе наведеној али мања студија, испитивала је утицај гликорегулације на настанак микроваскуларних компликација у болесника са дијабетесом тип I. Према резултатима ове студије добра метаболичка контрола редукује и одлаже микроалбуминурију за 54% у групи болесника са дијабетесом тип I.

Примена стриктне контроле артеријског притиска је врло моћан превентивни терапијски приступ. У

овом периоду од изузетног значаја је контрола крвног притиска.

UKPDS студија (20) је потврдила да нижи крвни притисак носи нижи ризик од развоја микроалбуминурије. Када се појави микроалбуминуроурија, контрола гликемије више није пресудан чинилац, одлучујућу улогу у овом периоду има контрола крвног притиска. Није познато колико треба снижавати крвни притисак али је познато да је горња граница 140/80 mmHg. У периоду пре појаве микроалбуминурије нема доказа који је антихипертензив најбоље применити, док у периоду са микроалбуминуријом ипак предност треба дати АЦЕ инхибиторима.

Иако су се многи лекови показали ефикасним у снижавању УЕА, значајну предност показали су инхибитори ангиотензин конвертазе (angiotensin converting enzyme, ACE).

Ова група лекова своје ефекте остварује тако што:

- Смањују интрагломеруларни притисак, за који се претпоставља да преставаља доминантан механизам деструкције гломерула и опадања ЈГФ у дијабетесној нефропатији.

- Редукују пропустљивост мембране

- Враћају изгубљену моћ селективности

- Спречавају гликолизацију протеина, познато је да гликолизирани протеини могу бити токсични за гломеруларне ћелије.

Најчешће цитирана студија, UK Prospective Diabetes Study, (UKPDS)(20), затим HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study, MICRO-HOPE(8) i ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Trial), CAPP (Captopril Prevention Project Trial i FACET), Fosinopril Versus Amlodipine cardiovascular Events Trial и још неколико мањих студија проучавале су утицај АЦЕ инхибитора на реналну функцију и кардиоваскуларни систем у болесника са дијабетесом. Оне су потврдиле несумњиви значај примене ове терапије.

У UKPDS студији упоређени су ефекти АЦЕ инхибитора и бета блокатора на снижење крвног притиска. Обе групе су се показале подједнако ефикасним у снижавању крвног притиска али су АЦЕ инхибитори значајније утицали на развој микроалбуминурије.

Каптоприл примењиван у болесника са микроалбуминуријом и дијабетесом тип I довео је до успорења прогресије дијабетесне нефропатије. Протеинурија је успорена, клиренс креатинина је душло повишен. Бубрежна инсуфицијенција је одложена за 50 %. Рамиприл (HOPE study) у односу на плацебо редукују повећану учесталост смртности од акутног инфаркта миокарда, можданог удара у болесника са дијабетесом тип I и тип II. Поред смањења смртности од оболења срца, овај лек снижава протеинурију у болесника са дијабетесом.

Закључак ових студија био је:

- лекови из групе АЦЕ инхибитора имају предност у односу на друге антихипертензиве због њиховог повољног ефекта на снижавање интрагломеруларног притиска, и зато им треба дати примат у лечењу нефропатије у болесника са дијабетесом,

- артеријски притисак треба одржавати на вредностима од 130/80 mmHg.

- у нормотензивној фази треба применити ниске дозе АЦЕ инхибитора због протективних ефеката на бубрежне ћелије.

У последњој деценији, одобрена је употреба неколико препарата из групе антагониста ангиотезина II у терапији хипертензије. Ови лекови врше блокаду ангиотезин I рецептора и спречавају везивање ангиотезина II за њих.

Резултати студије IRMA (Irbesartan in Hypertensive, Microalbuminuric Patients with NNIDDM study), приказали су повољне ефекте Ирбесартана, на заустављање прогресивног опадања бубрежне функције и микроалбуминурије у болесника са нефропатијом и дијабетесом тип II. Ова студија је испитала 590 пацијента са Дијабетес мелитусом тип II, хипертензијом и перзистентном микроалбуминуријом, и концентрацијом креатинина изнад 1,5 mg/dl за мушкарце и 1,1 mg/dl за жене, у периоду од две године. Пацијенти су примали од 150-300 mg Ирбесартана. Циљ је био одржати крвни притисак нижим од 135/85 mmHg. У групи болесника са 300 mg Ирбесартана у 34% установљено је побољшање и враћање у нормоалбуминурију (p = 0,006), 24% у групи са 150 mg Ирбесартана а у 21% у групи са плацебом.

