- pregledni rad -

DIJABETESNA NEFROPATIJA

Elena JORDANOVA¹, Sanja SIMIĆ OGRIZOVIĆ^{2,3}, Tanja PAVLOVIĆ⁴

¹Služba nefrologije, Klinika za internu medicinu, Kliničko bolnički centar Zemun, Beograd, Srbija, ² Klinika za nefrologiju, Klinički centar Srbije, ³ Medicinski fakultet, Univezitet u Beogradu, Beograd, Srbija, ⁴ Služba pulomologije, Klinika za internu medicinu, Kliničko bolnički centar Zemun, Beograd, Srbija

Sažetak

Dijabetes melitus je jedan od najčešćih hroničnih nezaraznih oboljenja i predstavlja veliki javno-zdravstveni problem. Dijabetesna nefropatija je mikrovaskularna komplikacija insulins zavisnog i insulins nezavisnog dijabetesa koju odlikuje prisustvo perzistentne proteinurije uz istovremenu hipertenziju i retinopatiju, ali bez infekcije mokraćnih puteva, drugih oboljenja bubrega ili srčane insuficijencije. Prema najnovijem Godišnjem izveštaju o lečenju dijalizama i transplantaciji u Srbiji za 2015. god. hipertenzija i dijabetesna nefropatija su bili najčešći uzroci terminalne insuficijencije bubrega (51.5%); procenat novih bolesnika sa dijabetesom iznosio je 22.6% . Oko 2/3 pacijenata sa manifestnom dijabetesnom nefropatijom umire od kardiovaskularnih bolesti i pre nego što bubrežna bolest progredira do terminalnog stadijuma bubrežne insuficijencije. Faktori rizika za razvoj dijabetesne nefropatije su: pol, starost, genetski faktori, hiperglikemija, hipertenzija, dislipidemija, hipoproteinska ishrana i pušenje. Dijabetesna nefropatija se neće razviti ako nema hiperglikemije, bez obzira na genetsku predispoziciju i sve ostale prisutne faktore. Faze razvoja dijabetesne nefropatije su: glomerulska hiperfiltracija, faza latencije, mikroalbuminurija, makroalbuminurija, razvoj hronične bubrežne bolesti. Najvažnije mere prevencije dijabetesne nefropatije su: održavanje glikemije i HbA1C < 7,0% blizu ciljnih preporučenih vrednosti, smanjenje krvnog pritiska i održavanje ciljnih vrednosti od 130/80mmHg, blokiranje sistema renin- angiotenzin- aldosteron, prestanak pušenja, izbegavanje nefrotoksičnih sredstava- nesteroidni antireumatici, aminoglikozidi, radiokontrasna sredstva, lečenje hiperlipidemije, fizička aktivnost, redukcija telesne težine kod gojaznih. Studija Steno 2 je pokazala značaj multifaktorijalnog pristupa prevenciji proteinurije. Očekuje se da će novi lekovi, koji će uticati na dejstvo pojedinih faktora rasta, AGEs ili reaktivnih kiseonickih radikala, vazoaktivnih faktora gde spadaju i blokatori endotelinskih receptora, biti efikasni u prevenciji dijabetesne nefropatije.

Ključne reči: dijabetes melitus tip 2, dijabetesna nefropatija, hiperfiltracija, mikroalbuminurija

UVOD

1. Epidemiologija dijabetesne nefropatije

Dijabetes melitus je jedan od najčešćih hroničnih nezaraznih oboljenja i

predstavlja veliki javno- zdravstveni problem. Svetska zdravstvena organizacija (World Health Organization – WHO) i

Međunarodna federacija za dijabetes (International Diabetes Federation – IDF) procenjuju da je 2011. god. u svetu od dijabetesa bolovalo 366 miliona ljudi, a da će se broj obolelih od dijabetesa do 2030. god. povećati na 552 miliona ljudi. Iako se najviše stope incidencije registruju u razvijenim zemljama, najveći porast broja obolelih očekuje se u zemljama u razvoju, gde spada i naša zemlja. U Srbiji oko 630.000 osoba ili 8,2% stanovništva ima dijabetes. Procene ukazuju i da će broj osoba koje će živeti sa ovom dijagnozom u našoj zemlji do 2030. god. povećati do 730.000 odnosno 10,2 % populacije [1].

Više od 90% obolelih ima tip 2 dijabetes melitus (T2DM). Najveći broj osoba sa T2DM je uzrasta između 40 i 59 godina starosti; sa rizikom oboljevanja približno istim kod oba pola. Simptomi tipa 2 dijabetesa su blagi, bolest često protiče neopaženo i otkriva se kada su prisutne komplikacije. Prema podacima Registra za dijabetes u Srbiji godišnje se evidentira približno 17.000 novih slučajeva tip 2 dijabetesa; a u trenutku postavljanja dijagnoze trećina novoobolelih već ima jednu ili više kasnih komplikacija - ishemijsku bolest srca, moždani udar, dijabetesno stopalo, retinopatiju, neuropatiju, nefropatiju[1,2].

U definisanim uzrocima smrti dijabetes je četvrti vodeći uzrok umiranja u Srbiji i Evropi; od čijih posledica godišnje približno umre 3000, odnosno 155.000 ljudi. Međutim, ovome treba dodati i izvestan deo

smrtnosti od srčanog ili moždanog udara i hronične bubrežne insuficijencije, kojima svakako doprinosi dijabetes. Srbija se u 2011. godini nalazila u grupi zemalja Evrope sa visokim stopama umiranja od dijabetesa [1,2,3].

