

- NCIC CTG MA.21.1.: Results of an interim analysis. Proc Am Soc Clin Oncol 2007; Abstr. 550.
42. *Crown JP, Francis P, Di Leo A i sur.* Docetaxel (T) given concurrently with or sequentially to antracycline-based (A) adjuvant therapy (adjRx) for patients (pts) with node-positive (N+) breast cancer (BrCa), in comparison with non-T adjRx: First results of the BIG 2–98 trial at 5 year median follow-up (MFU). Proc Am Soc Clin Oncol 2006;24: Abstr 519.
 43. *Barett-Lee, Bliss JM, Wardley A i sur.* UK TACT trial results – does everyone need adjuvant taxanes? Eur J Cancer 2008; 6(Suppl):3LB.
 44. *Nowak AK, Ferguson T, Wilcken NR, Ghersi D.* A meta-analysis of taxanes in adjuvant chemotherapy (ACT) of early breast cancer (EBC). Proc Am Soc Clin Oncol 2007; Abstr 545.
 45. *De Laurentis M, Cancellato G, D'Agostino D i sur.* Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: A meta analysis of randomized trials. J Clin Oncol 2008;26:44–53.
 46. *Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD i sur.* Meeting highlights expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. Ann Oncol 2005; 16:1569–83.
 47. *Smith I, Procter M, Gelber i sur.* HERA study team. 2 year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2 positive breast cancer: a randomized controlled trial. Lancet 2007;309:29–36.
 48. *Romond EH, Perez EA, Bryant J i sur.* Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;353:1673–84.
 49. *Slamon D, Eiermann W, Robert N i sur.* Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. Breast Cancer Res Treat 2005;94(Suppl1):S5.
 50. *Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Bono P i sur.* Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Engl J Med 2006;354:809–20.
 51. *Spielman M, Roché H, Humblet Y i sur.* 3-year follow-up of trastuzumab following adjuvant chemotherapy in node positive HER2-positive breast cancer patients: results of the PACS-04 trial. SABCs 2007; Abstr 72.

DIJABETIČKA NEFROPATIJA I PRIMARNE BOLESTI GLOMERULA

DIABETIC NEPHROPATHY AND PRIMARY GLOMERULAR DISEASES

KREŠIMIR GALEŠIĆ, MIRJANA SABLJAR-MATOVINOVIĆ,
INGRID PRKAČIN, IVANA KOVAČEVIĆ-VOJTUŠEK*

Deskriptori: Dijabetičke nefropatije – dijagnoza, patologija, farmakoterapija; Bubrežni glomerul – patologija; Bubrežne bolesti – komplikacije, patologija, farmakoterapija; Šećerna bolest, tip 2 – komplikacije, patologija, farmakoterapija

Sažetak. U bolesnika sa šećernom bolešću primarne bolesti glomerula rijetko se javljaju. Prema dostupnim podacima iz literature dosad je opisano nekoliko oblika primarnih bolesti glomerula u bolesnika od kojih su neki već imali razvijenu dijabetičku nefropatiju. Prepoznavanje nedijabetičke bubrežne bolesti od posebnog je značenja jer se neki oblici primarnih bolesti glomerula mogu uspješno liječiti i izliječiti, za razliku od razvijene dijabetičke nefropatije, te se prognoza bolesnika može značajno poboljšati. Pojava hematurije, težega nefrotskog sindroma, pogoršanje bubrežne funkcije, bez istodobno prisutne dijabetičke retinopatije, upućuju na nedijabetičku bubrežnu bolest. U radu su prikazani bolesnici sa šećernom bolešću u kojih je zbog težega nefrotskog sindroma, nenefrotske proteinurije bez istodobno prisutne dijabetičke retinopatije, hematurije i/ili zbog pogoršanja bubrežne funkcije učinjena biopsija bubrega. Temeljem patohistološke analize bubrežnog tkiva dijagnosticirani su različiti oblici primarnih bolesti glomerula od kojih su neki uspješno liječeni imunosupresivnim lijekovima, što potvrđuje važnost prepoznavanja nedijabetičke bubrežne bolesti u bolesnika sa šećernom bolešću.

Descriptors: Diabetic nephropathies – diagnosis, pathology, drug therapy; Kidney glomerulus – pathology; Kidney diseases – complications, pathology, drug therapy; Diabetes mellitus, type 2 – complications, pathology, drug therapy

Summary. The primary glomerular disease in patients with diabetes mellitus is rare. Several reports have shown that primary glomerular diseases can be superimposed on diabetic nephropathy. The recognition of nondiabetic glomerular diseases in diabetic patients is of utmost importance since they might be successfully treated. This would positively affect the otherwise poor prognosis of renal disease in diabetic patients. The suspicion on nondiabetic renal disease is raised by the appearance of urinary abnormalities such as hematuria, massive nephrotic proteinuria or deterioration in renal function in patients with diabetes mellitus but without coexisting diabetic retinopathy. We report on diabetic patients who underwent renal biopsy because of the massive nephrotic proteinuria and non-nephrotic proteinuria without diabetic retinopathy, hematuria, and because of the deterioration of renal function. On pathohistological examination different types of primary glomerular diseases were found. The diagnosis and the treatment of glomerular diseases improved the renal prognosis in some of these patients.

