

DIJABETIČKA NEFROPATIJA I PREVENCIJA KRONIČNOG BUBREŽNOG ZATAJENJA UZROKOVANOG DIJABETIČKOM NEFROPATIJOM

DIABETIC NEPHROPATHY AND PREVENTION OF DIABETIC NEPHROPATHY CAUSED CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY

MARKO JAKIĆ, MARIJANA JAKIĆ, LADA ZIBAR, DUBRAVKA MIHALJEVIĆ,
SANJA STIPANIĆ, TOMISLAV TESKERA*

Deskriptori: Šećerna bolest – komplikacije; Dijabetička nefropatija – patofiziologija, komplikacije, prevencija; Kronično zatajenje bubrega – etiologija, prevencija

Sažetak. Broj bolesnika sa šećernom bolesti (ŠB), pogotovo onih sa ŠB tipa 2, vrlo brzo raste. Pod kraj 2. milenija bilo ih je u svijetu oko 150 milijuna, a pretpostavlja se da će se njihov broj do 2030. godine udvostručiti. Prati ih niz kroničnih komplikacija. Dominiraju one na malim i velikim krvnim žilama, mikrovaskularne i makrovaskularne komplikacije. U ovom radu prikazan je pregled literature vezan uz dijabetičku nefropatiju (DN), glavnu mikrovaskularnu komplikaciju bolesnika sa ŠB. Njezin najraniji znak je mikroalbuminurija, nalaz više od 30, a manje od 300 mg albumina u 24-satnom urinu. Bubrežna funkcija obično počinje padati kada bolesnici dobiju patološku proteinuriju. Posljedično bubrežno zatajenje prolazi kroz 5 stadija, a 5., završni razvija se na sreću samo u malog dijela bolesnika, u novije vrijeme, prema američkim izvorima, njih 232 na 100.000 bolesnika sa ŠB. Unatoč tomu, u nizu razvijenih zemalja 30–40% novih bolesnika počinje liječenje dijalizom zbog ŠB. Za nastanak DN nužne su hiperglikemija i hemodinamske promjene u glomerulima, glomerularna hiperfiltracija i porast intraglomerularnog tlaka. Važna uloga pripada i oksidativnom stresu, krajnjim proizvodima glikosilacije glukoze, citokinima, čimbenicima rasta i sorbitolu. Prevladava mišljenje da su uz hiperglikemiju genski čimbenici najvažniji u nastanku DN. Dio bolesnika sa ŠB čine osjetljivim za nastanak DN, a dio štite od nje. Kada se u bolesnika sa ŠB zabilježi patološka proteinurija, glomerularna filtracija u nekih od njih počinje padati prosječno za 7–14 ml/min/godinu na 1,73 m² tjelesne površine. Pобољшanje kontrole glikemije, dobra regulacija krvnoga tlaka, korekcija bubrežne anemije rHu-Epom, regulacija poremećaja metabolizma lipoproteina plazme i smanjenje unosa bjelancevina, sve negenskih čimbenika, usporit će gubitak bubrežne funkcije samo u nekih od njih ili će dovesti do smanjenja udjela bolesnika u kojih će se razviti završni stadij kroničnoga bubrežnog zatajenja. Pri tome treba imati na umu da su morfološke i funkcionalne promjene bubrega ovih bolesnika reverzibilne samo do određenih granica i da je uspjeh renoprotekcije to veći što se ona započne ranije.

Descriptors: Diabetes mellitus – complications; Diabetic nephropathies – physiopathology, complications, prevention and control; Kidney failure, chronic – etiology, prevention and control

Summary. There is an ongoing trend of a rapid increment in the frequency of diabetes mellitus, especially the non-insulin dependent form. By the end of the 2nd millennium 150 million cases were recorded worldwide, while the estimations predicted doubling the number by the year 2030. Numerous chronic complications accompany the disease, among them micro-, as well as macrovascular prevail, affecting small and large blood vessels. This paper provides a literature review on the topic of diabetic nephropathy, the main microvascular complication of diabetic disease. Microalbuminuria is the earliest sign of the diabetic renal involvement, with more than 30 mg and less than 300 mg of albumins in 24 h urine sample. The reduction of renal function begins with albuminuria leaving microalbuminuria level and entering the pathologic proteinuria range. Renal failure advances through the 5 stages, the final fifth occurring fortunately only in a minor proportion of the patients. The final stage ensues in 232 of 100 000 diabetic patients, according to the US data. However, in many developed countries there are 30–40 % of new patients entering chronic dialysis treatment for diabetic nephropathy. Pathogenesis of diabetic nephropathy is based on hyperglycemia and distinct hemodynamic changes, glomerular hyperfiltration and high intraglomerular pressure. The important role have oxidative stress, advanced glycation end products, some cytokines, growth factors and sorbitol pathway. Nevertheless, genetic influence is considered by far the most important risk factor for diabetic nephropathy. Heritage determines the susceptibility in one and the protection in another diabetic patient. At the moment of pathologic proteinuria occurrence, glomerular filtration rate begins to decline for 1.2 ml/min/monthly in some patients, making the annual reduction of 7–14 ml/min/1.73 m² of body surface area. Improving glycemia, blood pressure control, renal anemia correction with rHu-Epo, dyslipidemia control, reduction in protein intake, i.e. management of the nongenetic factors, could slower the renal function loss in some of the patients. Hence, these measures could reduce the

* Klinička bolnica Osijek, Klinika za unutarnje bolesti, Odjel za dijalizu (prim. mr. sc. Marko Jakić, dr. med.; dr. sc. Lada Zibar, dr. med.; dr. sc. Dubravka Mihaljević, dr. med.; Sanja Stipanić, dr. med.), Zavod za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije (prim. mr. sc. Marijana Jakić, dr.

med.), Opća bolnica »Josip Benčević«, Slavonski Brod, Odjel za unutarnje bolesti (Tomislav Teskera, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. mr. sc. M. Jakić, 31 000 Osijek, Ukinrska 21
Primljeno 13. prosinca 2007., prihvaćeno 22. svibnja 2009.

proportion of the patients reaching end-stage renal disease, having in mind that morphological and functional changes are reversible only within certain limits. Therefore, the success of kidney protection is better if commenced earlier.

Liječ Vjesn 2009;131:218–225

Šećerna bolest (ŠB) obilježena je povišenom koncentracijom glukoze u krvi, iznad točno određenih vrijednosti natašte, neovisno o uzetom obroku ili u testu opterećenja sa 75 grama glukoze. Povišena koncentracija glukoze u krvi nastaje kada β -stanice gušterače uopće ne luče inzulin ili kada ga ne luče dovoljno, kada su stanični receptori rezistentni na inzulin i kada je dotok glukoze u krv nerazmjerno velik. Proizlazi nadalje da ŠB nije obilježena samo povišenom koncentracijom glukoze u krvi nego i potpunim ili relativnim nedostatkom inzulina. Bolesnici s potpunim nedostatkom inzulina imaju ŠB tipa 1, a bolesnici s relativnim ŠB tipa 2. ŠB nastaje zbog autoimunih, genskih ili okolinjskih čimbenika.