Dijabetesna nefropatija (DN) je mikrovaskularna komplikacija insulins zavisnog i insulins nezavisnog dijabetesa koju odlikuje prisustvo perzistentne proteinurije uz istovremenu hipertenziju i retinopatiju, ali bez infekcije mokraćnih puteva, drugih oboljenja bubrega ili srčane insuficijencije [4]. DN, posebno u tipu 2 dijabetes melitusa, postala je devedesetih godina prošlog veka ozbiljan zdravstveni, ali i ekonomski problem razvijenih zemalja. Porast broja bolesnika sa dijabetesnom nefropatijom u terminalnoj bubrežnoj insuficijenciji postavio je ovu bolest na prvo mesto među uzrocima terminalne insuficijencije bubrega u Zapadnoj Evropi i SAD [5,6,7]. U našoj zemlji porast broja stanovnika sa dijabetesom na dijalizi beleži se u prvoj deceniji ovog veka. Prema najnovijem *Godišnjem izveštaju o lečenju dijalizama i transplantacijiu Srbijiza* 2015. god. hipertenzija i dijabetesna nefropatija su bili najčešći uzroci terminalne insuficijencije bubrega (51.5%); procenat novih bolesnika sa dijabetesom iznosio je 22.6% (8). Oko 2/3 pacijenata sa manifestnom DN umire od kardiovaskularnih bolesti i pre nego što bubrežna bolest progredira do terminalnog stadijuma bubrežne insuficijencije [9,10,11].

2. Faktori rizika za razvoj dijabetesne nefropatije

Svi faktori rizika za razvoj dijabetesne nefropatije mogu se podeliti na nepromenljive i promenljive faktore, odnosno na one na koje ne možemo uticati, kao što su pol, starost i genetski faktori, i na one na koje možemo uticati: hiperglikemija, hipertenzija, dislipidemija, hipoproteinska ishrana, pušenje (slika 1). Dijabetesna nefropatija se neće razviti ako nema hiperglikemije, bez obzira na genetsku predispoziciju i sve ostale prisutne faktore [4,12].

Slika 1 Faktori rizika za razvoj dijabetesne nefropatije

2.1.Hiperglikemija je glavni patogenetski faktor u nastanku dijabetesne nefropatije. Dijabetesna nefropatija se mnogo brže razvija u bolesnika sa lošijom kontrolom glikemije. Neregulisana glikemija ima negativan uticaj na tok nefropatije u svim fazama T2DM [13]. Kod bolesnika sa T2DM stroga kontrola glikemije redukuje progresiju normoalbuminurije u mikroalbuminuriju [14]. Randomizovana studija *Advance (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon*

2.2.Arterijska hipertenzija je takođe jedan od glavnih faktora rizika za razvoj i progresiju DN. Prevalenca hipertenzije je 40 do 90% i razlikuje se zavisno od stepena

Modified Release Controlled Evaluation) [15] pokazala je da stroga kontrola glikemije kod bolesnika sa T2DM i to sa postizanjem nivoa hemoglobina A1c (HbA1c) ispod 6,5%, značajno doprinosi smanjenju rizika za razvoj nefropatije. Naime, intenzivna primena insulina doprinosi adekvatnoj regulaciji glikemije i samim tim smanjuje rizik za razvoj i progresiju DN [16]. Smanjenjem HbA1c za 1% smanjuje se rizik od mikrovaskularnih komplikacija za 30% [17, 18].

izlučivanja albumina. U T2DM prevalenca hipertenzije je 71% u normoalbuminuriji, 90% u mikroalbuminuriji i 93% u makroalbuminuriji. Bolesnici sa

mikroalbuminurijom ima je više vrednosti krvnog pritiska od bolesnika koji nemaju albuminuriju. Dokazana je veza između hipertenzije i mikroalbuminurije u bolesnika sa dijabetesom [19,20]. Visoka učestalost arterijske hipertenzije kod bolesnika sa T2DM posledica je povezanosti insulinske neosetljivosti i hiperinsulinemije sa hipertenzijom [21]. Kliničke studije ukazuju da redukcija sistolnog krvnog pritiska za 9-11 mmHg i dijastolnog za 2-9mmHg smanjuju kardiovaskularni morbiditet za 34-69%, odnosno mikrovaskularne komplikacije T2DM (retinopatiju i nefropatiju) za 24- 46% i to unutar 2-5 godina [22, 23].

UK Prospective Diabetes Study [23] je pokazala da je kod bolesnika sa T2DM i bolje kontrolisanom hipertenzijom, u odnosu na bolesnike sa slabijom kontrolom krvnog pritiska, mikroalbuminurija bila ređa 20,3 prema 28,5% nakon 6 godina praćenja. Studija *Advance* [24] je obuhvatila više od 11.000 bolesnika sa T2DM koji su praćeni 4,3 godine. Bolesnici koji su aktivno lečeni (fiksna kombinacija perindopрила i indapamida) imali su, u poređenju sa onima koji su primali placebo, značajno niže vrednosti srednjeg krvnog pritiska, manju albuminuriju, manji procenat bolesnika u kojih je došlo do pogoršanja funkcije bubrega i smrti zbog bubrežne bolesti.

