

UDK 616.61-084:616.379-008.64

ISSN 035-2899, 37(2012) br.2 p.101-109

## PREVENCIJA DIJABETESNE NEFROPATIJE

## PREVENTION OF DIABETIC NEPHROPATHY

*Jelena Pantelić*

DOM ZDRAVLJA SMEDEREVSKA PALANKA

**Sažetak:** Dijabetesna nefropatija (DN) se javlja kod 20-40 % pacijenata sa dijabetesom i vodeći je uzrok terminalne bolesti bubrega (TBB). Perzistentna albuminurija u rasponu 30-300 mg/24h (mikroalbuminurija) kvalifikuje se kao stadijum incipientne dijabetesne nefropatije u tipu 1 dijabetesa i dijabetesu tip 2. Mikroalbuminurija je takođe dobro poznata kao marker povećanog kardiovaskularnog rizika. Kod pacijenata kod kojih se razvije makroalbuminurija ( $\geq 300$ mg/24 h), brza je progresija u TBB. Mere prevencije DN kao što su kontrola glikemije, smanjenje arterijskog pritiska, upotreba inhibitora enzima renin-angiotenzin, antagonista receptora za angiotenzin, blokatora kalcijumskih kanala, lečenje hiperlipidemije, prestanak pušenja, terapija eritropoetinom i restriktivna proteinska dijeta su pokazale da usporavaju pad jačine glomerularne filtracije (JGF) u početnom stadijumu DN. Činjenica je da se bubrežna funkcija može očuvati ako se interveniše u ranom stadijumu bolesti. Međutim, početni stadijum DN često nije prepoznat na vreme, jer je udružen sa multiplim komorbiditetom kao što su hipertenzija, bubrežna osteodistrofija, anemija, sleep apnoea, kardiovaskularne bolesti, hiperparatiroidizam i malnutricija. Rano lečenje ovih komplikacija dijabetesa može znatno odložiti posledice dijabetesne nefropatije (DN).

**Cljučne reči:** prevencija, dijabetes, nefropatija

**Summary:** Diabetic nephropathy (DN) occurs in 20–40% of patients with diabetes and is the single leading cause of the end-stage renal disease (ESRD). Persistent albuminuria in the range of 30–300mg/24h (microalbuminuria) has been shown to be the stage of incipient diabetic nephropathy in type 1 and in type 2 diabetes. Microalbuminuria is also a well-established marker of increased cardiovascular disease risk. Patients with microalbuminuria who progress to macroalbuminuria ( $\geq 300$  mg/24 h) are likely to progress to ESRD over a period of years. Prevention of diabetes nephropathy has been shown to retard glomerular filtration rate (GFR) decline in the early stage of diabetes nephropathy – the prevention measures are glycaemic control, blood pressure reduction, angiotensin-converting enzyme inhibition, angiotensin receptor antagonism, calcium channel blockade, cholesterol reduction, smoking cessation, erythropoetin therapy and dietary protein restriction. The fact is that the opportunity for the preservation of renal function is the greatest when the intervention is instigated at an early stage. However, the early stage of diabetes nephropathy is frequently unrecognized and accompanied by multiple associated comorbidities including hypertension, renal osteodystrophy, anaemia, sleep apnoea, cardiovascular disease, hyperparathyroidism and malnutrition. Early treatment of these complications of diabetes could considerably postpone the outcomes of diabetes nephropathy.

**Key words:** prevention, diabetes, nephropathy

### UVOD

Dijabetesna nefropatija (DN) je mikrovaskularna komplikacija dijabetesa tip 1 i dijabetesa tip 2 i jedan od etioloških faktora hronične bolesti bubrega (HBB). DN se karakteriše prisustvom perzistentne albuminurije, hipertenzije, retinopatije, progresivnim padom bubrežne funkcije kao i povećanim rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Incidenca DN se povećava sa dužinom trajanja dijabetesa. Veoma mali broj obolelih od dijabetesa razvije DN u prvih 10 godina trajanja bolesti [1]. Nakon 10-15 godina stabilne bubrežne funkcije ili hiperfiltracije, u 20-40% pacijenata sa dijabetesom se javlja mikroalbu-

minurija [1]. Ukoliko se kod ovih pacijenata ne bi uvela renoprotektivna terapija, došlo bi do razvoja manifestne nefropatije koja se karakteriše makroalbuminurijom i padom jačine glomerularne filtracije (JGF) [1]. Većina bolesnika sa početnim stadijumom HBB je asimptomatska, te je od velikog značaja da se što pre identifikuju takvi pacijenti ne bi li im se obezbedio odgovarajući tretman u cilju sprečavanja dalje progresije bubrežne bolesti, ali i redukcije rizika za kardiovaskularne bolesti kojem su izloženi ovi pacijenti [1]. TBB je povezana sa povećanim komorbiditetom i mortalitetom, kao i sa visokom cenom terapije zamene bubrežne funkcije [1].