Vjeruje se da je autoimuni proces glavno obilježje ŠB tipa 1 iako se autoantitijela protiv β -stanica gušterače ne nalaze redovito. Ovisno o njihovu nalazu dva su podtipa ŠB tipa 1, podtip 1A s dokazanim autoantitijelima i podtip 1B bez dokazanih autoantitijela.¹ Međutim, dvije su studije dokazale postojanje antitijela protiv dekarboksilaze glutaminske kiseline (glutamic acid decarboxylase autoantibodies – GADA) i u 15–35% bolesnika sa ŠB tipa 2 mlađih od 45 i u 7–19% bolesnika sa ŠB tipa 2 starijih od 45 godina.^{2,3} Ova skupina šećernih bolesnika nazvana je podskupinom latentnog autoimunog dijabetesa u odraslih (latent autoimmune diabetes in adults – LADA).⁴ U vrijeme dijagnoze bolesnici su stariji od 35 godina, a tijekom prve godine bolesti nisu trebali inzulin.² Procjenjuje se da se prevalencija bolesnika s ovom podskupinom ŠB tipa 2 kreće od 1,1 do 13,2%.^{3–7} Između 50 i 60% njih trebalo je za regulaciju glikemije inzulin tijekom 6–10 godina od dijagnoze bolesti, a samo 2% bolesnika sa ŠB tipa 2 koji nisu pripadali ovom podtipu.^{3,8} Imali su rjeđe znakove metaboličkog sindroma (niži indeks tjelesne mase, niže vrijednosti krvnog tlaka i manje izražene poremećaje lipoproteina plazme),^{2,9} dakle manje izraženu rezistenciju na inzulin.¹⁰

Za nastanak ŠB tipa 1 odgovorni su mnogi geni. Kada je ŠB tipa 1 nađena u jednog od identičnih blizanaca, vjerojatnost nastanka bolesti kod drugog blizanca iznosila je 30–70%. Većina bolesnika sa ŠB bolesti tipa 1 ima DR3 i/ili DR4-haplotip. Nastanak ŠB tipa 2 također je genski determiniran. Glavni genski poremećaj još nije određen. Sigurno je da on pojedinca čini samo osjetljivijim za nastanak ŠB u određenim okolinjskim uvjetima. Kada se ŠB tipa 2 nađe u jednog od identičnih blizanaca, vjerojatnost nastanka bolesti kod drugog blizanca iznosi između 70 i 90%.¹

Genetska istraživanja ŠB nalaze veću učestalost bolesnika sa ŠB tipa 2 među članovima bliže obitelji bolesnika sa ŠB tipa 1 i veću učestalost bolesnika sa ŠB tipa 1 među članovima obitelji bolesnika sa ŠB tipa 2.^{11–13} Očito je da neki bolesnici imaju genetsku predispoziciju za nastanak obaju tipova ŠB.¹⁴ Govori se o intermedijarnom tipu ŠB,¹⁴ nalazu inzulinske rezistencije i srčanožilnih komplikacija u bolesnika sa ŠB tipa 1 i manjeg indeksa tjelesne mase, manje srčanožilnih komplikacija i niže koncentracije C-peptida, prekursora inzulina, u bolesnika sa ŠB tipa 2.^{15,16} Naime, zbog dvostruke genetske predispozicije dio bolesnika sa ŠB tipa 1 ima i neka obilježja ŠB tipa 2, a dio bolesnika sa ŠB tipa 2 ima i neka obilježja ŠB tipa 1.^{15,16}

U pojedinaca genetski predisponiranih za nastanak ŠB tipa 1 neke infekcije, pogotovo infekcije *Coxsackie* virusi-

ma i rubeola te proteini kravljeg mlijeka mogu pokrenuti autoimuni proces koji ima za posljedicu razvoj antitijela usmjerenih k β -stanicama endokrinog dijela gušterače. Ovi okolinski čimbenici mogu nastati godinama prije početka ŠB tipa 1 pa uzročnu vezu s njezinim nastankom nije moguće odrediti. Imunosupresija, indukcija imunosne tolerancije prema proteinima endokrinog dijela gušterače, odgađanje apoptoze njegovih β -stanica blokadom citotoksičnih citokina ili povišenjem otpornosti prema razornim proteinima ipak nisu dali rezultate u prevenciji nastanka ŠB tipa 1. Nastanak ŠB tipa 1 nije spriječen ni davanjem inzulina u visoko rizičnih pojedinaca.¹ U bolesnika sa ŠB tipa 2 prevencija je mnogo uspješnija. Potvrđeno je da su u osoba s poremećenom tolerancijom glukoze odgođavajuća dijeta i programirana fizička aktivnost (30 minuta na dan, 5 dana u tjednu) smanjili vjerojatnost nastanka bolesti za 58% u usporedbi s osobama s poremećenom tolerancijom glukoze koje nisu provodile ovaj preventivni program.¹⁷

Dijabetička nefropatija

ŠB prati niz komplikacija, akutne, naglo nastale i kronične, vaskularne i nevaskularne, koje se nađu u bolesnika koji ŠB imaju godinama. Prema veličini zahvaćenih krvnih žila vaskularne komplikacije se dijele u mikrovaskularne i makrovaskularne. U mikrovaskularne ubrajamo i dijabetičku nefropatiju (DN), zajedno s dijabetičkom retinopatijom i neuropatijom. U makrovaskularne komplikacije ubrajamo bolest koronarnih, moždanih i perifernih krvnih žila.

Najraniji znak DN je mikroalbuminurija, nalaz više od 30, a manje od 300 mg albumina u 24-satnom urinu.^{18–20} Mogu je imati i šećerni bolesnici s normalnom 24-satnom proteinurijom. Zbog toga nije dovoljno u bolesnika sa ŠB određivati samo 24-satnu proteinuriju. Preporuka je da se mikroalbuminurija i proteinurija odrede u bolesnika sa ŠB tipa 1 nakon 5 godina postojanja bolesti ili u pubertetu, a u bolesnika sa ŠB tipa 2 odmah nakon otkrivanja bolesti.^{19–21} Naime, u većine bolesnika sa ŠB tipa 1 početak bolesti je poznat, a u bolesnika sa ŠB tipa 2 bolest može biti prisutna godinama prije postavljanja dijagnoze. Bolesnici s mikroalbuminurijom imaju 3–4 puta veću šansu nastanka patološke proteinurije i završnog stadija kroničnoga bubrežnog zatajenja (KBZ) od dijabetičkih bolesnika bez mikroalbuminurije.²⁰ Međutim, samo se u 20–45% bolesnika sa ŠB i mikroalbuminurijom tijekom idućih 10 godina razvije patološka proteinurija, 20–25% njih postaju normoalbuminurični, a preostali, njih 30–60% ostaju s mikroalbuminurijom.²⁰ Kada proteinurija postane patološka, u svakoga 2. bolesnika razvit će se završni stadij KBZ-a u idućih 10 godina, ako se ne primijene preventivne mjere.¹⁹ Nastanak završnog stadija KBZ-a u dijela šećernih bolesnika s patološkom proteinurijom ne može se izbjeći, nego samo usporiti.²⁰ Vjeruje se da se u nekih šećernih bolesnika mikroalbuminurija zabilježi prvi put najranije 5 godina nakon početka ŠB, patološka proteinurija prosječno 17±6, prvi porast serumskog kreatinina 19±6, a završni stadij KBZ-a 21±6 godina nakon početka bolesti.¹⁹ Mikroalbuminurija je posljedica difuzne vaskulopatije i endotelne disfunkcije te najraniji pokazatelj oštećenja glomerularnih kapilara.