Danas su inhibitori angiotenzin kovertujućeg enzima (ACE inhibitori) i blokatori angiotenzinskih receptora (ARB)

2.4.Hiperproteinska ishrana Unos belančevina utiče na bubrežnu hemodinamiku kako zdravih osoba tako i dijabetičara. Obično dolazi do povećanja protoka plazme i jačine glomerulske

izbori u lečenju početne ili srednje izražene dijabetesne nefropatije. Dve velike studije *Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial* [25,26] i *REENAL* studija [27] potvrđuju da upotreba ARB kod bolesnika sa T2DM smanjuje rizik za progresiju bubrežne insuficijencije i nastanak uremije.

2.3.Dislipidemija Bolesnici sa dijabetesnom nefropatijom i mikroalbuminurijom obično imaju visoke koncentracije ukupnog, LDL i VLDL holesterola, apolipoproteina B i nisku koncentraciju HDL holesterola. U prospektivnoj studiji koja je ispitivala incidenciju mikroalbuminurije u 1134 bolesnika u 31 evropskom centru pokazano je da je najveći faktor rizika za nastanak mikroalbuminurije nedovoljna regulacija glikemije, a od serumskih lipida samo je nivo triglicerida bio statistički značajno povezan sa rizikom za nastanak mikroalbuminurije [19,28]. U studiji Gall-a i sar. [29] nivo ukupnog holesterola je bio značajan faktor u razvoju povećane urinarne ekskrecije albumina. Hiperholesterolemija može imati značajnu ulogu u hemodinamskim poremećajima, prouzrokujući endotelnu disfunkciju u preglomerularnoj renalnoj cirkulaciji. Oštećenje vazomotornog odgovora aferentne arteriole može izazvati prenos sistemskog pritiska na glomerularnu cirkulaciju, dovodeći do povećanja intraglomerularnog pritiska i posledičnog oštećenja krvnih sudova [30].

filtracije. Efekat se pripisuje glukagonu i prostaglandinima. Ako se troše belančevine biljnog porekla, ne nastaju promene u bubrežnoj hemodinamici [19].

2.5. Pušenje Negativno dejstvo pušenja kod bolesnika sa dijabetes melitusom tip 1 i tip 2 ispoljava se češćom i ranijom mikroalbuminurijom, dvostruko bržim smanjenjem glomerulske filtracije u poređenju sa dijabetičarima koji nisu pušači. Regulisana hipertenzija ne može ukoniti negativne učinke pušenja, ali u osoba koje su prestale pušiti nakon nekog vremena može doći do usporavanja progresije dijabetesne nefropatije [20].

2.6. Starost i rasa Kod bolesnika sa T2DM starije životno doba i dužina trajanja šećerne bolesti rizici su za nastanak dijabetesne nefropatije, albuminurije i hronične insuficijencije bubrega. Učestalost i težina DN je značajno povećana kod crnaca, Meksikanaca i Pima Indijanaca sa T2DM. Ovo se prvenstveno dovodi u vezu sa socio-ekonomskim faktorima kao što su: gojaznost, loša kontrola glikemije i hipertenzija. Međutim, genetska predispozicija takođe može biti razlog ovih razlika u zavisnosti od rase pripadnosti. Pima Indijanci imaju veće glomerule od belaca, što može predstavljati genetsku specifičnost [31].

2.7. Genetska predispozicija Dokazano je da postoji povećan rizik od razvoja dijabetesne nefropatije u bolesnika čiji su roditelji ili srodnici imali DN, bez obzira na tip DM. Tako će je 14% bolesnika imati ako nijedan roditelj nije imao proteinuriju, 23% ako je imao jedan, a 46% ako su imala oba roditelja. Postoji nekoliko gena koji se razmatraju kao mogući biološki kandidati za takozvani gen nefropatije. To su angiotenzinogen gen i angiotenzin II tip 1 receptor gen i geni koji učestvuju u izgradnji bazalne membrane glomerula (HSPG

genom- heparan sulfat proteoglikan genom). U bolesnika sa T2DM DD polimorfizam je udružen sa povećanim rizikom za razvoj DN, proteinurije, brže progresije bubrežne slabosti, pa i povišenog mortaliteta na dijalizi. Takođe je zabeležen i uticaj jednog alela aldozo- reduktaza gena. Homozigoti Z-2 alela imaju značajno zastupljeniju dijabetesnu nefropatiju [31].

2.8. Telesna masa Postoji jasna veza između telesne mase, nastanka T2DM i hronične progresivne bubrežne bolesti. Teško je razdvojiti učinak debljine od hipertenzije i dislipidemije. Smanjenje prekomerne telesne mase pozitivno utiče na proteinuriju, a bubrežna funkcija se može popraviti [19]. Wolf i sar. [32] izneli su hipotezu da u glomerulima postoje receptori za leptin koji imaju negativan učinak na bubrežnu funkciju.

3. Faze razvoja dijabetesne nefropatije

Prirodni tok razvoja dijabetesne nefropatije (DN) može se podeliti u nekoliko jasno definisanih faza koje su prikazane u tabeli 1 [19].