Друга студија, Antagonist Losartan study, је студија која је такође испитивала лек из групе антагониста ангиотезина. У пројекат је укључено 1413 болесника са Дијабетесом тип II и микроалбуминуријом. Лек је ординан у дози од 50-100 mg дневно и контролисан са плацебо групом. Студија је указала да је у овој групи ниво креатинина опао за 35% док је у групи са плацебом пад био незнатан.

Један од покушаја да се процес нефропатије заустави је и примена спиронолактона. Додавање овог лека у дози од 25 mg/дан у 40% болесника смањује губљење беланчевина урином за 24 недеље. Активација система ренин-ангиотензин стимулише лучење алдостерона, који доводи до општења бубрега. Алдостерон, независно од ренин-ангиотензин система, изазива фиброзу и стварање колагена. Огледи на моделима указују да блокада алдостерона смањује протеинурију. У мањем броју студија, у групи болесника са нефропатијом, лечених АЦЕ инхибиторима, додавање 25 mg/дан спиронолактона у 40% случајева довело је до пада излучивања беланчевина мокраћом. Селективна блокада алдостерона, као монотерапија или у комбинацији са АЦЕ инхибиторима може бити корисна за спречавање дијабетесне нефропатије. (7)

Сматра се да АЦЕ инхибитори имају најбоље ефекте али ако се не постигне жељени успех треба их комбиновати са антагонистима ангиотезина II. Ако једна група није показала резултате треба је заменити другом.

Период макроалбуминурије и терапија

У овом периоду стриктна метаболичка контрола нема доминантну улогу у спречавању развоја оболења. Само регулисање и одржавање крвног притиска у овом периоду може зауставити или успорити даље опадање јачине гломерулске филтрације.

Без адекватног третмана, 20-40% болесника са типом II са микроалбуминуријом, прогредира у правцу нефропатије. Двадест година од почетка нефропатије 20 % сигурно развија бубрежну инсуфицијенцију.

У условима макроалбуминурије, АЦЕ инхибитори имају значајну предност у односу на друге антихипертензивне због деловања на смањење интрагломеруларног притиска који фаворизује даљу деструкцију гломерула. Њихова употреба је контраиндикована ако је серум креатинин изнад 200 mmol/l.

Употреба АЦЕ инхибитора у овој фази болести може погоршати хиперкалиемију. Ово се дешава када клиренс креатинина падне испод 70 мл у минути. Такође могу погоршати хипоренијски алдостеронизам. АЦЕ инхибитори могу бити узрок брзог опадања бубрежне функције. Изазивају кашаљ. Лекови из групе антагониста ангиотезина II не изазивају кашаљ.

И овом периоду треба настојати да се одржи оптимална гликорегулација.

У болесника са бубрежном инсуфицијенцијом треба прилагодити и смањити дозе инсулина према степу пропадања бубрежне функције. Метформин искључити јер постоји могућност акумулације лека и повећаног стварања лактата.

Искуства указују да регулација крвног притиска изузетно важна и има најбоље ефекте на смањење нивоа албумина у урину и прогресију бубрежне болести. Ако се ефекти не могу постићи АЦЕ инхибиторима треба их комбиновати са антагонистима ангиотензин II. (2)

Понекад није могуће ни тада регулисати крвни притисак, у том случају треба додати средства за измокравање, односно диуретике. Понекад је потребно укључити лекове и из групе бета блокатора, блокаторе калцијумових канала или антихипертезиве са централним деловањем.

У макроалбуминуричном периоду испољавају се поремећаји метаболизма липопротеина. Углавном срећемо повишен ниво холестерола, снижен ниво HDL и високе концентрације LDL-холестерола; као и повишен ниво триглицерида. Неопходна је корекција ових поремећаја и примена хиполипемика у складу са бубрежном инсуфицијенцијом (24). У периоду протеинурије статини су контраиндиковани. (8)

Болесници са макроалбуминуријом имају присутну анемију, која фаворизује бубрежну инсуфицијенцију, супституција еритропоетина у раној фази болести је врло користна (16).

Студије на животињама указују да смањење уноса протеина смањује хиперфилтрацију и интрагломеруларни притисак, чиме се успорава прогресију бубрежне болести. У болесника са почетном нефропатијом, препоручена дијета, подразумева 0,8 г на кг дневно односно 10% од дневног уноса калорија. Када једном почне да пада гломеруларна филтрација онда смањење протеина на 0,6 г на кг дневно може довести до смањења гломерулске филтрације и смањења албуминурије. С друге стране исхрана сиромашна протеинима може довести до мишићне слабости. Дијета мора да буде планирана и да одговара потребама болесника са дијабетесом.

Смањен унос фосфора смањује прогресију хроничне бубрежне инсуфицијенције независно од протеинског уноса.