Glomerularna filtracija (GFR) počinje padati tek nakon što 24-satna proteinurija dostigne patološke vrijednosti, obično iznad 300 mg.²⁰ Prije toga obično je u normalnom rasponu, a neposredno nakon otkrivanja ŠB može biti čak i povišena. Prema tome, bolesnici s mikroalbuminurijom obično imaju normalnu GFR. U ranim stadijima bolesti nije moguće razlučiti u kojih će se bolesnika sa ŠB razviti DN, a u kojih neće.²⁰ Ako se ne poduzmu preventivne mjere, GFR smanjuje se prosječno za 1,2 ml/min/mjesec,²⁰ odnosno za 7–14 ml/min/ godinu na 1,73 m² tjelesne površine.²²

Zašto nastaje DN? DN je posljedica dugotrajnih metaboličkih promjena, a hiperglikemija je nužna za njezin nastanak.²⁰ Hiperglikemija dovodi do nastanka karakterističnih promjena, nakupljanja izvanstaničnog matriksa u bazalnim membranama glomerula i tubula, dominantno u mezangiju, direktnim oštećenjem bubrežnih struktura ili mijenjanjem hemodinamskih čimbenika (porast tlaka u glomerularnim kapilarama i glomerularna hiperfiltracija), povećanjem aktivnosti protein kinaze C, povećanim stvaranjem krajnjih proizvoda glikozilacije glukoze i diacilglicerola. Protein kinaza C aktivira transformirajući faktor rasta β (TGF- β). TGF- β potencira stvaranje izvanstaničnog matriksa, a regulira i stvaranje enzima koji ovaj matriks razgrađuju. Krajnji proizvodi glikozilacije glukoze (AGE – advanced glycation end products) nastali neenzimskim reakcijama između reducirane glukoze i slobodnih aminokiselina, nukleinskih kiselina i lipida (dikarbonilni stres) stimuliraju sintezu TGF- β , ali i faktora rasta sličnog inzulinu [IGF-1 (insulin-like growth factor-1)]. Nakon vezanja s odgovarajućim receptorima AGE povećavaju intracelularni oksidativni stres, sa stvaranjem reaktivnih radikala kisika i nuklearnog čimbenika κ B.²⁰ I ovi procesi utječu na dinamiku stvaranja izvanstaničnog matriksa. Oksidativni stres dovodi do smanjenja stvaranja dušičnog oksida (NO). Vjeruje se da oksidativnom stresu ne pripada vodeća uloga u nastanku mikrovaskularnih komplikacija ŠB zbog toga što se ove komplikacije ne nađu u bolesnika s inzulinskom rezistencijom bez ŠB, iako je i u njih oksidativni stres gotovo iste razine.²³ Liječenje antioksidansima bit će zbog toga uspješno samo ako ga prati drugo specifično liječenje DN.²³ Malondialdehid kao pokazatelj oksidativnog stresa viši je u bolesnika s DN.²⁴ No, iako mezangijske stanice, umnožene u DN stvaraju IL-6, nema razlike prosječnih koncentracija IL-6 u ŠB sa DN i bez DN.²⁴

U stvaranju krajnjih proizvoda metabolizma glukoze velika uloga pripada i drugim ugljikohidratima, posebno metilgliksalu, gliksalu i 3-deoksiglikozozu (3-DG). Vjeruje se da razvoj DN ovisi bar djelomično o sposobnosti stvaranja metilgliksala i 3-DG i razini oksidativnog stresa.²⁵ Uloga u nastanku DN pripada i enzimima koji glukozu pretvaraju u sorbitol.²⁰

Kao što je već naglašeno glavno morfološko obilježje DN je nakupljanje izvanstaničnog matriksa u bazalnim membranama glomerula i tubula, dominantno u mezangiju. Zbog toga mezangij je proširen, a glomerularna i tubularna bazalna membrana zadebljana. Smanjuje se lumen glomerularnih kapilara. Posljedica je promjena selektivne propusnosti glomerularnih kapilara i smanjenje GFR. U 40–50% bolesnika proširenje mezangija zbog nakupljanja vanstaničnog mezangijskog matriksa je samo mjestimično, u obliku nodula. Ovaj oblik DN nazvan je zbog toga nodularnom ili Kimmelstiel-Wilsonovom. Promjene u DN nađu se i u intersticiju te u aferentnoj i eferentnoj arterioli, u kojima se umjesto glatkih mišićnih stanica nađe homogeni hijalini materijal. Imunofluorescentnom mikroskopijom nađe se linearno taloženje

IgG i albumina duž glomerularne i tubularne bazalne membrane.²⁰

Brojne su studije pokazale da dobra regulacija glukoze smanjuje rizik od nastanka DN. Razvoj najranijih morfoloških promjena u bubrežima šećernih bolesnika može se usporiti ili prevenirati dobrom regulacijom glukoze. Promjene glomerula karakteristične za ŠB regredirale su u nekih bolesnika nakon transplantacije gušterače i normalizacije glikemije. Mnoge studije pokazuju da je hiperglikemija nužna i za progresiju DN.²⁰ Uz hiperglikemiju za nastanak DN nužne su glomerularna hiperfiltracija i porast tlaka u glomerularnim kapilarama. Glomerularna hiperfiltracija direktno dovodi do nakupljanja izvanstaničnog mezangijskog matriksa. Međutim, glomerularnu hiperfiltraciju imaju i bolesnici kojima je zbog bilo kojeg razloga učinjena jednostrana nefrektomija, a ipak se ne razvijaju promjene slične onima u DN. Klinička istraživanja pokazuju da hemodinamske promjene samo moduliraju stupanj progresije već postojeće DN.²⁰ Utjecaj krvnog tlaka vrlo je bitan u nastanku DN. Prevladava mišljenje da su genski čimbenici ipak najvažniji u njezinu nastanku. Neke bolesnike sa ŠB čine osjetljivim za nastanak DN, a druge štite od nje.²⁰ Samo genskom predispozicijom može se objasniti mnogo veća prevalencija DN i njenog završnog stadija među crncima, činjenica da manje od polovice bolesnika s lošom regulacijom glukoze razvija DN tek nakon desetljeća te da je mnogi dobiju unatoč dobroj regulaciji glukoze.²⁰ Istraživanja DN na blizancima pokazala su da su promjene bubrega vrlo slične unatoč mogućim razlikama u regulaciji glikemije.²⁰

Tablica 1. Najvažniji čimbenici u patogenezi dijabetičke nefropatije
Table 1. The some important factors in pathogenesis of diabetic nephropathy

- | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. hiperglikemija/hyperglycemia |
| 2. visoki krvni tlak/high blood pressure |
| 3. hemodinamske promjene (povišen intraglomerularni tlak i glomerularna hiperfiltracija) /hemodynamic mechanisms (high intraglomerular pressure and glomerular hyperfiltration) |
| 4. povišena razina lipoproteina plazme/high plasma lipoprotein level |
| 5. krajnji proizvodi glikozilacije/advanced glycation end products |
| 6. oksidativni stres/oxidative stress |
| 7. citokini/cytokines |
| 8. čimbenici rasta/growth factors |
| 9. sorbitol/sorbitol |
| 10. genski čimbenici/genetic factors |