Liječ Vjesn 2009;131:141–145

U 20–40% bolesnika sa šećernom bolesti razvije se dijabetička bubrežna bolest sa znakovitim promjenama na glomerulima i krvnim žilama, što u konačnici dovodi do kronične bubrežne insuficijencije.¹

Dijabetička nefropatija nije jedini oblik bubrežne bolesti koja se javlja u bolesnika sa šećernom bolešću. Analiza ve-

* **Odjel nefrologije, Interna klinika, KB Dubrava, Zagreb** (prof. dr. sc. Krešimir Galešić, dr. med.), **Odjel nefrologije, Interna klinika, KB Merkur, Zagreb** (prof. dr. sc. Mirjana Sabljarić-Matovinović, dr. med.; doc. dr. sc. Ingrid Prkačin, dr. med.; Ivana Kovačević-Vojtušek, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. K. Galešić, KB Dubrava, Zagreb 10040, Av. G. Suška 6, e-mail: kresog@kdb.hr

Primljeno 8. svibnja 2007., prihvaćeno 17. srpnja 2008.

likog broja biopsija bubrega, najčešće iz prikaza pojedinih bolesnika, pokazala je da se u bolesnika sa šećernom bolesti mogu istodobno naći i dijabetička nefropatija i neka od primarnih bolesti glomerula, odnosno nedijabetička bolest glomerula bez dijabetičke nefropatije. Uz već postojeću dijabetičku nefropatiju nađeni su sljedeći tipovi glomerulonefritisa: idiopatski membranski glomerulonefritis, IgA-nefropatija, lupusni nefritis, Henoch-Schönleinova nefropatija, membranoproliferativni glomerulonefritis, brzoprogresivni glomerulonefritis i fokalna segmentalna glomeruloskleroza.²⁻¹¹ Isti tipovi bolesti glomerula opisani su u bolesnika sa šećernom bolešću, ali bez postojanja dijabetičke nefropatije.^{2-5,7-11}

U radu su opisani bolesnici s primarnim bolestima glomerula i šećernom bolešću s dijabetičkom nefropatijom ili bez nje. Patohistološkom analizom tkiva bubrega dobivenog biopsijom u nekih su bolesnika nađeni izolirani oblici primarnih bolesti glomerula bez istodobno prisutne dijabetičke nefropatije, a u drugih bolesnika primarne bolesti glomerula udružene s dijabetičkom nefropatijom. Slijedom gore navedenoga, kao i izvještaja iz literature proizlazi da dijabetička nefropatija nije obvezno i uvijek jedini uzrok proteinurije i nefrotskog sindroma u dijabetičnih bolesnika. Kako se neke od primarnih bolesti glomerula mogu uspješno liječiti i izliječiti za razliku od dijabetičke nefropatije, koja u razvijenom obliku s manifestnom proteinurijom ima progresivan tijek i dovodi do kroničnog zatajenja funkcije bubrega, otkriće nedijabetičke bubrežne bolesti može značajno promijeniti i poboljšati prognozu u dijabetičnih bolesnika s nefrotskim sindromom i primarnom bolešću glomerula.

Kako bismo pridonijeli boljemu dijagnostičkom pristupu bubrežnoj bolesti u bolesnika sa šećernom bolesti jer može dovesti do otkrivanja nedijabetičke glomerularne bolesti same ili udružene s dijabetičkom nefropatijom, istražili smo rezultate patohistološke analize tkiva bubrega dobivenog biopsijom te analizirali klinički tijek i liječenje glomerularnih bolesti u naših bolesnika sa šećernom bolešću.

Bolesnici i metode

U ovoj retrospektivnoj analizi prikazano je 11 bolesnika muškog spola sa šećernom bolešću, nefrotskim sindromom ili nenefrotskom proteinurijom u kojih je biopsija bubrega učinjena zbog sumnje na nedijabetičku bolest glomerula. U rad su uključeni samo oni bolesnici u kojih je patohistološka analiza tkiva bubrega nakon biopsije pokazala primarnu bolest glomerula uz dijabetičku nefropatiju ili samo bolest glomerula bez dijabetičke nefropatije.