### Patofiziologija DN

DN se odlikuje dugim periodom klinički “neme” faze u toku koje dolazi do funkcionalnih i strukturnih promena [1]. Funkcionalne promene su hemodinamske promene u glomerulima i karakterišu se hiperfiltracijom, hiperperfuzijom i albuminurijom [1]. Hiperfiltracija i hiperperfuzija su najranije promene koje dovode do razvoja DN. Strukturne promene se odlikuju zadebljanjem glomerularne i/ili tubularne bazalne membrane i glomerulosklerozom. Funkcionalne i strukturne promene su međusobno isprepletane jer hiperglikemija stimuliše sintezu angiotenzina II koji ispoljava hemodinamske, inflamatorne i profibrogene efekte na bubrežne ćelije [1].

### Patogeneza DN

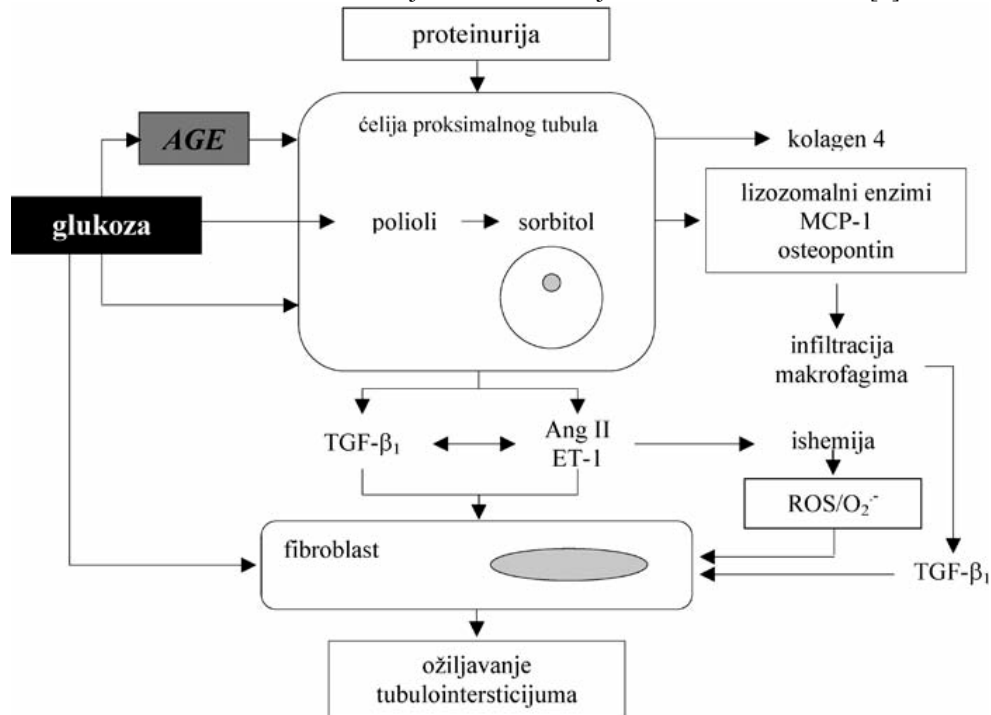
Povećana koncentracija glukoze stimuliše povećanu transkripciju mRNA za TGF- $\beta$ 1, povećano stvaranje i oslobađanje TGF- $\beta$ 1 u mezangijumskim ćelijama, kao i povećano stvaranje i oslobađanje proteina vanćelijskog matriksa (kolagen tip 4, fibronektin, laminin). Sve to za posledicu ima razvoj glomeruloskleroze i napredovanje dijabetesne nefropatije [2]. Povećana koncentracija glukoze dovodi i do glikacije serumskih i tkivnih proteina. Završni pro-

izvodi glikacije - AGE-P (jedinjenja glukoze i proteina) visoko su reaktivni, vezuju se za receptore na površini makrofaga, dovode do povećanog stvaranja i oslobađanja prozapaljenskih medijatora (TNF- $\alpha$ , IL-1, PDGF i IGF-1), koji stimulišu u mezangijumske ćelije da pojačano stvaraju proteine vanćelijskog matriksa, što dodatno pospešuje razvoj glomeruloskleroze [2].

Povećana koncentracija glukoze, poliola (sorbitola) i proizvoda glikacije, ne oštećuje samo glomerul nego i tubulointercijum, shema 1 [2-4].

Dijabetesna nefropatija nastaje kao posledica složenih interakcija između glomerula, tubula, intersticijuma i vaskularnih struktura bubrega [4]. Između epitelnih ćelija proksimalnih tubula i fibroblasta intersticijuma, u uslovima hiper-glikemije 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 $\beta$ 1 [4]. Oslobođeni medijatori dovode do infiltracije intersticijuma monocitima/makrofagima i ožiljavanja tubulointercijuma [4-7].

Schema 1. Mehanizmi oštećenja tubulointercijuma kod bolesnika s DN[8]



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

### **Klinički tok DN**

DN prolazi kroz pet stadijuma: stadijum hemodinamskih promena, stadijum strukturalnih promena, stadijum incipijentne DN, stadijum klinički manifestne DN i završni stadijum oštećenja bubrega [8]. Početni stadijumi DN (stadijum I i II) uglavnom su asimptomatski i odlikuju se funkcionalnim ili strukturalnim promenama bubrega uz moguću pojavu arterijske hipertenzije. Nivo azotnih materija (ureja i kreatinin) u ovim stadijumima su u granicama referentnih vrednosti. Stadijum incipijentne DN se odlikuje pojavom albuminurije 30-300mg/24h koja se javlja 10-15 godina od početka dijabetesa [8]. Stadijum klinički manifestne nefropatije se odlikuje makroalbuminurijom >

300mg/24h, odnosno proteinurijom >500mg/24h[8].