Renoprotekcija, pokušaj odgode nastanka dijabetičke nefropatije

Kada se u bolesnika sa ŠB zabilježi patološka proteinurija, GFR u nekih od njih, ako se ne poduzmu preventivne mjere, pada prosječno za 1,2 ml/min/mjesec,²⁰ odnosno za 7–14 ml/min/godinu na 1,73 m² tjelesne površine.²² Poboljšanje kontrole glikemije,²⁶ dobra regulacija krvnog tlaka,^{18,26,27} korekcija bubrežne anemije eritropoetinom,²⁸ regulacija kvantitativnih i kvalitativnih poremećaja metabolizma lipoproteina plazme,²⁷ uvođenje inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima (IACE) i blokatora AT₁-receptora angiotenzina II (BAT₁RAII)^{26,27} i smanjenje unosa bjelancevina,²⁷ sve negenskih čimbenika, usporit će gubitak bubrežne funkcije u nekih od ovih bolesnika.²⁰ Svejedno, još uvijek će se u značajnog broja dijabetičkih bolesnika razviti DN i završni stadij KBZ-a unatoč dobroj regulaciji glukoze.²⁹ To nameće potrebu da se poduzmu dodatne tera-

pijske mjere koje će u nasljedno osjetljivih ili predisponiranih pojedinaca dovesti do značajnog usporjenja propadanja bubrežne funkcije.³⁰

Dobra regulacija glukoze u bolesnika sa ŠB prevenira nastanak DN i progresiju KBZ-a uzrokovanog dijabetičkom nefropatijom.³¹ Dobrom regulacijom glukoze smanjen je rizik od nastanka mikroalbuminurije u bolesnika sa ŠB tipa 1 i 2 za čak 54%.³¹ Američko dijabetološko društvo preporučuje zbog toga HbA_{1c} ispod 7%,³² a japansko ispod 6,5%.³³ Regulacija glukoze u predijaliznom razdoblju utječe i na preživljenje bolesnika u tijeku liječenja dijalizom. Jednu godinu na hemodijalizi preživjelo je 82,5%, tri 49,9%, a pet 28,9% bolesnika sa ŠB s HbA_{1c} jednakim ili višim od 8%, zabilježenim u neposrednom predijaliznom razdoblju, značajno manje od bolesnika s HbA_{1c} manjim od 6,5% (90,3% jednu, 73,9% tri, 52,9% pet godina).³⁴

Procjenjuje se da je arterijska hipertenzija odgovorna za više od 75% kroničnih komplikacija bolesnika sa ŠB.³⁵ Zbog toga je po nekim istraživačima adekvatno liječenje arterijske hipertenzije važnije u smanjenju srčanožilnih komplikacija i u usporjenju gubitka bubrežne funkcije bolesnika sa ŠB od regulacije koncentracije glukoze.³⁶⁻³⁹ Rezultati jedne prospektivne studije o utjecaju kontrole krvnog tlaka na mikrovaskularne i makrovaskularne komplikacije bolesnika sa ŠB tipa 2 provedene u Velikoj Britaniji na više od 4000 ispitanika tijekom 9 godina potvrdili su da dijastolički tlak ispod 85 mmHg ima veći utjecaj na smanjenje srčanožilnih komplikacija od dobre regulacije koncentracije glukoze u krvi i održavanja HbA_{1c} ispod 7%.³⁹ Jedna druga studija također je dokazala da striktna kontrola krvnog tlaka usporava pad GFR u bolesnika s proteinurijom.⁴⁰ Zbog toga se preporučuje da bolesnici s arterijskom hipertenzijom liječenjem održavaju tlak ispod 130/85 mmHg,⁴⁰ odnosno ispod 130/80 mmHg⁴¹ ako im je 24-satna proteinurija ispod jednog grama, a ispod 125/75 mmHg ako je iznad toga.⁴¹

Je li za usporjenje gubitka bubrežne funkcije bitna samo dobra regulacija krvnog tlaka ili i upotrijebljeni antihipertenzivi? Metaanaliza 41 studije je pokazala da IACE smanjuju proteinuriju više od drugih antihipertenziva.⁴² Metaanaliza 100 studija bolesnika sa ŠB tipa 1 i 2 pokazala je da je usporjenje gubitka bubrežne funkcije postignuto dobrom regulacijom krvnog tlaka neovisno o antihipertenzivu, ali da je to usporjenje uz IACE bilo neovisno o utjecaju na tlak.⁴³ Lewis i sur.⁴⁴ u svojoj su studiji pokazali da bolesnici sa ŠB tipa 1 uz kaptopril imaju za 50% manju šansu nastanka završnog stadija KBZ-a u usporedbi s bolesnicima koji su za regulaciju tlaka uzimali druge antihipertenzive. Slični su i rezultati niza drugih studija.⁴⁵⁻⁴⁸ Zbog toga se ovi antihipertenzivi preporučuju dijabetičarima s mikroalbuminurijom i kada nemaju povišen krvni tlak.⁴⁸ Posebno je zanimljiva trogodišnja studija koja je uspoređivala utjecaj kaptoprila i nifedipina na progresiju KBZ-a i krvni tlak. Nakon dvije godine nije bilo nikakvih razlika u utjecaju na progresiju KBZ-a. Međutim, u 3. godini u nifedipinskoj skupini 5 puta više bolesnika završilo je na dijalizi.⁴⁹

U studiji RENAAL⁵⁰ ispitivan je utjecaj losartana, BAT₁RAII na udvostručenje serumskog kreatinina, na razvoj završnog stadija KBZ-a i na fatalni ishod bolesnika sa ŠB tipa 2, arterijskom hipertenzijom i uznapredovalim KBZ-om (serumski kreatinin 1,5–3,0 mg/dL; n=1513). Tijekom praćenja od prosječno 3,4 godine u losartanskoj skupini završni stadij KBZ-a razvio se u 28, a udvostručenje kreatinina u 25% manje bolesnika nego u skupini koja je bila bez losartana (bolesnici obiju skupina uzimali su i niz drugih antihipertenziva). Za prevenciju razvoja završnog stadija KBZ-a