Tabela 1 Faze razvoja dijabetesne nefropatije [19]

stadijum	JGF	albuminurija	Krvni pritisak	Razdoblje (godine)
Hiperfunkcija bubrega	povećana	odsutna	normalan	dijagnostikovan je
Vreme latencije	visoko normalna	odsutna	normalan	
mikroalbuminurija	normalna	20-200 μ g/min (30-300 mg/24h)	normalan ili povišen	5- 15
makroalbuminurija	snižena(<60ml/min)	>200 μ g/min(>300mg/24 h)	povišen	10- 15
Hronična bubrežna bolest	jako snižena	masivna	povišen	15- 30

Glomerulska hiperfiltracija predstavlja prvu fazu dijabetesne nefropatije. Mehanizam nastanka hiperfiltracije nije u potpunosti objašnjen. Glomerulska hipertenzija, koja nastaje kao posledica smanjene rezistencije i aferentne i eferentne arteriole, ali više aferentne, uzrokuje glomerulsku hiperfiltraciju. Ova vazodilatacija aferentne arteriole je veoma značajna jer uzrokuje gubitak autoregulacije glomeruskog pritiska i omogućava da se krvni pritisak iz aorte lako prenese do glomerularnih kapilara. Taj povećan glomerularni pritisak je mehanički stres koji deluje na ćelije glomerula i predstavlja jedan od dva najvažnija patogenetska faktora u nastanku dijabetesne nefropatije [20,33].

Danas se smatra da pored hemodinamskih i vazoaktivnih faktora, do hiperfiltracije dovode i tubularni kao i metabolički faktori što je predstavljeno na slici 2. Vazoaktivni faktori koji regulišu arteriole glomerula su renin angionezin sistem (R- A), azot monoksid i ciklo

oksigenaza sistem 2. Povećana sistemska produkcija R-A može dovesti do povećanja glomeruskog pritiska [34]. Ali, studija koja je obuhvatila 36 ispitanika sa tip 1 dijabetes melitusom (T1DM) sa hiperfiltracijom i 40 ispitanika sa normofiltracijom pokazala je da je hiperfiltracija bila povezana sa povećanom supresijom nivoa aldosterona [35]. Pokazano je da lekovi koji blokiraju aktivnost R-A sistema smanjuju glomerulsku hiperfiltraciju u T1DM. Na animalnom modelu dijabetesa je dokazano da angiotenzin konvertujući enzim 2 može indukovati

hiperfiltraciju. Ne peptidski vazoaktivni agensi mogu takođe biti uključeni u vaskularne promene u ranoj nefropatiji. COX 2 derivati- prostanoidi mogu uticati na funkciju aferentne arteriole dovodeći do hiperfiltracije. Biohumoralne materije koje takođe mogu uticati na povećanje glomerulske filtracije jesu glomerulopresin i natriuretski peptid [34].

Slika 2. Faktori u nastanku glomerulske hiperfiltracije u dijabetesu. R-A: renin angiotenzin, ACE2: angiotenzin konvertujući enzim 2, COX: ciklo oksigenaza [34]

Glavni sistemski faktori uključeni u nastanak hiperfiltracije kod dijabetičara su akutna ili hronična hiperglikemija i povećana tubulska reapsorpcija natrijuma. Nedavno je u studiji Yanga i sar. [36] pokazano da tokom euglikemije, ispitanici sa T1DM i hiperfiltracijom (jačina glomerulske filtracije (JGF) $>135 \text{ ml/min/1.73m}^2$) imaju nižu frakcionu ekskreciju natrijuma u poređenju sa T1DM bolesnicima sa normalnom filtracijom i kontrolnom grupom zdravih. Autori ove studije smatraju da niža frakciona ekskrecija Na u hiperfiltriranim pacijentima povećava transport natrijuma i glukoze u proksimalnim tubulima. Nedavna studija od 32 T1DM ispitanika istakla je efekte akutne hiperglikemije [37]. Hiperglikemija

povećava JGF za 15 % ili 17 % kada se JGF procenjuje na osnovu koncentracije cistatina C seruma i klirensa inulina [38]. Nasuprot tome, druge studije su pokazale da stanje normoglikemije može biti povezano sa hiperfiltracijom [39,40].

Većina studija koja je ispitala hiperfiltraciju u T2DM zaključuje da je hiperfiltracija odlika mlađih ispitanika. Ovo može ukazati da je hiperfiltracija „maskirana“ kod starijih pacijenata i da vodi smanjenju funkcije bubrega koje je direktno povezano sa starošću. Kod osoba koje nemaju DM, JGF se smanjuje približno 1 ml/min/ godišnje posle 45-50 godine starosti; JGF od $110 \text{ ml/min/1.73m}^2$ kod osobe od 80 godina starosti ukazuje na hiperfiltraciju [41].

Polovina bolesnika sa T1DM nakon manje od pet godina trajanja bolesti ima povišenu glomerulsku filtraciju koja je 25- 50% veća od normalne. Ovi bolesnici imaju veći rizik za razvoj DN. Ovo je posebno izraženo kod bolesnika koji imaju jačinu JGF >150ml/min. Utvrđeno je da polovina bolesnika sa T1DM i JGF većom od 125 ml/min razvije mikroalbuminuriju unutar osam godina od početka bolesti u poređenju sa nedijabetičarima i nižom JGF. Glomerulska hiperfiltracija u T1DM praćena je hipertrofijom glomerula i povećanom veličinom bubrega. Promene u T2DM su nešto drugačije. Step en hiperfiltracije je niži od onog u tipu 1. Bolesnici sa T2DM su stariji, već imaju aterosklerotične promene, koje same po sebi ograničavaju povećanje hiperfiltracije i glomerula [31].