Za patohistološku dijagnozu dijabetičke nefropatije korišteni su sljedeći kriteriji uznapređovalosti bolesti: početna, umjerena i uznapredovala dijabetička nefropatija.¹² Analizirani su sljedeći klinički podaci: dob i spol bolesnika, trajanje šećerne bolesti prije biopsije bubrega, simptomi i znakovi glomerularne bolesti prije biopsije, krvni tlak, nalaz očnog fundusa. Prikupljeni su sljedeći laboratorijski nalazi: kompletna krvna slika, urin, 24-satno izlučivanje proteina, serumski kreatinin, komplement, antistreptolizinski titar, serumski imunoglobulini, antinuklearna protutijela, ANCA-protutijela, klirens kreatinina. Biopsija bubrega učinjena je pod kontrolom ultrazvuka uz lokalnu anesteziju. Bubrežno je tkivo analizirano svjetlosnim, imunofluorescentnim i elektronskim mikroskopom. Nakon liječenja u nekih je bolesnika postignuta potpuna odnosno parcijalna remisija.

Potpuna remisija bolesti definirana je smanjenjem proteinurije <0,3 grama na dan uz stabilnu bubrežnu funkciju, dok je parcijalna remisija obilježena proteinurijom između 0,3–

2,0 grama/dan sa stabilnom koncentracijom kreatinina u serumu <135 $\mu\text{mol/L}$. Tijekom dvije godine bolesnici su mjesečno dolazili na ambulantne kontrole.

Bolesnici s fokalnom segmentalnom glomerulosklerozom (FSGS) liječeni su kortikosteroidima 0,5–1 mg/kg/dan prvi mjesec dana, a nakon toga jednakom dozom svaki drugi dan uz postepeno sniženje doze nakon poboljšanja. U jednog bolesnika s FSGS uz kortikosteroide primijenjen je i ciklofosfamid 1–2 mg/kg/dan uz postupno sniženje doze. Bolesnik s membranskim glomerulonefritisom liječen je na isti način kao i bolesnici s FSGS-om. Bolesnici s IgA-nefropatijom liječeni su pripravkom omega-3 masnih kiselina 2 \times 1 gram uz ACE-inhibitore. Jedan bolesnik s FSGS-om i drugi s bolešću minimalnih promjena liječeni su ciklosporinom u dozi 3–5 mg/kg/dan uz postepeno praćenje laboratorijskih nalaza i postupno sniženje doze lijeka.¹³ Jedan bolesnik s hepatitisom uzrokovanim virusom C i membranoproliferativnim glomerulonefritisom liječen je interferonom i ribavirinom. Svi bolesnici s proteinurijom liječeni su ACE-inhibitorima, kao etabliраним standardnom terapijom (budući da je primjena ACE-inhibitora standardna terapija bolesnika s proteinurijom). Bolesnici s arterijskom hipertenzijom liječeni su također ACE-inhibitorima ili blokatorima angiotenzina II sukladno aktualnim smjernicama.

Rezultati

Ukupno je bilo 11 bolesnika sa šećernom bolešću u kojih je učinjena biopsija bubrega, svi su bili muškog spola u dobi od 43 do 75 godina. Trajanje šećerne bolesti do vremena kada je učinjena biopsija bubrega iznosilo je 1 do 24 godine. Od ukupnog broja 2 bolesnika imala su tip 1 šećerne bolesti, a 9 bolesnika tip 2 bolesti. Proteinurija je bila prisutna u svih bolesnika, a mikrohematurija u 7 bolesnika. Granulirani cilindri, koji su znak bubrežne bolesti i obično se nalaze u bolestima glomerula, nađeni su u 9 bolesnika. Arterijska hipertenzija bila je dijagnosticirana u 9 bolesnika. Krvni tlak uspješno je reguliran ACE-inhibitorima ili blokatorima receptora za angiotenzin II. Dijabetička neproliferativna retinopatija nađena je u 5 bolesnika. Nefrotski sindrom bio je prisutan u 9 bolesnika, a pri biopsiji bubrega oštećena bubrežna funkcija u svih bolesnika s već razvijenom azotemijom. Najvažniji klinički i laboratorijski nalazi prikazani su na tablici 1, 2. i 3. Patološki nalazi u bubrežima prikazani su na tablici 2. Nalaz izolirane primarne bolesti glomerula, bez dijabetičke nefropatije nađen je u 7 bolesnika, dok su u preostala 4 bolesnika nađene udružene primarna bolest glomerula i dijabetička nefropatija. Patohistološkom analizom nađeni su sljedeći oblici glomerularnih bolesti: fokalna segmentalna glomeruloskleroza (3 bolesnika), membranoproliferativni glomerulonefritis (1 bolesnik), IgA-nefropatija (4 bolesnika), bolest minimalnih promjena (1 bolesnik) i membranski glomerulonefritis (2 bolesnika). Kompletna remisija primarne bolesti glomerula postignuta je u 5 bolesnika, a parcijalna u 3 bolesnika. U bolesnika koji su zbog glomerulonefritisa liječeni kortikosteroidima u početku je došlo do porasta glukoze u krvi te je zbog toga povišena doza inzulina. Snižanjem doze kortikosteroida nakon poboljšanja glomerulonefritisa, terapijske doze inzulina vraćene su na početne vrijednosti, tj. doze koje je pacijent dobivao prije početka liječenja kortikosteroidima.