trebalo je liječiti 16 bolesnika tijekom promatranog razdoblja. Između dvije skupine bolesnika nije bilo razlike u poboljevanju i smrtnosti od srčanožilnih bolesti. Studija IDNT⁵¹ uspoređivala je utjecaje BAT₁RAII, irbesartana i blokatora kalcijevih kanala, amlodipina, na daljnji tijek bubrežnog zatajenja u bolesnika sa ŠB tipa 2 i hipertenzijom, s 24-satnom proteinurijom iznad 900 mg i s kreatininom između 1,0 i 3,0 mg/dL (ž) odnosno između 1,2 i 3,0 mg/dL (m) tijekom prosječno 2,6 godina. U irbesartanskoj skupini (n=579) kreatinin je udvostručilo 16,9% bolesnika, završni stadij KBZ-a razvio se u njih 14,2%, a umrlo je 15,0%, u amlodipinskoj skupini (n=567) 25,4%, 18,3% odnosno 14,6%, a u placeboj skupini (n=569) 23,7%, 17,8 odnosno 16,3%. Bolesnici se nisu razlikovali po prosječnim vrijednostima krvnog tlaka, a ni po uzimanju drugih antihipertenziva. Studija IRMA,⁵² vrlo slična prethodnoj, uspoređivala je utjecaj na proteinuriju irbesartana u dozama od 150 i 300 mg na dan s placeboj, u bolesnika sa ŠB tipa 2, mikroalbuminurijom, arterijskom hipertenzijom i s kreatininom ispod 1,5 (m) odnosno 1,1 mg/dL (ž) tijekom 2 godine. U placeboj skupini (n=201) u 14,9% bolesnika mikroalbuminurija je »prešla« u patološku proteinuriju, u skupini koja je uzimala 150 mg irbesartana (n=195) u njih 9,7%, a u skupini koja je uzimala 300 mg irbesartana (n=194) samo u njih 5,2%. U placeboj skupini albuminurija je smanjena za 2%, u skupini koja je uzimala 150 mg irbesartana za 24%, a u skupini koja je uzimala 300 mg irbesartana za 38%. Normoalbuminurija je uspostavljena u placeboj skupini u 21% bolesnika, u skupini koja je uzimala 150 mg irbesartana u 24%, a u skupini koja je uzimala 300 mg irbesartana u 34% bolesnika. Studija CALM⁵³ dokazala je da su kandesartan, BAT₁RAII i lizinopril IACE jednako učinkoviti u liječenju mikroalbuminurije i sniženju krvnog tlaka u bolesnika sa ŠB tipa 2, arterijskom hipertenzijom i KBZ 3. stadija. Usporedba BAT₁RAII, telmisartana i IACE, enalaprila, u bolesnika sa ŠB tipa 2, s GFR iznad 70 ml/min/1,73 m² tjelesne površine i serumskim kreatininom ispod 140 μmol/L pokazala je da je nakon 5 godina liječenja smanjenje bubrežne funkcije bilo vrlo slično (pad GFR u bolesnika liječenih telmisartanom za 17,9, a u bolesnika liječenih enalaprilom za 14,8 ml/min/1,73 m² tjelesne površine) (studija DETAIL).⁵⁴ Studija MARVAL je posebna, jer je između ostalog pokazala da valsartan smanjuje mikroalbuminuriju i u normotenzivnih i u hipertenzivnih bolesnika sa ŠB tipa 2, da je postotno sniženje mikroalbuminurije značajno veće uz valsartan (44%) nego uz amlodipin (8%) te da je uz valsartan čak 29,9% bolesnika normaliziralo mikroalbuminuriju.⁵⁵ Aliskiren, blokator renina, dodan losartanu, u bolesnika sa ŠB tipa 2, sa arterijskom hipertenzijom, s GFR iznad 30 ml/min/1,73 m² tjelesne površine i s omjerom albumina i kreatinina u jutarnjem urinu iznad 300 mg/g kreatinina, nakon 6 mjeseci doveo je do smanjenja omjera albumina i kreatinina u urinu za 20%. Nadalje, uz aliskiren 24,7% bolesnika je ovaj omjer smanjilo za bar 50%, a u skupini koja je ostala na losartanu samo njih 12,5%. U aliskirenskoj skupini sistolički tlak je bio niži za samo dva, a dijastolički za samo jedan mmHg pa autori zaključuju da je aliskiren renoprotektivan neovisno o utjecaju na krvni tlak (studija AVOID).⁵⁶ Pimagedin, inhibitor stvaranja AGE bio je učinkovit u smanjenju proteinurije bolesnika sa ŠB tipa 1, ali ne i u usporjenju gubitka bubrežne funkcije u usporedbi s placeboj.⁵⁷

Bubrežna anemija nastaje u većine bolesnika s KBZ-om 3. stadija,⁵⁸ uglavnom zbog manjka eritropoetina, u dijabetičara ranije⁵⁹ i češće^{60,61} nego u nedijabetičara istog stadija KBZ-a. Niz studija pokazao je da korekcija anemije huma-

nim rekombinantnim eritropoetinom (rHu-Epo) usporava daljnji gubitak bubrežne funkcije.⁶²⁻⁶⁴ Jungers i sur.⁶² zaključili su da je početak liječenja KBZ-om dijalizom u bolesnika kojima je bubrežna anemija korigirana rHu-Epom odgođen prosječno za 6 mjeseci. Keane i sur.⁶³ su tražili čimbenike koji dovode do udvostručenja serumskog kreatinina ili do razvoja završnog stadija KBZ-a u bolesnika sa ŠB tipa 2, dokazali u već spomenutoj studiji RENAAL da je samo 20% bolesnika s Hgb iznad 138, a čak 60% njih s Hgb ispod 112 g/L udvostručilo kreatinin ili završilo na dijalizi. Ritz i sur.⁶⁴ imali su cilj odrediti uz ostalo je li rana (početak liječenja bubrežne anemije rHu-Epom prije nego Hgb padne ispod 105 g/L) i potpuna korekcija anemije rHu-Epom (ciljni Hgb je 130–150 g/L) u bolesnika sa ŠB tipa 1 i 2 i KBZ-om (klirens kreatinina iznad 30 mL/min) ima bolje učinke na gubitak bubrežne funkcije od kasne (početak liječenja bubrežne anemije rHu-Epom tek kada Hgb padne ispod 105 g/L) i djelomične korekcije anemije (ciljni Hgb 105–115 g/L). Zaključili su da rana i potpuna korekcija anemije u šećernih bolesnika s KBZ-om 1.–3. stupnja, kad je posrijedi gubitak preostale bubrežne funkcije, ne donosi dodatne učinke.

Poremećaji metabolizma lipoproteina vrlo su česti u bolesnika sa ŠB i prije nastanka bubrežnog zatajenja. Dovode do gubitka bubrežne funkcije ne samo ubrzanjem procesa ateroskleroze nego i poticanjem stvaranja glomeruloskleroze i promjena u bubrežnom intersticiju.⁶⁵ Metaanaliza 13 kontroliranih studija pokazala je da statini u bolesnika s KBZ-om smanjuju proteinuriju i usporavaju gubitak preostale bubrežne funkcije.⁶⁶ Nakamura i sur.⁶⁷ pak nisu našli da statini smanjuju albuminuriju i usporavaju gubitak GFR u bolesnika s KBZ-om i ŠB tipa 1. To je uspjelo Lamu i sur.⁶⁸ u bolesnika sa ŠB tipa 2. Zbog svega navedenog sada su primarna i sekundarna prevencija srčanožilnih bolesti glavni razlog liječenja poremećaja metabolizma lipoproteina u šećernih bolesnika.⁶⁹

Dijeta siromašna proteinima usporava gubitak bubrežne funkcije i smanjuje albuminuriju, više u dijabetičara nego u nedijabetičara s KBZ-om.^{70,71} Jedno komparativno ispitivanje pokazalo je da u umjereno ograničenje unosa proteina značajno smanjuje rizik od nastanka završnog stadija KBZ u bolesnika sa ŠB tipa 1 i KBZ-a 2. stadija.⁷² Proteini dovode do oštećenja bubrežne funkcije povećanjem GFR i intraglomerularnog tlaka. Zbog toga se preporučuje da bolesnici sa ŠB i KBZ-om 1.–4. stupnja unose 0,8 g proteina/kg tjelesne težine na dan te da proteinima ne osiguravaju više od 20% dnevno potrebnih kalorija.⁷³

Tablica 2. *Prevenција dijabetičke nefropatije*
Table 2. *Prevention of diabetic nephropathy*

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. intenzivna regulacija glukoze /intensive glucose regulation |
| 2. kontrola visokoga krvnog tlaka /high blood pressure control |
| 3. inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima/angiotensin-converting enzyme inhibitors |
| 4. blokatori receptora angiotenzina II/ angiotensin II receptor blockers |
| 5. inhibitori renina/renin inhibitors |
| 6. korekcija renalne anemije eritropoetinom/renal anemia correction with erythropoietin |
| 7. regulacija poremećaja lipoproteina plazme/plasma lipoprotein disorders control |
| 8. smanjenje unosa bjelančevina/protein intake lowering |
| 9. prestanak pušenja/smoking cessation |
| 10. inhibitori stvaranja krajnjih proizvoda glikozilacije glukoze/inhibitor of formation of advanced glycation end products |