Druga faza dijabetesne nefropatije, koju nazivamo normoalbuminurija ili faza kliničke latencije, može trajati do 20 godina, a nastaje kao posledica poremećaja koje uzrokuje hiperglikemija [20]. Glukoza nema direktan toksični efekat na ćelije glomerula, nego njena povećana koncentracija menja produkciju različitih proteina i vodi nizu metaboličkih poremećaja koji uzrokuju leziju svih struktura glomerula. Jedan od najvažnijih metaboličkih poremećaja je prekomerna produkcija reaktivnih kiseoničnih radikala koji mogu dovesti do: peroksidacije lipida ćelijskih membrana, oksidacije proteina, oštećenja DNK i vazokonstrikcije [19].

Hiperglikemija podstiče proširenje i oštećenje mezangijuma zbog povećanog stvaranja i/ili glikolizacije proteina matriksa. Proces je posredovan povećanom

koncentracijom glukoze u mezangijskim ćelijama. U stanju hronične hiperglikemije višak se glukoze veže sa esencijalnim aminokiselinama u cirkulaciji ili sa tkivnim belančevinama. Taj neenzimski proces je u početku reverzibilan, ali posle postaje ireverzibilan zbog nastanka uznapredovalih krajnjih produkata glikolizacije (AGEs prema engl. advanced glycosylation end products). AGEs se odlažu u tkiva, vežu sa kolagenom i oštećuju krvne sudove. Drugi mehanizmi pomoću kojih hiperglikemija utiče na nastanak dijabetesne nefropatije su redukcija glukoze u sorbitol i nagomilavanje sorbitola (aldoza reduktaze) i aktiviranje protein kinaze C (PKC), koja povećava propustljivost bazalne membrane glomerula za albumin. Hiperglikemija utiče na stvaranje prostaglandina (PGE2 i PGI2); povećava ekspresiju TGF- β 1 u glomerulima i proteinima matriksa. TGF- β 1 pridonosi hipertrofiji ćelija i povećava sintezu kolagena, nakuplja proteine ekstraćelijskog matriksa i jedan je od ključnih faktora tubulointersticijalnog oštećenja i glomeruloskleroze u dijabetesnoj nefropatiji. Hiperglikemija podstiče ekspresiju vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF-a), a posledica je oštećenje endotela krvnih sudova i nagomilavanje matriksa u DN -i. Zbog aktivacije PKC-a dolazi do zastoja u normalnom ćelijskom ciklusu, jer je stimulisan protein p27 koji inhibira kompleks ciklin- ciklin zavisne kinaze (odgovoran za ćelijski rast) i prekida ćelijski ciklus u G1 fazi, što uzrokuje ćelijsku hipertrofiju. Procesi hipertrofije glomerulskih i tubularnih ćelija prethode tipičnim histološkim promenama tj.

glomerulosklerozi i tubulointersticijskoj fibrozi [19, 42].

Rane promene obuhvataju uvećanje glomerula, zadebljanje glomerulske bazalne membrane (GBM) i proširenje prstenastih nastavaka podocita. Uvećanje glomerula nastaje zbog ekspanzije mezangijuma i uvećanja glomerulskih kapilara [20]. U toj fazi može doći do smanjenja negativnog naelektrisanja GBM što povećava njenu propustljivost za katjone veće molekulske težine kao što su albumini. Međutim, smanjenje te selektivnosti GBM uslovljene naelektrisanjem (prema engl. *nativ charge selectivity*) nije uvek dokazano i ne smatra se glavnim uzrokom povećane propustljivosti GBM. Tek će strukturne promene svih slojeva GBM uzrokovati njenu povećanu propustljivost [31].

Među prvim strukturnim promenama u razvoju dijabetesne nefropatije su promene koje zahvataju glikokalikse, prekrivač postavljen preko endotelnih ćelija, a sastavljen od glikoproteina i proteoglikana sa adsorbovanim proteinima plazme. Endotelni glikokaliksi predstavljaju barijeru propuštanju makromolekula, a pre svega proteina kroz kapilarni zid. Reaktivni kiseonični radikali razaraju glikokalikse i tako uzrokuju mikroalbuminuriju i pre nego što se dogode druga vidljiva oštećenja glomerulske filtracione barijere [43]. Slede oštećenja svih struktura glomerula uzrokovana citokinima i faktorima rasta. VEGF je ključni faktor vaskularne propustljivosti i angiogeneze. Produkuju ga podociti, a njegova povećana produkcija u dijabetesu uzrokuje rast novih kapilara, povećanu propustljivost endotela i zadebljanje GBM [42,43]. Pored ovoga, u