U odmaklijim stadijumima DN dolazi do pojave azotemije koja se pogoršava sa padom JGF, zatim dolazi do promena u laboratorijskim parametrima, što ukazuje na disfunkciju i u drugim organskim sistemima. Na kraju bubrežna bolest progredira do terminalnog stadijuma koji zahteva dijalizni tretman ili transplantaciju bubrega. Dijabetesna nefropatija je najčešći uzrok TBB.

Kod 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/1,73m<sup>2</sup> godišnje [8].

Tabela 1. Stadijumi DN(modifikovana tabela iz literature(1))

Stadijumi DN	JGF (mL/min./1,73m <sup>2</sup> )	Stepen albuminurije
0 Faktori rizika za HBB	> 90	Normoalbuminurija
I Stadijum hemodinamskih promena(hiperfiltracija)	< 90	Normoalbuminurija
II Stadijum strukturalnih promena	60-89	Normoalbuminurija
III Stadijum incipijentne DN	30-59	Mikroalbuminurija (30-300mg/24h)
IV Stadijum klinički manifestne DN	15-29	Makroalbuminurija (>300mg/24h)
V Završni stadijum oštećenja bubrega	<15	

Tabela 2. Klinički parametri DN(1)

Incipijentna DN	Klinički manifestna nefropatija	Terminalna bubrežna insuficijencija
↑ JGF, nefromegalija, mikroalbuminurija	Proteinurija >500 mg/dan, HTA, ↓ JGF, retinopatija	-

### **Koje terapijske mere preveniraju dijabetesnu nefropatiju?**

#### **Kontrola glikemije**

S obzirom na to da je dijabetes melitus sve češći uzrok pojave DN, kao bubrežne bolesti koja vodi u TBB, to je kontrola glikemije kod ovih pacijenata veoma bitna za prevenciju DN. Dobra kontrola glikemije i njeni efekti na razvoj nefropatije se prate promenama u nivou glikemije i vrednosti HbA1c (glikoliziranog hemoglobina).

Primena metformina udružena je sa smanjenjem rizika razvoja i progresije dijabetesne nefropatije. Međutim, metformin ne treba koristiti kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (kreatinina u serumu ≥133 mmol/l kod muškaraca i ≥ 124 mmol/l kod žena), ili kod bolesnika sa smanjenim klirensom endogenog kreatinina (JGF < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), zbog rizika od laktične acidoze [9, 10, 11].

Intenzivirana insulinska terapija (IIT-PEN, insulinska pumpa), kod bolesnika koji boluju od dijabe-

tesa tip 1 i tip 2, omogućava bolju glikoregulaciju (glikozilirani hemoglobin-HbA1c <7%) i smanjuje rizik za razvoj i progresiju dijabetesne nefropatije, tabela 3 [11, 12].

Nekoliko kontrolisanih randomiziranih studija je pokazalo da intenzivna kontrola glikemije znatno smanjuje rizik od razvoja mikroalbuminurije, makroalbuminurije i/ili nefropatije kod pacijenata sa dijabetesom tip1 [14, 15] i tip 2 [10, 13]. Na osnovu ovih studija CARI (The Caring for Australians with Renal Insufficiency) smernice preporučuju da vrednost ciljanog PPG (preprandijalna glukoza) bude između 4,4-6,7mmol/L a HbA1c≤7% za sve pacijente sa dijabetesom [16]. Međutim, trenutno nema dokaza da glikoregulacija menja ishod već razvijene nefropatije.

#### **Smanjenje arterijskog pritiska**

Mnoge kontrolisane randomizirane studije su pokazale da je smanjenje arterijskog pritiska povezano sa značajnim smanjenjem JGF (1,1-6,2 mL/min godišnje) kod dijabetičara [22-30] i nedija-