Bitan je i prestanak pušenja. Jedna mala studija pokazala je da su pušači sa ŠB tipa 2, liječeni IACE, tijekom 5 godina imali značajno više godišnje smanjenje GFR od ŠB tipa 2 nepušača i onih koji su prestali pušiti te da ih je više iz mikroalbuminurije prešlo u patološku proteinuriju.⁷⁴

Renoprotekcija daje bolje rezultate kada se primijeni u ranim stadijima KBZ-a. Očito je da su morfološke i funkcionalne promjene bubrega bolesnika sa ŠB reverzibilne samo do određenih granica. Zanimljivo je da bubrežne bolesti sporije progrediraju u žena nego u muškaraca i da su IACE bolji renoprotektori u žena nego u muškaraca.⁷⁵

Prevalencija dijabetičke nefropatije

U novije vrijeme ŠB je najčešći uzrok nastanka završnog stadija KBZ-a. Prosječno u 30–40% novih bolesnika sa završnim stadijem KBZ-a uzrok nastanka je ŠB.²⁸ U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) taj je udio još i veći, iznad 40%,²⁰ a gotovo 50% njihovih dijalizom liječenih bolesnika ima DN, bar kao djelomični uzrok nastanka bubrežnog zatajenja.²² Dominiraju bolesnici sa ŠB tipa 2. Čine više od 80% šećernih bolesnika među bolesnicima s ovim stadijem KBZ-a,²⁰ iako ima autora koji navode znatno niži udio zbog toga što mnogi bolesnici sa ŠB tipa 2 umiru od srčanožilnih komplikacija i prije nastanka ovog stadija bubrežnog zatajenja.²² U Europi je udio bolesnika sa završnim stadijem KBZ-a nastalim zbog ŠB znatno niži. U Francuskoj je i 1998. godine ŠB bila uzrok nastanka završnog stadija KBZ-a u samo 20,6% bolesnika.⁷⁶ U to vrijeme pretpostavljalo se da incidencija ŠB sa završnim stadijem KBZ-a u Europi neće na kraju 2. milenija biti viša od 40 bolesnika na milijun stanovnika godišnje,⁷⁷ što je oko 3,5 puta niža incidencija od incidencije u SAD.⁷⁸ ŠB nije najučestalija bolest koja dovodi do nastanka KBZ-a. Mnogo učestalija od nje je arterijska hipertenzija, a odgovorna je za nastanak završnog stadija KBZ-a samo nešto više od 25% novih bolesnika⁷⁹ (arterijsku hipertenziju ima približno milijarda ljudi).^{80,81}

Ne tako davno Caramori i Mauer²⁰ pisali su da oko 0,5% populacije SAD-a i Srednje Europe ima ŠB tipa 1. Prevalencija i incidencija su veće u Skandinaviji, posebice u Finskoj (godišnja incidencija je 35 bolesnika na 100 000 djece mlađe od 14 godina),⁸² a manja u zemljama Južne Europe i u Japanu.²⁰ Svejedno, utjecaj zemljopisne širine nije bitan pa tako Estonija,⁸³ susjed Finske ima incidenciju ŠB tipa 1 tri puta manju, a Sardinija,⁸⁴ s Makedonijom sličnih zemljopisnih oznaka (Makedonija ima od svih europskih zemalja najnižu incidenciju ŠB tipa 1, svega 2–3 oboljela djeteta godišnje na njih 100 000 u dobi do 14 godina)⁸⁵ imaju incidenciju vrlo sličnu onoj u Finskoj i bitno višu od ostalih regija Italije.⁸⁴ Učestalost ŠB tipa 2 veća je od učestalosti ŠB tipa 1 oko 9 puta.²⁰ Langone²² pak procjenjuje da ŠB ima oko 3,1% populacije SAD-a, a njihov Savjetodavni odbor Nacionalnoga nefrološkog društva za ŠB i KBZ 7%, što čini oko 21 milijun stanovnika.⁸⁶ U Europi ŠB ima oko 8,4% odraslih.⁷⁸ Pretpostavlja se da će 2025. godine ŠB imati 9,8% odraslih Europljana.⁷⁸ Procijenjeno je da je krajem 2. milenija u svijetu bilo oko 150 milijuna šećernih bolesnika,⁸⁷ a pretpostavlja se da će se njihov broj podvostručiti do 2030. godine, s najvišom prevalencijom na Bliskom istoku, u supsaharskoj Africi i Indiji.⁸⁸ Skupina talijanskih autora zabilježila je tijekom samo 3 godine porast broja bolesnika sa ŠB u jednoj regiji sjeveroistočnog dijela zemlje za više od 10% (prevalencija među muškarcima porasla je s 38,3 na 43,2 na 1000 muškaraca, a među ženama s 34,7 na 38,1 na 1000 žena).⁸⁹ Fleming i sur.⁹⁰ zabilježili su prevalenciju ŠB u 8

europskih zemalja među ispitanicima u dobi od 45 do 67 godina od 33,3 do 58,1 na 1000 muškaraca, a od 21 do 53 na 1000 žena.

DN se razvija u 25–35% bolesnika sa ŠB, neovisno je li posrijedi ŠB tipa 1 ili 2.²⁰ Tijekom 2004. godine u SAD-u započelo je liječenje dijalizom 339 bolesnika na milijun stanovnika, u Njemačkoj 194, u Južnoj Europi 129, a u Sjevernoj 110.⁹¹ Udio bolesnika sa ŠB bio je 149 na milijun stanovnika u SAD, 66 u Njemačkoj, 28 u Južnoj i 24 u Sjevernoj Europi.⁹¹ Prema podacima iz Hrvatskog registra nadomještanja bubrežne funkcije liječenje dijalizom tijekom 2005. godine započela su 144 bolesnika na milijun stanovnika, a udio bolesnika sa ŠB iznosio je 30%.⁹²

Rezultati renoprotekcije

Između 2002. i 2004. godine broj novih bolesnika u kojih se razvio završni stadij KBZ-a zbog ŠB u SAD-u smanjen je za 2,1%.⁹¹ Ili, još bolji pokazatelj: 1996. godine završni stadij KBZ-a razvio se u 305 od 100.000 bolesnika sa ŠB, a 2002. godine u njih samo 232.⁷⁸ Ali, pitanje je hoće li ovakav trend imati i druge zemlje ili će se u nekima od njih, kao što je Njemačka, još jedno vrijeme bilježiti porast stope incidencije dijabetičnih bolesnika u kojih se razvija završni stadij KBZ-a.⁹¹ Moguće je da su skandinavske zemlje već davno postigle rezultate renoprotekcije, jer se zna da bijelci ove regije imaju istu stopu KBZ-a kao i bijelci u SAD-u, a dva puta manje ih prijeđe u završni stadij KBZ-a.⁹³

Zaključak

DN je najozbiljnija mikrovaskularna komplikacija bolesnika sa ŠB. U razvijenim zemljama glavni je razlog nastanka završnog stadija KBZ-a. Iako genskim čimbenicima pripada vodeća uloga u njezinu nastanku, utjecajem preko niza negenskih čimbenika moguće je usporiti ili spriječiti tijek DN k završnom stadiju KBZ-a. To je dovoljan razlog da primjena poznatih, ali i iznalaženje mogućih novih renoprotektivnih mjera u ove skupine bolesnika postane obveza svih onih koji se za njih skrbe.