dijabetesu je dokazana povećana ekspresija sistema insulinu sličnih faktora rasta kao i povećana produkcija TNF alfa (prema engl. *tumor necrosis factor alpha*) koji direktno povećava propustljivost endotelijuma i razaranje glikokaliksa [42]. Pokazano je da je TGF beta glavni činilac koji smanjuje priljubljenost podocita za GBM i jedan od glavnih faktora koji indukuje apoptozu podocita i tako redukciju njihovog broja. Međutim, samo uvećanje glomerula uzrokuje da pojedini podociti moraju da pokriju veću površinu što prevazilazi njihov kapacitet i vodi njihovoj deskvamaciji, apoptozi i nekrozi a i time razgolićavanju GBM, stvaranju sinehija i razvoju glomeruloskleroze. Upravo ta oštećenja podocita smatraju se danas glavnim uzrocima mikroalbuminurije. Istovremeno TGF beta i faktor rasta trombocitnog porekla(PDGF) stimulišu proliferaciju mezangijskih ćelija i produkciju mezangijskog matriksa što uz povećanu produkciju faktora rasta vezivnog tkiva (prema engl. *connectivetissue growth factor*) doprinose razvoju glomerulske skleroze [42,44].

Mikroalbuminurija, treći stadijum u razvoju dijabetesne nefropatije, istovremeno predstavlja rani znak promena na bubregu ali, i znak koji sa velikom verovatnoćom ukazuje na prisustvo ozbiljnih vaskularnih oštećenja. Gotovo svi bolesnici koji imaju mikroalbuminuriju imaju i neko drugo vaskularno oštećenje: kardiomiopatiju, retinopatiju, polineuropatiju ili mikroangiopatiju. Kod bolesnika sa T2DM i mikroalbuminurijom, pored vaskularnih oštećenja, nađene su i povišene vrednosti

urata u serumu i snižene vrednosti frakcione ekskrecije urata [31].

Funkcionalne promene kod bolesnika sa dijabetesnom nefropatijom čine i povećanje frakcione ekskrecije jona natrijuma i kalijuma. U ranoj fazi DM javljaju se i promene u funkciji tubula, povećana reapsorpcija glukoze prati i povećana reapsorpcija natrijuma, smanjuje se njihov dotok u distalne tubule, što uslovljava povećanje JGF-a putem glomerulo-tubulske povratne sprege. Smanjena je tubulska reapsorpcija fosfata, a insulin povećava tubulsku reapsorpciju natrijuma u distalnim i fosfata u proksimalnim tubulima [4,20]. Proteinurija stimuliše transkripciju mRNA za prekursore endotelina 1. Endotelin 1 utiču i na aktivnost $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATP}$ -aze na bazolateralnoj membrani epitelnih ćelija proksimalnih tubula i učestvuje u regulaciji primarnog aktivnog transporta jona natrijuma kroz membranu ćelija tubula [31].

Na narušeni funkcionalni, ali i anatomske integritet epitelnih ćelija proksimalnih tubula kod bolesnika sa T2DM i proteinurijom, ukazuje i prisustvo enzima u mokraći porekom iz ovih ćelija. Promene energetskog potencijala membrane ćelija proksimalnih tubula, kao posledica povišene koncentracije jona kalcijuma u ćelijama, dovode do potocitoze tj. oslobađanja citoplazme i ćelijskih organela u lumen tubula i gubitka same membrane. Na ovom mehanizmu se zasniva delovanje antagonista kalcijuma koji dovode do blokade kalcijumskih kanala, redukujući intracelularni nivo kalcijuma [31].

Određivanje katalitičke aktivnosti N- acetil- β - D- glukozaminidaze (beta NAG) u

mokraći bolesnika sa T2DM pokazalo se kao najosetljiviji parametar za rano otkrivanje postojanja oštećenja tubulskih ćelija. Kod bolesnika sa T2DM bez proteinurije i bez mikroalbuminurije nađene su vrednosti beta NAG 1.5 puta veće od gornje granice referentne vrednosti; kod bolesnika sa mikroalbuminurijom katalitička aktivnost ovog enzima bila je čak tri puta veća od gornje referentne vrednosti; a kod bolesnika sa proteinurijom većom od 300mg/ 24h bila je veća dva puta. Kod bolesnika sa T2DM i proteinurijom većom od 300mg/ 24h utvrđeno je i povećano izlučivanje enzima gama GT mokraćom. Pokazano je da se izlučivanje ovog enzima putem mokraće povećavalo srazmerno dužini trajanja dijabetes melitusa [31].

Sledi stadijum u kojem mikroalbuminurija (treći stadijum) napreduje do makroalbuminurije i jasne dijabetesne nefropatije (četvrti stadijum DN), brzog smanjivanja GF u razdoblju od nekoliko godina i završnog stadijuma hronične bubrežne bolesti [19]. Bubrežna funkcija se najčešće počinje smanjivati kada se u bolesnika razvije patološka proteinurija. Brzina smanjivanja GF je individualna, od 2 do 20 ml/ min/ godišnje na 1,73m² telesne površine. U 50% bolesnika sa T1DM i DN - om završni stadijum hronične bolesti bubrega nastane nakon 10 godina, a u 75% bolesnika nakon 20 godina [20].

U kasnoj fazi dolazi do progresivnog smanjenja JGF- e uz smanjenje efektivnog bubrežnog protoka plazme, odnosno smanjenja koeficijenta ultrafiltracije (smanjenje kapilarne površine glomerulskog filtra). Proteinurija je obilnija i manje selektivna, što je posledica

gubitkaselektivnosti zavisne od veličine molekula, ali se održava i smanjena selektivnost uzrokovana promenom naelektrisanja membrane, i ona je tubulskog porekla [31].