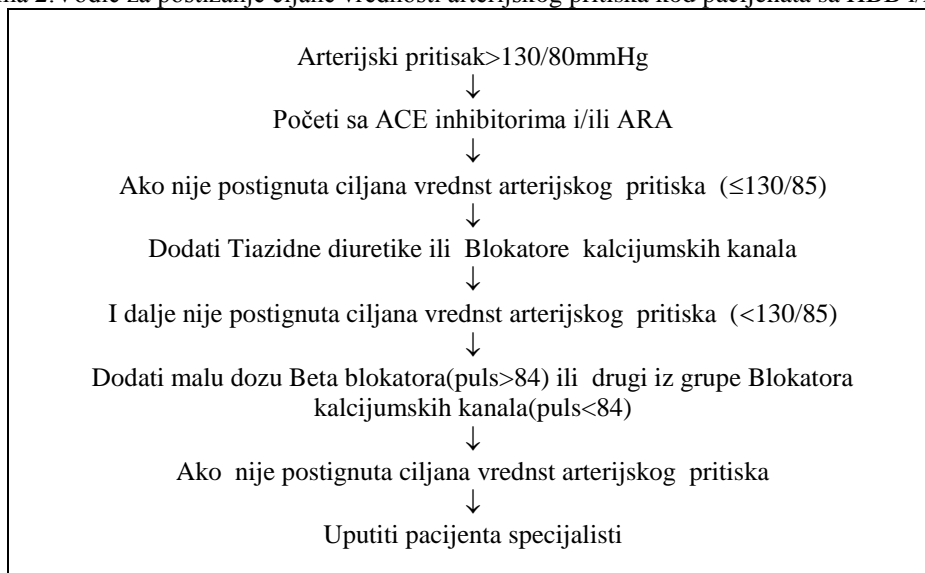
betičara [17-21] sa TBB. Regresivne meta analize su potvrdile da je svako smanjenje arterijskog pritiska za 10 mm Hg dobit za očuvanje JGF od 3,7 -5,0 mL/min godišnje. Stepenu očuvanja bubrežne funkcije uslovljen smanjenjem arterijskog pritiska je proporcionalan stepenu proteinurije, pa je njegovo smanjenje sledeći korak u lečenju [21, 32, 33].

U multicentričnoj studiji „Modifikacija dijete u bolestima bubrega” pokazana je razlika u padu srednje vrednosti JGF između grupa pacijenata sa niskim i normalnim arterijskim pritiskom. Najveće smanjenje vrednosti JGF je bilo među pacijentima sa proteinurijom >3g/dan (približno 4 mL/min godišnje), srednje među pacijentima sa proteinurijom 1-3 g/dan (približno 2 mL/min godišnje) i

najmanje među pacijentima sa proteinurijom <1g/dan (0 mL/min godišnje) [32]. Štaviše, svako smanjenje proteinurije za 1 mg/dan praćeno upotrebom antihipertenzivne terapije je bilo povezano sa smanjenjem JGF za 0,9-1,3 mL/min godišnje [32]. Da bi se postigle ciljane vrednosti arterijskog pritiska potrebno je u terapiju uvesti 3-4 antihipertenzivna leka.

Ujedinjeni Nacionalni komitet je preporučio da ciljani arterijski pritisak kod pacijenata sa dijabetesom i HBB bude ispod 130/85 mmHg, a po smernicama Svetske zdravstvene organizacije vrednosti ciljanog arterijskog pritiska kod pacijenata sa proteinurijom >1g/24h moraju biti ispod 125/75 mm Hg [34]. Praktična primena ovih smernica prikazana je u shemi 2.

Shema 2. Vodič za postizanje ciljane vrednosti arterijskog pritiska kod pacijenata sa HBB i/ili DN



### ACE inhibitori

ACE inhibitori su pokazali da usporavaju progresiju TBB kod dijabetičara [25-27, 41-50] i ne dijabetičara [19, 21, 33, 35-40] i kao efikasnija terapija u odnosu na  $\beta$ - blokatore, diuretike i blokatore kalcijumskih kanala [50, 51]. Smanjenje relativnog rizika za razvoj TBB upotrebom ACE inhibitora se kreće od 30-50 %. Iako nije bilo međusobnih poređenja, nema dokaza da bilo koji ACE inhibitor ima prednost u odnosu na druge iz grupe.

Utvrđeno je da ACE inhibitori obezbeđuju renoprotekciju i kod početno povišene proteinurije, čak i one >3 g/dan [33]. Stepenu renoprotekcije ACE inhibitorima veći je i kod pacijenata sa težim oštećenjem bubrega kao i kod onih koji imaju porast serumskog kreatinina na početku lečenja [17, 25, 31, 52]. Zato je važno da se ACE inhibitori ne povlače iz terapije pacijenata sa TBB, čak iako dođe do

akutnog porasta serumskog kreatinina za 30 % [31]. On se stabilizuje tokom 2 meseca terapije ACE inhibitorima zbog čega ovi pacijenti imaju i najveću dobit od terapije ACE inhibitorima [31]. Štaviše, nekoliko studija je potvrdilo da je rast serumskog kreatinina reverzibilan kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima čak i nakon 6 godina po prestanku lečenja [53]. Ako je rast serumskog kreatinina iznad 30% od početne vrednosti, ACE inhibitori bi trebalo povući iz terapije i razmotriti mogućnost postojanja bilateralne stenoze renalnih arterija [31]. ACE inhibitore takođe, treba povući iz terapije ukoliko je kalijum >6 mmol/l uprkos redukcionoj dijeti, smanjenju unosa kalijuma i istovremenoj terapiji diureticima. Učestalost ove komplikacije kod pacijenata sa TBB je 2% sa prosečnim rastom serumskog kalijuma od 0,5 mmol/l.

Treba napomenuti da je studija o efikasnosti rami-prila u nefropatiji pokazala da je pad JGF dvostruko brži kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 nego u placebo kontrolisanoj studiji [33].

#### **Antagonisti receptora za angiotenzin (ARA)**

Za razliku od studija o ACE inhibitorima, postoje 3 kontrolisane randomizirane studije o ARA kod pacijenata sa DN dijabetesa tip [22-24]. Ova istraživanja su pokazala da ARA značajno smanjuje prelazak mikro u makroalbuminuriju i progresiju DN u TBB.