U jednog bolesnika liječenog peroralnim hipoglikemicima nakon primjene kortikosteroida glikemija se poremtila do te mjere da je bilo potrebno uvesti inzulin u terapiju. U dvoje bolesnika s IgA-nefropatijom (redni brojevi bolesnika

Tablica – Table 1. *Klinički i laboratorijski nalazi / Clinical and laboratory data of patients*

| Pacijent Patient | Dob Age | DM tip 1 | DM tip 2 | Trajanje DM u god. | Dijabetička retinopatija Diabetic retinopathy | Terapija DM DM therapy | Hipertenzija Hypertension |
|---------------------|------------|----------|----------|--------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|
| 1. | 46 | + | | 24 | + | inzulin | – |
| 2. | 43 | | + | 4 | + | inzulin | + |
| 3. | 57 | | + | 1 | + | peroralni antidiijabetik oral antidiabetic | + |
| 4. | 48 | + | | 9 | – | inzulin | – |
| 5. | 56 | | + | 1 | – | peroralni antidiijabetik oral antidiabetic | + |
| 6. | 62 | | + | 5 | – | dijeta | + |
| 7. | 75 | | + | 12 | + | peroralni antidiijabetik oral antidiabetic | + |
| 8. | 58 | | + | 2 | – | dijeta | + |
| 9. | 61 | | + | 10 | – | peroralni antidiijabetik oral antidiabetic | + |
| 10. | 54 | | + | 2 | + | inzulin | + |
| 11. | 59 | | + | 1 | – | dijeta/diet | + |

Tablica – Table 2. *Klinički i laboratorijski nalazi / Clinical and laboratory data of patients*

| Pacijent Patient | Indikacija za biopsiju bubrega Indication for renal biopsy | Tip glomerulonefritisa Type of glomerulonephritis | Terapija glomerulonefritisa Glomerulonephritis therapy | Dijabetička nefropatija Diabetic nephropathy |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 1. | nefrotski sindrom nephrotic syndrome | fokalna segmentalna glomeruloskleroza focal segmental glomerulosclerosis | glukokortikoidi ciklofosfamid | umjerena dijabetička nefropatija moderate diabetic nephropathy |
| 2. | nefrotski sindrom nephrotic syndrome | membranoproliferativni glomerulonefritis membranoproliferative glomerulonephritis | interferon ribavirin | nema dijabetičke nefropatije no diabetic nephropathy |
| 3. | nefrotski sindrom nephrotic syndrome | membranski glomerulonefritis membranoproliferative glomerulonephritis | glukokortikoidi ciklofosfamid glucocorticoids cyclophosphamide | nema dijabetičke nefropatije no diabetic nephropathy |
| 4. | nefrotski sindrom nephrotic syndrome | fokalna segmentalna glomeruloskleroza focal segmental glomerulosclerosis | ciklosporin | nema dijabetičke nefropatije no diabetic nephropathy |
| 5. | nefrotski sindrom nephrotic syndrome | IgA-nefropatija IgA nephropathy | glukokortikoidi omega-3 glucocorticoids omega-3 | nema dijabetičke nefropatije no diabetic nephropathy |
| 6. | nefrotski sindrom nephrotic syndrome | bolest minimalnih promjena minimal changes diseases | ciklosporin | nema dijabetičke nefropatije no diabetic nephropathy |
| 7. | nefrotski sindrom nephrotic syndrome | membranski glomerulonefritis membranoproliferative glomerulonephritis | glukokortikoidi ciklofosfamid | početna dijabetička nefropatija incipient diabetic nephropathy |
| 8. | proteinurija i eritrociturija proteinuria and erythrocyturia | IgA-nefropatija IgA nephropathy | omega-3 | nema dijabetičke nefropatije no diabetic nephropathy |
| 9. | nefrotski sindrom nephrotic syndrome | IgA-nefropatija IgA nephropathy | omega-3 | blaga do umjerena mild to moderate |
| 10. | nefrotski sindrom nephrotic syndrome | fokalna segmentalna glomeruloskleroza focal segmental glomerulosclerosis | glukokortikoidi glucocorticoids | umjerena dijabetička nefropatija moderate diabetic nephropathy |
| 11. | proteinurija i eritrociturija proteinuria and erythrocyturia | IgA-nefropatija IgA nephropathy | omega-3 | nema dijabetičke nefropatije no diabetic nephropathy |