Progresija dijabetesne nefropatije dovodi do izraženog nefrotskog sindroma. Kad se razvije, bolest naglo napreduje, razvija se azotemija, a terminalni stadijum nastupa nakon 5–10 godina od pojave proteinurije. Bolesnici sa nefrotskom proteinurijom imaju brzo pogoršanje i 1/3 njih završi u terminalnoj fazi [20].

U mnogih bolesnika sa T2DM dijagnostikuje se mikroalbuminurija i nefropatija u isto vreme sa postavljanjem dijagnoze dijabetesa, što je posledica kasnog prepoznavanja bolesti [39]. Bez specifičnog lečenja u 20-40% bolesnika sa T2DM i mikroalbuminurijom razvije se dijabetesna nefropatija koja će tokom narednih 20 godina u 20% bolesnika napredovati do završnog stadijuma hronične bubrežne slabosti. Brzina progresije bolesti je individualna i ne razlikuje se bitno u bolesnika sa T1DM i T2DM. Zbog pridruženih makrovaskularnih komplikacija u T2DM, pre svega koronarne bolesti, većina bolesnika umire pre razvoja završnog stadijuma bubrežne bolesti [19].

4. Prevencija dijabetesne nefropatije

Najvažnije mere prevencije dijabetesne nefropatije su: (1) održavanje glikemije i $HbA1C < 7,0\%$ blizu ciljnih preporučenih vrednosti, (2) smanjenje krvnog pritiska i održavanje ciljnih vrednosti od 130/80 mmHg, (3) blokiranje sistema renin- angiotenzin- aldosteron, (4) prestanak pušenja, (5) izbegavanje nefrotoksičnih sredstava- nesteroidni

antireumatici, aminoglikozidi, radiokontrasna sredstva, (6) lečenje hiperlipidemije, (7) fizička aktivnost, (8) redukcija telesne težine kod gojaznih [45].

Rezultati mnogih studija, koje su obuhvatile veliki broj bolesnika sa T1DM i T2DM, pokazali su da od početka dijabetesa do pojave proteinurije prođe najmanje desetak godina [20]. To je vreme u kome je neophodno dosledno i striktno regulisati glikemiju i lečiti hipertenziju da bi se sprečila pojava dijabetesne nefropatije. Kada se jednom razvije, dijabetesna nefropatija do pojave hronične insuficijencije bubrega obično prođe oko 5 godina, a mere za usporavanje progresije dijabetesne nefropatije su manje efikasne nego mere prevencije [20, 46].

Kako je dijabetes melitus sve češći uzrok pojave DN, kao bubrežne bolesti koja vodi u terminalnu fazu bubrežne insuficijencije, kontrola glikemije kod ovih bolesnika je veoma bitna za prevenciju DN. Intenzivirana insulinska terapija (IIT-PEN, insulinska pumpa), kod bolesnika koji boluju od dijabetesa tip 1 i tip 2, omogućava bolju glikoregulaciju ($HbA1c < 7\%$) i smanjuje rizik za razvoj i progresiju dijabetesne nefropatije [3, 20, 47]. Nekoliko kontrolisanih randomiziranih studija je pokazalo da intenzivna kontrola glikemije znatno smanjuje rizik od razvoja mikroalbuminurije, makroalbuminurije i/ili nefropatije kod pacijenata sa dijabetesom tip 1 [48, 49] i tip 2 [50, 51]. Na osnovu ovih studija *CARI (The Caring for Australians with Renal Insufficiency)* smernice preporučuju davrednost ciljanog PPG (preprandijalna glukoza) bude između 4,4–6,7 mmol/L, a $HbA1c < 7\%$ za sve

pacijente sa dijabetesom [52]. Međutim, trenutno nema dokaza da glikoregulacijamenja ishod već razvijene nefropatije.

Druga značajna i efikasna mera prevencije dijabetesne nefropatije je lečenje hipertenzije i održavanje krvnog pritiska ispod 130/80 mmHg uz obaveznu primenu lekova koji sprečavaju dejstvo angiotenzina - ACE inhibitori i ARB [3]. Veliki broj studija bio je posvećen ispitivanju efikasnosti ovih lekova u primarnoj i sekundarnoj prevenciji dijabetesne nefropatije. *BENEDICT* studija je pokazala da kod bolesnika sa T2DM i hipertenzijom, ali bez mikroalbuminurije, primena trandolaprila i verapamila, ili samo trandoloprila, smanjuje incidencu mikroalbuminurije u istom stepenu. S druge strane, sam verapamil nije imao nikakvo dejstvo na pojavu mikroalbuminurije i njena incidenca je bila podjednaka kod bolesnika lečenih verapamilom i onih koji su uzimali placebo [53]. Kada je dokazana efikasnost terapije koja blokira dejstvo angiotenzina (ACE inhibitori ili ARB) kod bolesnikasa dijabetesom i hipertenzijom, postavilo se pitanje da li bi ta terapija mogla da spreči pojavu mikroalbuminurije i kod bolesnika sa normalnim krvnim pritiskom. Nekoliko studija dalo je negativan odgovor na ovo pitanje. Randomizirana studija iz *DIRECT (DiabeticRetinopathy Candesartan Trials)* programa uključila je 3326 bolesnika sa T1DM i 1905 bolesnika sa T2DM. Bolesnici nisu imali mikroalbuminuriju, a većina nije imala ni hipertenziju. Bolesnici su podeljeni u grupu koja je lečena candesartanom u dozi od 32 mg dnevno, ili su primali placebo tokom 4,7 godina.