Pet randomiziranih uporednih studija je pokazalo da je kombinovana terapija ACE inhibitorima i ARA kod normo ili hipertenzivnih pacijenata sa HBB postigla i antihipertenzivni i antiproteinurijski efekat u poređenju sa drugim lekovima [54-58]. Ova studija je takođe pokazala bolju kontrolu arterijskog pritiska kod dijabetesa tip 2 upotrebom kombinovane terapije, ali nije ragistrovala bilo kakvu značajnu promenu mikroalbuminurije zbog relativno kratkog vremena praćenja [59]. Učestalost neželjenih efekata upotrebom kombinovane terapije ACE i ARA, kao što je hiperkalijemija, slična je kao kod monoterapije ARA.

#### **Blokatori kalcijumskih kanala**

Nema mnogo studija o uticaju blokatora kalcijumskih kanala za razliku od studija o ACE inhibitorima i ARA na osnovu kojih bi se moglo zaključiti da je renoprotektivni efekat ispred antihipertenzivnog efekta.

Dve male ali značajne kontrolisane randomizirane studije o uticaju Verapamila i/ili Diltiazema na DN su pokazale da usporavaju progresiju TBB slično kao i ACE inhibitori [60], a superiornije u odnosu na  $\beta$ -blokatore [59]. Štaviše, studija o DN je pokazala da Amlodipin ima manji efekat na smanjenje progresije DN kod dijabetesa tip 2 u odnosu na Ibersartan [22]. U kontrolisanoj randomiziranoj studiji koja je obuhvatila 37 dijabetičara, dodavanje blokatora kalcijumskih kanala ACE inhibitorima pokazalo je superioran antiproteinurijski efekat u poređenju sa monoterapijom ACE inhibitorima iako nije bilo razlike u padu JGF tokom jedne godine praćenja [61].

Na osnovu gore pomenutih studija može se zaključiti da bi blokatore kalcijumskih kanala trebalo koristiti kao lekove druge linije u prevenciji progresije TBB.

#### **Lečenje hiperlipidemije**

Meta analiza jedanaest kontrolisanih randomiziranih studija i dve uporedne randomizirane studije je pokazala da je snižavanje lipoproteina

(većinom su pacijenti bili na terapiji statinima sa približnim brojem na nikotinu) povezano sa značajnim padom proteinurije i smanjenjem JGF od 1,44 mL/min godišnje kod pacijenata sa TBB [62]. Iako je ukupan broj pacijenata bio mali, ne mogu se zanemariti rezultati objedinjenih studija o antiproteinurijskom efektu i njegovom statističkom značaju.

Najnovija kontrolisana randomizirana studija koja je obuhvatila 56 pacijenata sa HBB na atorvastatinu je pokazala značajan antiproteinurijski efekat i usporavanje rasta klirens kreatinina tokom jedne godine [63]. Renoprotektivni efekti ACE inhibitora i ARA se pojačavaju dodavanjem atorvastatina [63].

Kod pacijenata sa DN koji imaju povećanu koncentraciju ukupnog i LDL holesterola dolazi do ubrzanog gubitka bubrežne funkcije [64]. 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 [64]. Kod bolesnika s visokim rizikom (dijabetes melitus, hronična slabost bubrega) ili kod bolesnika s koronarnom bolešću srca, prema ETF (European Task Force) ciljani nivo LDL holesterola treba da bude 3 mmol/l, a prema NCEP (National Cholesterol Education Program) smernicama 2,6 mmol/l (Tabela 3) [65-68].

#### **Restriktivna proteinska dijeta**

Veza između restriktivne proteinske dijeta i TBB je proučavana na četiri meta analize, ali samo dve kontrolisane randomizirane studije su pokazale da redukcija proteina u ishrani ima statistički i klinički značajan efekat na smanjenje telesne težine i bihemijske parametre [69-72].

Ovaj režim ishrane podrazumeva smanjeni unos belančevina životinjskog porekla, od 0,5 do 0,8 g/kg TT/24 h, u odnosu na normalni unos koji iznosi od 1,0 do 1,2 g/kg TT/24 h [69], tabela 3. To podrazumeva i adekvatnu nadoknadu esencijalnih amino kiselina radi sprječavanja eventualne malnutricije u ovih bolesnika. Ovakva redukcija belančevina u ishrani značajno usporava gubitak preostalih nefrona, posebno u odmakloj HBB, kada je JGF < 25 ml/min [69].

Iz ovog razloga CARI smernice preporučuju redukciju unosa proteina za usporenje progresije TBB [16].

#### **Eritropoetin (EPO)**

Primena EPO u lečenju renalne anemije je značajno uticala na korekciju anemijskog sindroma, pojavu komorbidnih stanja i rehabilitacija u pacijenata sa

HBB. Efekti primene EPO u dijaliznih pacijenata su dobro poznati i dugo izučavani. Kada je primena EPO kod predijaliznih pacijenata u pitanju, neophodno je jasno definisati nekoliko pojmova:

- ciljne vrednosti hemoglobina (Hb) i hematokrita (Ht),

- vreme otpočinjanja lečenja,

- doza i način primene leka.