На жалост, дијабетесна нефропатија је прогресивна болест, и када наступи бубрежна инсуфицијенција треба размишљати раније о трансплантацији бубрега или дијализи. Рано постављање васкуларног приступа је нарочито важно у дијабетичара због проблема на крвним судовима изазваним процесом атеросклерозе. Рано започињање дијализе доводи до побољшања клиничког тока.

Употребу радиконтраста ограничити само на случајеве када је то неопходно јер они могу изазвати бубрежну инсуфицијенцију. Пацијент мора да буде добро хидриран и уз употребу ниских доза контраста.

ЗАКЉУЧАК

Годишња провера микроалбуминурије идентификује болеснике са нефропатијом на почетном степену развоја болести. Побољшање метаболичке контроле, агресиван третман артеријске хипертензије и примена АЦЕ инхибитора или антагониста ангиотензин II смањује прогресију нефропатије. Препоручује се строга контрола крвног притиска, за тип II 120/70 mm Hg, а тип I 130/75 mmHg. Осим тога, ограничени унос протеина и други поступци као што је смањење фосфата и натријум хлорида су од изузетног значаја.

Нова терапија односила би се на инхибицију фактора раста и вазопептида, као и утицај на биохемијске факторе као што су инхибиција протеин Ц киназе, инхибиција производа глутатиона и блокаде њихових рецептора. То је терапија будућности која ће имати ефекта тек када се буду разјаснили сви механизми који доводе до појаве нефропатије. До тада остају нам горе наведене могућности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Harvey JN, Rizvi K, Craney L, et al.: Population-based study and analysis of trends in the prevalence of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetic Med* 2001;18:998-1002.
2. Ђорђевић П.: Практични и бaziчни проблеми дијабетологије и болести метаболизма. *Иновације зnanја XI*. Београд 2005.
3. N. Lalić. *Дијабетесна нефропатија у дијабетолошкој пракси*, Diabetes mellitus, *Иновације зnanја X*, 195-200, Београд 2002.
4. De Fronzo RA: Diabetic nephropathy, etiologic and therapeutic considerations, *Diabetes Rev.* 3. 510-564, 1995.
5. 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;329:977-986.
6. Hovind P, Tarnow L, Rossing K, et al. Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1258-64.
7. Yoshua Augustine, Md. Donald G. Vidt, MD. *Diabetic nephropathy*. The Clivenland Clinic, 2004.
8. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO HOPE substudy. *Lancet* 200,355, 253-259.
9. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 1995;47:1703-20.

10. Perkins B, Ficociello LH, Silva KH, et al. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:2285-93.
11. Arun C, Stiddart J, Mackin P, et al. Significance of microalbuminuria in long-duration type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2144-9.
12. Forsblom CM, Groop PH, Groop LC. Predictive value of microalbuminuria in patients with insulin dependent diabetes of long duration. *BMJ* 1992;305:105-13.
13. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63:225-32.
14. Adedapo KS, Abbiyesuku FM, Adedapo AD, et al. Microalbuminuria in controlled type 2 diabetes mellitus patients. *Afr J Med Med Sci* 2001;30:323-6.
15. Vargese A, Deepa R, Rema M, et al. Prevalence of microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus at a diabetes centre in southern India. *Postgrad Med J* 2001;77:399-402.
16. Zamaklar M. Etiopatogeneza dijabetesne mikroangiopatije, Diabetes mellitus, Inovacije znanja, str. 171-180. Bg. 2002.
17. Mogensen Carl E. Hypertension and diabetes, Volume 2 London 2003.
18. Đukanović Lj. Lečenje hronične insuficijencije bubrega u dijabetesnoj nefropatiji. Diabetes mellitus, Inovacije znanja X, 201-207. Beograd 2002.
19. Đurić D. Ateroskleroza, faktori rizika, patogeneza, terapija, prevencija. Beograd 2005.
20. UK Prospective Diabetes 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;352:837-853.
21. Palmer BF. Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347:1256-1261.
22. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME for the CALM Study Group. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ*. 2000;321:1440-4.
23. Yokota T, Utsunomiya K, Murakawa Y, Kurata H, Tajima N. Mechanism of preventive effect of HMG-CoA reductase inhibitor on diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 1999;56 (Suppl 71):S178-S181.
24. Vasan S, Foiles PG, Founds HW. Therapeutic potential of AGE inhibitors and breakers of AGE protein cross-links. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001;10:1977-1987.
25. Timothy C. Evans, MD, PhD, and Peter Capell MD. Diabetic nephropathy, *Clinical Diabetes* vol. 18 No1 Winter 2000.