LITERATURA

1. Powers AC. Diabetes mellitus. U: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Haussler SL, Jameson JR, ur. Harrison's principles of internal medicine, 16. izd. McGraw Hill New York–Chicago–San Francisco–Lisbon–London–Madrid–Mexico City–New Delhi–San Juan–Seoul–Singapore–Sydney–Toronto 2005; str. 2152–80.
2. Tuomi T, Carlsson A, Li H, Isomaa B i sur. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes* 1999;48:150–7.
3. Turner R, Stratton I, Horton V i sur. UKPD S25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes: UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet* 1997;350:1288–93.
4. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes* 1993;42:359–62.
5. Davis T, Zimmet PZ, Davis W, Bruce D, Fida S, Mackay I. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in diabetic patients from a multiethnic Australian community: the Fremantle Diabetes Study. *Diabet Med* 2000;17:667–74.
6. Pietropaolo M, Barinas-Mitchell E, Pietropaolo SL, Kuller LH, Trucco M. Evidence of islet cell autoimmunity in elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2000;49:32–8.
7. Kobayashi T, Nakanishi K, Okubo M, Murase T, Kosaka K. GAD antibodies seldom disappear in slowly progressive IDDM. *Diabetes Care* 1996;19:1031.
8. Niskanen LK, Tuomi T, Karjalainen J, Groop LC, Usitupa MI. GAD antibodies in NIDDM: ten-year follow-up from the diagnosis. *Diabetes Care* 1995;18:1557–65.
9. Tripathy D, Carlsson AL, Lehto M, Isomaa B, Tuomi T, Groop L. Insulin secretion and insulin sensitivity in diabetic subgroups: studies in the prediabetic and diabetic state. *Diabetologia* 2000;43:1476–83.
10. Tuomi T. LADA in adults: how does it differ from type 1 diabetes? *Int Diabetes Monitor* 2005;17:1–5.
11. Dahlquist G, Blom L, Tuvemo T, Nystrom L, Sandstrom A, Wall S. The Swedish childhood diabetes study: results from a nine year case register and a one year case-referent study indicating that type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus is associated with both type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus and autoimmune disorders. *Diabetologia* 1989;32:2–6.
12. Ramachandran A, Snehalatha C, Premila L, Mohan V, Viswanathan M. Familial aggregation in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a study from south India. *Diabet Med* 1990;7:876–9.
13. Quattraro A, Consoli G, Magno M, Caretta F, Ceriallo A, Giugliano D. Analysis of diabetic family connection in subjects with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *Diabetes Metab* 1990;16:449–52.
14. Tuomi T. Type 1 and type 2 diabetes. What do they have in common? *Diabetes* 2005;54(suppl 2):S40–S45.
15. Li H, Isomaa B, Almgren P, Taskinen MR, Groop L, Tuomi T. Consequences of a family history of type 1 or type 2 diabetes on the phenotype of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:589–94.
16. Forsblom CM, Sane T, Groop PH, i sur. Risk factors for mortality in type II (non-insulin dependent) diabetes: evidence of a role for nephropathy and protective effect of HLA-DR4. *Diabetologia* 1998;41:1253–62.
17. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE i sur. Diabetes prevention program research group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346–9.
18. Bakris GL. A practical approach to achieving recommended blood pressure goals in diabetic patients. *Arch Intern Med* 2001;161:2661–7.
19. Breyer J. Diabetic nephropathy. U: Greenberg A, Cheung AK, Coffmann TM, Falk RJ, Jennette JC, ur. *Primer on Kidney Diseases*, 2. izd. San Diego–London–New York–Boston–Sydney–Tokyo–Toronto, Academic Press 1998;215–20.
20. Caramori ML, Mauer M. Pathogenesis and pathophysiology of diabetic nephropathy. U: Greenberg A, Cheung AK, Coffmann TM, Falk RJ, Jennette JC, ur. *Primer on Kidney Diseases*, 4. izd. San Diego–London–New York–Boston–Sydney–Tokyo–Toronto, Academic Press 2005; 241–8.
21. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1999;22(suppl 1):S66–S69.
22. Langone A, Lewis J. Diabetic nephropathy. U: Nissenson AR, Fine RN. *Dialysis therapy* (3rd edition). Hanley & Belfus Inc./Philadelphia 2002:425–9.
23. Kuroki T, Isshiki K, King G. Oxidative stress: The lead or supporting actor in the pathogenesis of diabetic complications. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:S216–S220.
24. Alsancaak S, Aydin M, Yildiz A, Salman S, Seckin S. No association between oxidative stress and IL-6 in NIDDM patients with nephropathy. *Folia Biologica* 2003;49:235–7.
25. Beisswenger P, Drummond K, Nelson R, Howell S, Szwegold B, Mauer M. Susceptibility to diabetic nephropathy is related to dicarbonyl and oxidative stress. *Diabetes* 2005;54:3274–81.
26. Marshall S. Recent advances in diabetic nephropathy. *Clin Med* 2004; 4:277–82.
27. McGowan TA, Ziyadeh FN. Clinical course and management of diabetic nephropathy. U: Greenberg A, Cheung AK, Coffmann TM, Falk RJ, Jennette JC. *Primer on Kidney Diseases* (4th edition) Academic Press San Diego – London – New York – Boston – Sydney – Tokyo – Toronto 2005;249–55.
28. Scherthaner G. Kidney disease in diabetology. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:703–7.
29. Krolewski M, Eggers PW, Warram JH. Magnitude of end-stage renal disease in IDDM: a 35 year follow-up study. *Kidney Int* 1996;50:2041–6.
30. Conway RB, Savage DA, Maxwell AP. Identifying genes for diabetic nephropathy – current difficulties and future directions. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3012–7.
31. Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression on diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 1995;47:1703–20.
32. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49(2)(suppl 2):S13–S19.
33. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E i sur. 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.
34. Oomichi T, Emoto M, Tabata T i sur. Impact of glycemic control on survival of diabetic patients on chronic regular hemodialysis. *Diabetes Care* 2006;29(7):1496–500.