Termin „ciljni“ označava one vrednosti Hb i Ht koje, kada se postignu, imaju najveću korist za pacijenta, sa najmanje štetnih efekata. Na osnovu opšte prihvaćenih DOQI smernica [73], vrednost Ht od 0,33 do 0,36 i Hb od 11g/dl do 12g/dl predstavljaju ciljne vrednosti (Tabela 3).

Terapiju EPO započeti kada je vrednost Hb ispod 11g/dl a Ht<33% [74].

Doziranje i način primene EPO su jako značajni za uspeh terapije. Na osnovu DOQI preporuka, EPO se daje supkutano. Kod pacijenata sa adekvatnom rezervom gvožđa i bez znakova infekcije uobičajeno se daje od 80 do 120 IU/kg TT nedeljno, podeljeno u 2-3 doze [73]. Efekti se prate mesečno a očekivani porast Hb bi trebalo da bude 1 do 2g/dl/mesečno [73].

#### **Prestanak pušenja**

Velika nasumična kontrolisana studija je pokazala da je pušenje nezavistan faktor rizika za tešku proteinuriju i klinički značajno propadanje funkcije bubrega [75]. Bivši pušači nisu bili u povećanom riziku dokazujući tako da je prestanak pušenja povezan sa smanjenjem rizika za progresiju bubrežne bolesti [75].

U retrospektivnim studijama na dijabetičarima pokazano je da pušenje povećava rizik od mikroalbuminurije [76] skraćujući vremenski interval od početka dijabetesa do pojave albuminurije [77] ubrzavajući progresiju DN u TBB

[77]. Prestanak pušenja je u vezi sa smanjenjem proteinurije i progresije DN kod dijabetičara.

Tabela 3. Faktori rizika za progresiju DN i prevencija progresije DN (modifikovana tabela iz lit. (2))

Faktori rizika za progresiju DN	Prevenција(ciljevi)
Arterijski pritisak	Arterijski pritisak <130/80mmHg
Blokada sistema renin -angiotenzin	Proteinurija<0,5g/24h
Hiperlipidemija	LDL holesterol <2,6mmol/l
Hiperglikemija	HbA1c<7%
Unos proteina	Hipoprotejska dijeta 0,8g/kg/dan
Anemija	Hemoglobin =11-12g/dl

#### ZAKJUČAK

Raspoloživi dokazi ukazuju da je TBB čest, potcenjen i teško rešiv problem. Najvažniji cilj kod pacijenata sa TBB je redukcija arterijskog pritiska do ciljanih vrednosti (<130/85 mmHg, ako je proteinurija < 1g/dan ili 125/75mmHg, ako je proteinurija >1g/dan). Na osnovu do sada prikupljenih dokaza, ACE inhibitori ostaju lekovi prve linije iako noviji dokazi potvrđuju da i ARA mogu imati renoprotektivni efekat na DN kod dijabetesa tip 2. U cilju postizanja preporučenih vrednosti arterijskog pritiska potrebno je u terapiju uvesti nekoliko antihipertenzivnih lekova (obično 3-4). Kombinacija ACE inhibitora ili ARA sa blokatorima kalcijumskih kanala obezbeđuje bolji terapijski efekat.

Strategije koje su se takođe pokazale kao efikasne su upotreba statina, prestanak pušenja, korekcija bubrežne anemije eritropoetinom, edukacija pacijenata. Kontrola glikemije je efikasna primarna prevencija u dijabetesu tip 2, ali ostaje da se pokaže njena efikasnost u sekundarnoj prevenciji. Restriktivna proteinska dijeta daje skroman doprinos u lečenju TBB, zbog loših navika u ishrani.

Činjenica je da se bubrežna funkcija može očuvati ako se renoprotektivna terapija upotrebi u ranom stadijumu bolesti, iako su, na žalost, mnoge poznate komplikacije prisutne u ranom stadijumu bubrežne bolesti. Pacijenti sa DN zahtevaju veći broj hospitalizacija i poseta lekaru godišnje, što svakako povećava troškove lečenja.

#### LITERATURA

1. Čabarkapa V. Odnos specifičnih biomarkera i progresija HBB u bolesnika sa dijabetesnom nefropatijom [doktorska disertacija]. Medicinski fakultet u Novom Sadu, 2011.
2. Schleicher E, Kolm V, Ceol M, Nerlich A. Structural and Functional Changes in Diabetic Glomerulopathy. *kidney Blood Press Res* 1996; 19 (5): 305-15.
3. Hamada Y, Araki N, Horiuchi S, Hotta N. Role of polyol pathway in nonenzymatic glycation. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 Suppl 5: 95-8.
4. 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.
5. Phillips AO, Janssen U, Floege J. Progression of Diabetic Nephropathy. *Kidney Blood Press Res* 1999; 22 (1-2): 81-97.
6. Ruggenti P, Remuzzi G. Nephropathy of type 1 and type 2 diabetes: diverse pathophysiology, same treatment? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (12): 1900-2.
7. Salahudeen Ak, Kanji V, Reckelhoff JF, Schmidt AM. Pathogenesis of diabetic nephropathy: a radical approach. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (4): 664-8.
8. Petrović D, Nikolić A, Stojimirović B. Klinički značaj faktora rizika u sprečavanju progresije dijabetesne nefropatije. *Pons* 2011; 26:19-25.
9. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenti P. Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2002; 346 (15): 1145-51.