su 8. i 9.) koji su liječeni samo ACE-inhibitorima zbog proteinurije i omega-3 masnim kiselinama (jer prema patohistološkom i kliničkom nalazu nije bilo indikacije za imunosupresiju) postignuta je parcijalna remisija jer na kontrolnom pregledu nakon godine dana nije nađena progresivna proteinurije niti poremećaj glomerularne filtracije, a vrijednosti krvnog tlaka bile su dobro regulirane.

U bolesnika s IgA-nefropatijom (redni broj 11.) započeto je liječenje ACE-inhibitorom zbog arterijske hipertenzije i

omega-3 masnim kiselinama. Kako pacijent nije nakon nekoliko mjeseci dolazio na kontrolne pretrage, izgubljen je iz kontrole.

Bolesnik (pacijent pod rednim brojem 10.) koji je liječen kortikosteroidima zbog fokalne segmentalne glomeruloskleroze s teškim nefrotskim sindromom (proteinurija >10 grama/dan), 2 mjeseca nakon početka liječenja kortikosteroidima postaje febrilan. Sedmi dan od početka porasta tjelesne temperature pacijent dolazi u bolnicu s već razvije-

Tablica – Table 3. *Laboratorijski nalazi prije i poslije liječenja / Laboratory findings before and after therapy*

| Pacijent Patient | Kreatinin /Creatinine (S) μmol/L | | Klirens kreatinina /Creatinine clearance ml/min | | Biuret g/24 h | | Albumini Albumin g/L | | Kolesterol Cholesterol mmol/L | | Trigliceridi Triglyceride mmol/L | | RR/BP mmHg | | Tijek bolesti Course of disease |
|---------------------|----------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| | prije /before th | poslije /after th | prije /before th | poslije /after th | prije /before th | poslije /after th | prije /before th | poslije /after th | prije /before th | poslije /after th | prije /before th | poslije /after th | prije /before th | poslije /after th | |
| 1. | 122 | 86 | 52,8 | 91,8 | 20,4 | 0,1 | 16 | 48 | 7,2 | 5,1 | 2,9 | 2,7 | 120/75 | 110/70 | kompletna remisija complete remission |
| 2. | 204 | 91 | 48,8 | 113 | 11,6 | 0,2 | 14 | 50 | 5,27 | 3,4 | 2,9 | 1,8 | 210/90 | 150/90 | kompletna remisija complete remission |
| 3. | 137 | 107 | 48,6 | 100 | 9,26 | 1,6 | 24 | 40 | 5,87 | 6,3 | 2,49 | 1,1 | 130/80 | 140/90 | parcijalna remisija partial remission |
| 4. | 214 | 111 | 36 | 51 | 14,2 | 0,145 | 13 | 52 | 14,2 | 4,8 | 3,7 | 1,1 | 125/85 | 120/80 | kompletna remisija complete remission |
| 5. | 177 | 102 | 48 | 108 | 4,5 | 1,03 | 35 | 38 | 4,5 | 4,7 | 1,95 | 2,1 | 130/100 | 110/75 | parcijalna remisija partial remission |
| 6. | 116 | 91 | 90 | 98 | 12 | 0,21 | 14 | 31 | 8 | 5,1 | 6,6 | 2,4 | 160/90 | 120/80 | kompletna remisija complete remission |
| 7. | 136 | 99 | 48,7 | 129 | 11,9 | 0,3 | 18 | 45 | 6,8 | 5,9 | 1,8 | 2,1 | 160/80 | 130/80 | kompletna remisija complete remission |
| 8. | 133 | 153 | 56,8 | 48 | 1,5 | 2,2 | 39 | 38 | 6,12 | 5,96 | 4,39 | 2,98 | 140/80 | 150/90 | liječenje bez učinka treatment without effect |
| 9. | 137 | 144 | 56,2 | 53,7 | 9,7 | 1,18 | 40 | 42 | 3,68 | 3,22 | 1,96 | 1,15 | 150/80 | 150/90 | parcijalna remisija partial remission |
| 10. | 286 | / | 26 | / | 10,3 | / | 28 | / | 5,08 | / | 2,06 | / | 200/100 | / | letalni ishod nakon 2 mjeseca lethal outcome after 2 months |
| 11. | 200 | / | 39,8 | / | 0,8 | / | 35 | / | 6,3 | / | 1,5 | / | 160/90 | / | izgubljen iz kontrole lost in follow-up |

nom respiratornom insuficijencijom i lobarnom pneumonijom. Drugi dan hospitalizacije respiratorna insuficijencija progredira te pacijent umire u kliničkoj slici sepse.