35. *Bild D, Teutsch SM.* The control of hypertension in persons with diabetes: a public health approach. *Public Health Rep* 1987;102:522-9.
36. *Bakris GL.* Progression of diabetic nephropathy: a focus on arterial pressure level and methods of reduction. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 39(suppl)35-43.
37. *Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW.* The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645-52.
38. *Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH i sur.* For the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators: Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999;340(9):677-84.
39. *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.* Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998;317:703-13.
40. *Peterson JC, Adler S, Burkart JM i sur.* Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease: the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995;123:754-62.
41. xxx. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
42. *Gensevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MF, 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.
43. *Kasiske BL, Kalil RSN, Ma JZ, Liao M, Keane WF.* Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. *Ann Intern Med* 1993;118:129-38.
44. *Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, for The Collaborative Study Group.* The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.
45. *The 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. *Lancet* 1997;349:1857-63.
46. *Maschio G, Alberti D, Janin G i sur.* for the Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 334:939-45.
47. *Chan JC, Critchley JA, Tomlinson B, Chan TY, Cockram CS.* Antihypertensive and anti-albuminuric effects of losartan potassium and fexofenadine in Chinese elderly hypertensive patients with or without non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Nephrol* 1997;17:72-80.
48. *Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M.* Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 1996;156:286-9.
49. *Zucchelli P, Zuccala A, Borghi M i sur.* Long-term comparison between captopril and nifedipine in the progression of renal insufficiency. *Kidney Int* 1992;42:452-8.
50. *Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D i sur.* Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
51. *Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR i sur.* Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):851-60.
52. *Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J i sur.* The effect of Irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):870-8.
53. *Mogensen EC, Neldam S, Tikkanen I i sur.* 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. *Br Med J* 2000; 321:1440-4.
54. *Rippin J, Bain SC, Barnett AH.* Rationale and design of Diabetes Exposed to Telmisartan And enalapril (DETAIL) study. *J Diabetes Complications* 2002;16:195-200.
55. *Viberti G, Wheeldon NM, for the MARVAL study investigators.* Microalbuminuria Reduction with Valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus. A blood pressure independent effect. *Circulation* 2002;106: 672-8.
56. *Parving HH, Persson F, Lewis JB i sur.* Aliskiren combined with Losartan in type 2 Diabetes and nephropathy (AVOID study – Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes study) *N Engl J Med* 2008; 358(23):2433-46.
57. *Bolton K, Catran D, Williams M i sur.* Randomized trial of a formation of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 2004;24:24-32.
58. *Locatelli F, Aljama P, Barany P i sur.* European Best Practise Guidelines Working Group: Revised European best practise guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(suppl 2):ii1-ii47.
59. *Kazmi WH, Kausz AT, Khan S i sur.* Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001;38:803-12.
60. *Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C i sur.* Anemia in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4359-63.
61. *Li Vecchi M, Fuiano G, Francesco M, i sur.* Prevalence and severity of anemia in patients with type 2 diabetes nephropathy and different degrees of chronic renal insufficiency. *Nephron Clin Pract* 2007;105: c62-c67.
62. *Jungers P, Choukroun G, Oualim Z, Robino C, Nguyen AT, Nguyen KM.* Beneficial influence of recombinant human erythropoietin therapy on the rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:307-12.
63. *Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D i sur.* The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: The RENAAL study. *Kidney Int* 2003;63:1499-507.
64. *Ritz E, Laville M, Bilous RW i sur.* Target level for hemoglobin correction in patients with diabetes and CKD: Primary results of the Anemia Correction in Diabetes (ACORD) study. *Am J Kidney Dis* 2007;49 (2):194-207.
65. *Keane WF.* Lipids and the kidney. *Kidney Int* 1994;46:910-20.
66. *Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL.* Effects of lipid reduction on the progression of renal disease: A meta-analysis. *Kidney Int* 2001;59:260-9.
67. *Nakamura T, Ushiyama C, Hirokawa K, Osada S, Shimada N, Koide H.* Effect of cerivastatin on urinary albumin excretion and plasma endothelin-1 concentrations in type 1 diabetes patients with microalbuminuria and dyslipidemia. *Am J Nephrol* 2001;21:449-54.
68. *Lam KS, Cheng IK, Janus ED, Pang RW.* Cholesterol lowering therapy may retard the progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1995; 38:604-9.
69. *KDOQI Clinical Practise Guidelines and Clinical Practise Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease.* *Am J Kidney Dis* 2007;49(2)(suppl 2):S88-S94.
70. *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.
71. *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.
72. *Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH.* Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2002;62:220-8.
73. *KDOQI Clinical Practise Guidelines and Clinical Practise Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease.* *Am J Kidney Dis* 2007;49(2) (suppl 2):S95-S107.
74. *Kantima P, Khaled H, Temduang C i sur.* Continued smoking exacerbates but cessation ameliorates progression of early type 2 diabetic nephropathy. *Am J Med Sci* 2008;335(4):284-91.
75. *Ruggenenti P, Perna A, Zoccali C i sur.* Chronic proteinuric nephropathies. II Outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients: differences between women and men in relation to the ACE gene polymorphism. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:88-96.
76. *Jungers P, Choukroun G, Robino C i sur.* Epidemiology of end-stage renal disease in the Ile-de-France area: a prospective study in 1998. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(12):2000-6.
77. *van Dijk PC, Jager KJ, de Charro F i sur.* Renal replacement therapy in Europe: the results of a collaborative effort by the ERA-EDTA registry and six national or regional registries. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(6):1120-9.
78. *Friedman EA, Friedman AL.* Is there really good news about pandemic diabetic nephropathy? *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:681-3.
79. *Kidney Disease of Diabetes.* National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health NIH Publication No. 06-3925, March 2006:1-5.
80. *Chobanian AV, Bakris GL, Black HR i sur.* National Heart, Lung and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-671.
81. *U.S. Renal Data System.* USRDS 2004 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda (MD): National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2004.
82. *Tuomilehto J, Podar T, Brigis G i sur.* Comparison of the incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in childhood among five Baltic populations. *Int J Epidemiol* 1992;21:518-27.
83. *Trevisan R, Vedovato M, Tiengo A.* The epidemiology of diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(suppl 8):2-5.

84. *Muntoni S, Songini M.* Sardinian Collaborative Group of IDDM. High incidence rate of IDDM in Sardinia. *Diabetes Care* 1995;18:1600–1.
85. *Kocova M, Trucco M, Konstantinova M, Dorman JS.* A cold spot of IDDM incidence in Europe: Macedonia. *Diabetes Care* 1993;16:1236–40.
86. KDOQI Clinical Practise Guidelines and Clinical Practise Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49(2)(suppl 2):S13–S19.
87. *King H, Aubert RE, Herman WH.* Global burden of diabetes, 1995–2005; prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414–31.
88. *Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H.* Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047–53.
89. *Brocco S, Visentin C, Fedeli U i sur.* Monitoring the occurrence of diabetes mellitus and its major complications: the combined use of different administrative databases. *Cardiovasc Diabetol* 2007;6:5–14
90. *Fleming DM, Schellevis FG, Van Casteren V.* The prevalence of known diabetes in eight European countries. *Eur J Public Health* 2004;14:10–4.
91. *Jager K, van Dijk PCW.* Has the rise in the incidence of renal replacement therapy in developed countries come to an end? *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:678–80.
92. *Čala S.* Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije. Izvještaj za 2005. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju. Podaci dostupni na: <http://www.hdndt.org>.
93. *Hallan SI, Coresh J, Astor BC i sur.* International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and end-stage renal disease risk. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2275–84.

* * *

Vijesti

News

UMEMPS 2009. – CROATIA

32nd UMEMPS CONGRESS

UNION of MIDDLE EASTERN and MEDITERRANEAN PEDIATRIC SOCIETIES

www.eridan.hr/umemps

Hotel »Croatia«, Cavtat
30th September — 3rd October 2009

Predsjednik Organizacijskog odbora: Prof. dr. sc. Vjekoslav Krželj
 Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split
 21000 Split, Spinčićeva 1
 Tel. 021 556-793; fax 021 556-590
 E-mail: krzelj@kbsplit.hr

Kongresni servis: Eridan, Fuležina 12, 21216 Kaštel Stari
 Tel. 021 231-977; 021 231-655; fax 021 231-397
 E-mail: eridan@eridan.hr; www.eridan.hr

Svim društvima i podružnicama HLZ!

Knjiga »Liječnici u trećoj dobi« u izdanju Hrvatskog društva umirovljenih liječnika HLZ-a može se kupiti kod gdje Draženke Kontek u HLZ-u, Šubićeva 9 (molimo kontaktirati je na tel. 01/4693-300) ili uplatom od 100 kuna na žiro račun 2360000-1101214818 pozivom na broj 268-97 i naznakom »za knjigu«.

Narudžbom od 10 primjeraka na više ostvaruje se popust od 20% pa je tada cijena knjige 80 kuna.

Knjiga se može kupiti i u svim knjižarama naklade »Ljevak«.