10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
11. 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.
12. 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.
13. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S 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: 103–17.
14. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000; 342: 381–9.
15. Barbosa J, Steffes MW, Sutherland DE, Connett JE, Rao KV, Mauer SM. Effect of glycemic control on early diabetic renal lesions. A 5-year randomized controlled clinical trial of insulin-independent diabetic kidney transplant recipients. *JAMA* 1994; 272: 600–6.
16. Harris DCH, Johnson DW, Matthews T, Thomas M, Nichols K, Nankivell B et al. The Caring for Australians with Renal Insufficiency (CARI) guidelines. Part 2 – Early kidney disease guidelines: prevention of progression of kidney disease. Adelaide: Australian Kidney Foundation and Australian and New Zealand Society of Nephrology [cited 29 May 2002]. Available from: [URL:http://www.kidney.org.au/cari/drafts/new/prevention.html](http://www.kidney.org.au/cari/drafts/new/prevention.html)
17. Klahr S, Breyer JA, Beck GJ, Dennis VW, Hartman JA, Roth D et al. Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of polycystic kidney disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5:2037–47.
18. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, de Zeeuw D, de Jong PE. Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1963–74.
19. Giatras I, Lau J, Levey AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1997; 127: 337–45.
20. Hebert LA, Kusek JW, Greene T, Agodoa LY, Jones CA, Levey AS et al. Effects of blood pressure control on progressive renal disease in blacks and whites. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Hypertension* 1997; 30: 428–35.
21. GISEN Group. 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 (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997; 349: 1857–63.
22. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB 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: 851–60.
23. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–9.
24. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870–78.
25. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–62.
26. Weidmann P, Boehlen LM, de Courten M. Effects of different antihypertensive drugs on human diabetic proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 582–4.
27. Weidmann P, Schneider M, Bohlen L. Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy: an updated meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 Suppl 9: 39–45.
28. Lewis JB, Berl T, Bain RP, Rohde RD, Lewis EJ. Effect of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy. Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 809–17.
29. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 Suppl 2: B54–64.
30. Crepaldi G, Carta Q, Deferrari G, Mangili R, Navalesi R, Santeusanio F et al. Effects of lisinopril and nifedipine on the progression to overt albuminuria in IDDM patients with incipient nephropathy and normal blood pressure. The Italian Microalbuminuria Study Group in IDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 104–10.
31. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 2000; 160: 685–93.
32. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW et al. The effects of dietary protein restriction and bloodpressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 877–84.
33. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. *Lancet* 1998; 352: 1252–56.
34. The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 1993;153:154–83.
35. Zucchelli P, Gaggi R, Zuccala A. Angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists in the progression of renal insufficiency. *Contrib Nephrol* 1992; 98: 116–24.
36. Kamper AL, Strandgaard S, Leyssac PP. Effect of enalapril on the progression of chronic renal failure. A randomized controlled trial. *Am J Hypertens* 1992; 5: 423–30.
37. Hannedouche T, Landais P, Goldfarb B, el Esper N, Fournier A, Godin M et al. Randomised controlled trial of enalapril and beta blockers in non-diabetic chronic renal failure. *BMJ* 1994; 309: 833–7.
38. Himmelmann A, Hansson L, Hansson BG, Hedstrand H, Skogstrom K, Ohrvik J et al. ACE inhibition preserves renal function better than beta-blockade in the treatment of essential hypertension. *Blood Press* 1995; 4: 85–90.
39. Ihle BU, Whitworth JA, Shahinfar S, Cnaan A, Kincaid-Smith PS, Becker GJ. Angiotensin-converting enzyme inhibition in nondiabetic progressive renal insufficiency: a controlled doubleblind trial. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 489–95.
40. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition

- in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 939–45.
41. 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. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000; 355: 253–9.
  42. Lovell HG, ed. Are angiotensin converting enzyme inhibitors useful for normotensive diabetic patients with microalbuminuria? Oxford: Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD002183. Update in: Cochrane Database Syst Rev 2001; (1): CD002183.
  43. Marre M, Chatellier G, Leblanc H, Guyene TT, Menard J, Passa P. Prevention of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive diabetics with microalbuminuria. *BMJ* 1988; 297: 1092–5.
  44. Bilo H, Kluitman E, van Ballegoie E, Potter van Loon BJ, Bakker K, Michels B et al. Long term use of captopril or nifedipine in normotensive microalbuminuric patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res* 1993; 23:115–22.
  45. Chase HP, Garg SK, Harris S, Hoops S, Jackson WE, Holmes DL. Angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for young normotensive diabetic subjects: a two-year trial. *Ann Ophthalmol* 1993; 25: 284–9.
  46. Hallab M, Gallois Y, Chatellier G, Rohmer V, Fressinaud P, Marre M. Comparison of reduction in microalbuminuria by enalapril and hydrochlorothiazide in normotensive patients with insulin dependent diabetes. *BMJ* 1993; 306: 175–82.
  47. Mathiesen ER, Hommel E, Giese J, Parving HH. Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *BMJ* 1991; 303: 81–7.
  48. Parving HH, Hommel E, Damkjaer NM, Giese J. Effect of captopril on blood pressure and kidney function in normotensive insulin dependent diabetics with nephropathy. *BMJ* 1989; 299:533–6.
  49. Agardh CD, Garcia-Puig J, Charbonnel B, Angelkort B, Barnett AH. Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine. *J Hum Hypertens* 1996;10:185–92.
  50. Lebovitz HE, Wiegmann TB, Cnaan A, Shahinfar S, Sica DA, Broadstone V et al. Renal protective effects of enalapril in hypertensive NIDDM: role of baseline albuminuria. *Kidney Int Suppl* 1994; 45: S150–55.
  51. Nielsen FS, Rossing P, Gall MA, Skott P, Smidt UM, Parving HH. Long-term effect of lisinopril and atenolol on kidney function in hypertensive NIDDM subjects with diabetic nephropathy. *Diabetes* 1997; 46: 1182–8.
  52. Hansen HP, Rossing P, Tarnow L, Nielsen FS, Jensen BR, Parving HH. Increased glomerular filtration rate after withdrawal of long-term antihypertensive treatment in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1995; 47: 1726–31.
  53. Russo D, Pisani A, Balletta MM, De Nicola L, Savino FA, Andreucci M et al. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 851–6.
  54. Kincaid-Smith P, Fairley K, Packham D. Randomized controlled crossover study of the effect on proteinuria and blood pressure of adding an angiotensin II receptor antagonist to an angiotensin converting enzyme inhibitor in normotensive patients with chronic renal disease and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 597–601.
  55. Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, Hansen BV, Parving HH. Dual blockade of the renin-angiotensin system in type 1 patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1019–24.
  56. Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, Jensen BR, Parving HH. Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003; 63: 1874–80.
  57. Rossing K, Christensen PK, Jensen BR, Parving HH. Dual blockade of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover study. *Diabetes Care* 2002; 25: 95–100.
  58. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW et al. 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: 1440–44.
  59. Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50: 1641–50.
  60. Bakris GL, Mangrum A, Copley JB, Vicknair N, Sadler R. Effect of calcium channel or beta-blockade on the progression of diabetic nephropathy in African Americans. *Hypertension* 1997; 29: 744–50.
  61. Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V, McMahon FG. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998; 54: 1283–9.
  62. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59: 260–69.
  63. Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:565–70.
  64. Oda H, keane FW. Lipids in progression of renal disease. *kidney Int* 1997; 52 Suppl 62: 36-8.
  65. Wanner C. Importance of hyperlipidaemia and therapy in renal patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 Suppl 15: 92-6.
  66. 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.
  67. Gaziano JM, Marison JE, Ridker PM. Primary and Secondary Prevention of Coronary Heart Disease. In: Libby P, Bonow RO, Mann Douglas L, Zipes DP, Braunwald E.(eds). *Braunwald,s Heart Disease*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 1093-155.
  68. Petrović D, Nikolić A, Stojimirović B. Poremećaj metabolizma lipida u hroničnoj slabosti bubrega: klinički značaj i lečenje. *Medicinski časopis* 2009;43 (1): 21-7.
  69. Kasiske BL, Lakatua JD, 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: 954–61.
  70. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 627–32.
  71. Fouque D, Laville M, Boissel JP, Chifflet R, Labeeuw M, Zech PY. Controlled low protein diets in chronic renal insufficiency: meta-analysis. *BMJ* 1992; 304: 216–20.
  72. Ihle BU, Becker GJ, Whitworth JA, Charlwood RA, Kincaid Smith PS. The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N Engl J Med* 1989; 321: 1773–7.



73. NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for anemia of chronic renal failure. IV administration of epoetin. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 Suppl 3: S213.
74. Fink JC, Blahut SA, Reddy M, Light P. Use of erythropoietin before the initiation of dialysis and its impact on morbidity and mortality. *Am J Kidney Dis* 2001; 2: 348-55.
75. Bleyer AJ, Shemanski LR, Burke GL, Hansen KJ, Appel RG. Tobacco, hypertension, and vascular disease: risk factors for renal functional decline in an older population. *Kidney Int* 2000; 57: 2072-9.
76. Chase HP, Garg SK, Marshall G, Berg CL, Harris S, Jackson WE, et al. Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type I diabetes. *JAMA* 1991; 265: 614-17.
77. Stegmayr B, Lithner F. Tobacco and end stage diabetic nephropathy. *Br Med J Clin Res Ed* 1987; 295: 581-2.

**Adresa autora:**

Jelena Pantelić  
Dom zdravlja Smederevska Palanka  
Kneza Miloša 4  
Smederevska Palanka  
e-mail : dr\_jel\_pant@yahoo.com

Rad primljen: 28. 08. 2012.  
Rad prihvaćen: 23. 09. 2012.  
Elektronska verzija objavljena: 12. 11. 2012.