Rasprava

U bolesnika sa šećernom bolešću, poremećaj bubrežne funkcije ili promjene u nalazu urina, odnosno nalaz proteinurije s mikrohematurijom ili bez nje u pravilu se smatraju posljedicom dijabetičke nefropatije (pripisuju se dijabetičkoj nefropatiji).

Međutim, primarne bolesti glomerula same ili udružene s dijabetičkom nefropatijom mogu se pojaviti u nekih bolesnika sa šećernom bolešću,^{2-4,6-10} što znači da se patološki nalazi mokraće: proteinurija i eritrociturija, ne mogu i ne smiju uvijek smatrati posljedicom dijabetičke nefropatije.^{7,10} Takva mogućnost, tj. da patološki nalaz urina u bolesnika sa šećernom bolešću nije uvijek uzrokovan dijabetičkom nefropatijom dijagnostički je izazov i za kliničara i za patologa.

Postoji nekoliko izvještaja u literaturi o pojavi primarne bolesti glomerula posredovanih imunokompleksima u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom. Opisani su sljedeći tipovi glomerularnih bolesti udruženih s dijabetičkom nefropatijom: idiopatska membranska nefropatija, IgA-nefropatija, Henoch-Schönleinov nefritis, membranoproliferativni glomerulonefritis, lupusni nefritis, postinfekcijski glomerulonefritis i brzoprogresivni glomerulonefritis.^{2-5,7-11} Postoje izvještaji i o pojavi bolesti minimalnih lezija, fokalne segmentalne glomeruloskleroze i amiloidoze s dijabetičkom nefropatijom.^{3,6,7} Yum i suradnici retrospektivno su analizirali rezultate 18 biopsija bubrega u bolesnika sa šećernom bolešću. U osam bolesnika dijagnosticirana je primarna bolest glomerula uz nalaz dijabetičke nefropatije.² Izvedine i suradnici retrospektivno su analizirali incidenciju dijabetičke nefropatije u 21 bolesnika koji su bili podvrgnuti biopsiji

bubrega zbog mikroskopske hematurije i/ili proteinurije. Šestero bolesnika imalo je fokalnu segmentalnu glomeruloskleroza bez znakova dijabetičke nefropatije.¹¹

Za vrijeme života patohistološka dijagnoza dijabetičke nefropatije postavlja se temeljem nalaza difuzne ili nodularne glomeruloskleroze patohistološkim pregledom tkiva bubrega dobivenog biopsijom.¹² Prema istraživanjima Mauera i suradnika znakovita rana lezija dijabetičke nefropatije jest povećanje volumena mezangija.⁵ Globalna skleroza (ožiljavanje) česta je u dijabetičkih bolesnika. Na imunofluorescentnoj mikroskopiji tipična promjena u dijabetičkoj nefropatiji nalaz je linearnih depozita uzduž glomerularne kapilare koji sadržavaju IgG i albumine.¹²

Najranija promjena vidljiva pod elektronskim mikroskopom je zadebljanje glomerularne bazalne membrane. Visceralne epitelne stanice (podociti) pokazuju različit stupanj stapanja nožica podocita. Nalazi se, također, povećanje mezangijskog matriksa te depoziti hijalina.^{12,13}

Primarna fokalna segmentalna glomeruloskleroza čini do 20% glomerularnih bolesti koje se klinički očituju proteinurijom. Zadnjih 20-ak godina incidencija ovog tipa glomerularne bolesti je u porastu^{13,15} te se može očekivati povećanje tog tipa glomerularne bolesti uz dijabetičku nefropatiju to više što je i incidencija šećerne bolesti u stalnom porastu.

Utjecaj nedijabetičke bolesti na prognozu ovisi o njezinu obliku i o vremenu pojave u sklopu dijabetičke nefropatije.

Smatramo da neočekivana i iznenadna pojava proteinurije ili eritrociturije u bolesnika sa šećernom bolešću ili naglo smanjenje bubrežne funkcije zahtijeva temeljitu obradu bolesnika prije nego što se navedene patološke promjene pripisuju dijabetičkoj nefropatiji.

Pojava hematurije ili naglo nastale značajnije proteinurije nisu obilježja dijabetičke nefropatije te zahtijevaju daljnji dijagnostički postupak. Neočekivano pogoršanje bubrežne funkcije obilježje je koje može upućivati na mogućnost raz-

voja nedijabetičke bolesti u bolesnika sa šećernom bolešću.⁷

Opće je prihvaćeno da se u bolesnika sa šećernom bolešću biopsija bubrega rutinski ne izvodi. U većini centara dijagnoza dijabetičke nefropatije postavlja se na osnovi kliničkog pregleda i laboratorijskih nalaza; u prilog dijagnozi govori dugogodišnji tijek šećerne bolesti i prisutnost drugih komplikacija bolesti, ponajprije dijabetičke retinopatije. U kliničkoj praksi važno je odrediti u kojih se bolesnika mora učiniti bubrežna biopsija. Na osnovi podataka iz literature biopsiju bubrega treba učiniti u sljedećih bolesnika: 1. pojava nefrotskog sindroma u bolesnika u kojih šećerna bolest traje kraće od 10 godina, 2. prisutnost makrohaturije ili mikrohematurije, 3. naglo pogoršanje bubrežne funkcije, 4. nefrotski sindrom ili bubrežna insuficijencija u odsutnosti dijabetičke retinopatije ili hipertenzije.² Prema nekim autorima u tipu 2 šećerne bolesti postojanje nefrotskog sindroma nije nužno za izvođenje biopsije bubrega.¹⁶ Tako su Christensen i suradnici objavili rezultate biopsije bubrega u 52 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 s proteinurijom >300 mg/dan, bez dijabetičke retinopatije i bez podataka o nekoj drugoj bubrežnoj bolesti. U 13 bolesnika nađen je primarni glomerulonefritis, pretežno IgA-nefropatija, a u 9 bolesnika nalaz bubrega bio je uredan. Ostali bolesnici (35 bolesnika) imali su dijabetičku nefropatiju.

U bolesnika koji nemaju šećernu bolest kortikosteroidi su osnovni lijekovi kojima se započinje liječenje primarnih bolesti glomerula. Rabe se u liječenju sljedećih vrsta bolesti glomerula: bolest minimalnih promjena, fokalna segmentalna glomeruloskleroza, membranska nefropatija, membrano-proliferativni tip glomerulonefritisa, brzoprogresivni glomerulonefritis, IgA-nefropatija, paucimuni tip glomerulonefritisa. U nekim oblicima bolesti glomerula često se uz kortikosteroide primjenjuju citostatici i kalcineurinski inhibitori posebice ako na primjenu kortikosteroida nije došlo do terapijskog odgovora.

U bolesnika sa šećernom bolešću primarne bolesti glomerula liječe se podjednako kao u bolesnika bez šećerne bolesti. Treba naglasiti da u bolesnika sa šećernom bolešću kortikosteroidi pogoršavaju regulaciju glukoze u krvi, što zahtijeva povišenje doze inzulina ili oralnih antidijabetika za dobru regulaciju šećerne bolesti. U većine naših bolesnika sa šećernom bolešću u liječenju primarnih bolesti glomerula rabili smo kortikosteroide, u nekih uz kortikosteroide i ciklofosfamid odnosno ciklosporin. U dostupnoj literaturi autori koji su analizirali pojavu primarnih bolesti glomerula u bolesnika sa šećernom bolešću navode isti terapijski pristup.^{3,17,18} Ciklosporin je davan u liječenju dvojice naših bolesnika: u jednog s bolešću minimalnih promjena te u drugog s fokalnom segmentalnom glomerulosklerozom. U oba bolesnika postignuta je kompletna remisija bubrežne bolesti. U jednog bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 liječenje ciklosporinom je prekinuto nakon 2 godine nakon čega je došlo do relapsa bolesti. Na ponovljenoj biopsiji nađena je fokalna segmentalna glomeruloskleroza, isto kao prilikom prve biopsije bubrega, no za razliku od prvog nalaza, nije bilo znakova dijabetičke nefropatije. Slične opise nestanka početne dijabetičke nefropatije objavljene su u literaturi nakon dobre regulacije glukoze u krvi.¹⁹ Bolesnik je ponovno liječen ciklosporinom te je ušao ponovno u remisiju. Takav odgovor na prekid liječenja ciklosporinom zapažen je u bolesnika s primarnom bolešću glomerula koji nemaju šećernu bolest, tako da nije poznato kada i da li se liječenje ciklosporinom može prekinuti nakon postizanja remisije.

U novijoj literaturi ciklosporin se navodi kao lijek odabira u bolesti minimalnih promjena, fokalnoj segmentalnoj

glomerulosklerozi i membranskom glomerulonefritisu u slučaju rezistencije na kortikosteroide ili ciklofosfamid.^{13,19,20}

S obzirom na dobar učinak ciklosporina u ovim bolestima i s obzirom na to da su naša dva bolesnika dobro reagirala na liječenje ciklosporinom, u bolesnika sa šećernom bolešću ciklosporin bi mogao biti lijek odabira u liječenju primarnih bolesti glomerula između ostalog i zbog toga što se njegovom primjenom može izbjeći pogoršanje regulacije glukoze u krvi u slučaju primjene kortikosteroida.

U zaključku može se istaknuti da pri pojavi hematurije, težega nefrotskog sindroma, pogoršanja bubrežne funkcije, bez istodobno prisutne dijabetičke retinopatije u bolesnika sa šećernom bolešću valja posumnjati na nedijabetičku bubrežnu bolest. Bubrežna biopsija s kompletnom analizom (svjetlosna, imunofluorescentna i elektronska mikroskopija) jedina je metoda za postavljanje dijagnoze glomerularnih odnosno nedijabetičkih bubrežnih bolesti. Otkrivanje primarnih bolesti glomerula u bolesnika sa šećernom bolešću može promijeniti tijek, terapijski pristup i prognozu bubrežne bolesti u te skupine bolesnika.

LITERATURA

1. Mogensen C, Keane W, Bennett P i sur. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995;346:1080–4.
2. Yum M, Maxwell DR, Hamburger R, Kleit SA. Primary Glomerulonephritis Complicating Diabetic Nephropathy. *Hum Pathol* 1984;15:921–7.
3. Ahuja TS, Velasco A, Deiss W, Indrikovs AJ, Rajaraman S. Diabetic Nephropathy With Anti-GBM Nephritis. *Am J Kidney Dis* 1998;31:127–30.
4. Olsen S, Mogensen CE. How often is NIDDM complicated with non-diabetic renal disease? An analysis of renal biopsies and the literature. *Diabetologia* 1996;39:1638–45.
5. Maurer SM, Bilious RW, Ellis E, Harris R, Steffes MW. Some Lesson from the Studies of Renal Biopsy in Patients with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *J Diab Complications* 1988;2:197–202.
6. Shimamura T, LeFavour GS, Eisinger RP. Coexistence of focal segmental glomerulosclerosis and diabetic glomerulopathy. *Pathol Int* 1995;45:257–8.
7. Kasinath BS, Mujais SM, Spargo BH, Katz AI. Nondiabetic Renal Disease in Patients with Diabetes Mellitus. *Am J Med* 1983;75:613–7.
8. Waldherer R, Ilkenhans C, Ritz E. How frequent is glomerulonephritis in diabetes mellitus type II. *Clin Nephrol* 1992;37:271–3.
9. Chihara J, Takebayashi S, Taguchi T, Yokoyama K, Harada T, Naito S. Glomerulonephritis in diabetic patients and its effect on the prognosis. *Nephron* 1986;43:45–9.
10. Olsen S, Mogensen CE. How often is NIDDM complicated with non-diabetic renal disease? An analysis of renal biopsies and the literature. *Diabetologia* 1996;39:1638–45.
11. Izzedine H, Fongoro S, Pajot O, Beaufile H, Deray G. Retinopathy, Hematuria, and Diabetic Nephropathy. *Nephron* 2001;88:382–3.
12. Olson JL. Diabetes Mellitus. U: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, ur. *Heptinstall's Pathology of the kidney*, 5. izd. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven Publishers; 1998, str. 1247–86.
13. Appel GB. Treatment of Glomerular Diseases. *Renal Biopsy in Medical Diseases of the Kidney*. New York; 2007.
14. Heptinstall RH. Diabetes and Gout. U: Heptinstall RH, ur. *Pathology of the kidney*, 3. izd. Boston, Toronto: Little, Brown and Company; 1983, str. 1397–1454.
15. Korbet SM. Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1333–40.
16. Christensen PK, Larsen S, Horen T, Olsen S, Parving HH. Causes of albuminuria in patients with type 2 diabetes without diabetic retinopathy. *Kidney Int* 2000;58:1719–31.
17. Balai M, Paydas S, Seyrek N, Karayaylali I, Gonlusen G. Other glomerular pathologies in three patients with diabetes mellitus. *Renal Failure* 2004;26:185–8.
18. Dizdar O, Kahraman S, Genctoy G i sur. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with type 1 diabetes mellitus and Hashimoto's thyroiditis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:988–9.
19. Fioretto P, Maurer M. Histopathology of diabetic nephropathy. *Sem Nephrol* 2007;27:195–207.
20. Falk RJ, Jennette JC, Nachman PH. Primary Glomerular Disease. U: Brenner and Rector's. *The Kidney*, 7. izd. Philadelphia: Saunders; 2004, str. 1314–21.
21. Kher V, Gulati S. Mesangiocapillary glomerulonephritis. U: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, 3. izd. Oxford: University Press; 2005, str. 523–44.