Candersartan nije uspeo da spreči pojavu mikroalbuminurije kod normotenzivnih bolesnika sa tipom 1 i 2 dijabetesa [54]. Ovi rezultati su suprotni onima dobijenim u nekoliko drugih studija: *BENEDICT* [53], *HOPE* [55], *ADVANCE* [56], ali su bolesnici u tim studijama bili stariji, imali veći krvni pritisak i/ ili veći rizik od kardiovaskularnih bolesti nego bolesnici u *DIRECT* studiji. Autori ove poslednje studije pretpostavljaju da kod bolesnika sa hipertenzijom ili već postojećim drugim vaskularnim bolestima postoji veća aktivnost renin-angiotenzin-aldosteron sistema i kod njih je odgovor na blokadu ovog sistema veći. Bolesnici uključeni u *DIRECT* studiju nisu imali hipertenziju ni vaskularne bolesti, pa se pretpostavlja da je i aktivnost renin-angiotenzin sistema bila niska, što je uslovalo i slab efekat blokade ovog sistema.

Rezultati većeg broja studija su pokazale da se najbolji rezultati u prevenciji komplikacija dijabetesa postižu istovremenim delovanjem na više faktora rizika. Različiti faktori rizika za vaskularne komplikacije dijabetesa ne samo da deluju istovremeno, nego uvećavaju dejstvo jedni drugima [45]. Zbog toga je pokušano da se istovremenimintenzivnim intervencijama na više faktora rizika- hiperglikemiju, hipertenziju, hiperlipidemiju, pušenje smanji rizik za vaskularne komplikacije dijabetesa [45].

Među prvim studijama koje su pokazale značaj multifaktorijskog pristupa prevenciji proteinurije bila je *Steno2* studija [57] u kojoj je pokazano da multifaktorijski pristup, koji je obuhvatao odgovarajući dijetetski režim i fizičku aktivnost, prestanak pušenja, intenzivnu terapiju hiperglikemije,

hiperlipidemije i hipertenzije uz primenu ACE inhibitora, primenu antioksidantnih sredstava i aspirina, značajno redukuje pojavu mikrovaskularnih komplikacija. Uprkos tome što su ove studije ukazale na efikasnost multifaktorijskog pristupa prevenciji, primena svih ovih mera u praksi je nedovoljna [58].

U budućnosti se očekuje da će novi lekovi, koji će uticati na dejstvo pojedinih faktora rasta, AGEs ili reaktivnih kiseoničkih radikala, vazoaktivnih faktora gde spadaju i blokatori endotelinskih receptora, biti efikasna sredstva u prevenciji dijabetesne nefropatije [45].

LITERATURA

1. International Diabetes Federation. The IDF Diabetes Atlas. 5th Edition. Brussels: International Diabetes Federation 2011. available: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
2. Incidencija i mortalitet od dijabetesa u Srbiji 2011. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut" 2012 available: <http://www.batut.org.rs/index.php?content=187>.
3. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje diabetes mellitusa. Novembar 2012.
4. Đukanović Lj. Dijabetesna nefropatija u Đukanović Lj, Oštrić V. Bolesti bubrega. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva. Beograd. 1999: 247- 258.
5. Ritz E et al. Endstage renal failure in type 2 diabetes: A medical catastrophe of worldwide dimensions. American Journal of Kidney Diseases 1999;34(5):795-808.
6. Van Dijk PC et al. Renal replacement therapy for diabetic end-stage renal disease: data from 10 registries in Europe (1991-2000). Kidney International 2005;67(4):1489-1499.
7. U.S. Renal Data System. USRDS 2009 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; Bethesda, MD:2009.
8. Godišnji izveštaj o lečenju dijalizama i transplantacijom bubrega u Srbiji, 2015. Beograd: Udruženje nefrologa Srbije 2017.
9. Ahmad J. Renin-angiotensin system blockade in diabetic nephropathy. Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research Reviews 2008;2:135-158.
10. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. Journal of Clinical Investigation 2006;116:288-296.
11. Thomas SM, Viberti GC. Cardiovascular risk in diabetic kidney disease: a model of chronic renal disease. Kidney International 2005;68(Suppl 98):518-520.
12. Tap RJ et al. Albuminuria is evident in the early stages of diabetes onset: results from the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). American Journal of Kidney Diseases 2004;44(5):792-8.
13. Đukanović Lj. Progresija nefropatije u tipu 2 dijabetes mellitusa u Stefanović V. Dijabetesna nefropatija. Univerzitet u Nišu. 2002: 213- 223.
14. Shikata K et al. Diabetic nephropathy remission and regression team trial in Japan

(DNETT-Japan): Rationale and study design. Diabetes Research and Clinical Practice 2010;87 (2):228-32.

15. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. New England Journal of Medicine 2008;358:2560-72.

16. Haneda M, Morikawa A. Which hypoglycaemic agents to use in type 2 diabetic subjects with CKD and how? Nephrology Dialysis Transplantation 2009;24:338-41.

17. Bash LD et al. Poor glycemic control in diabetes and the risk of incident chronic kidney disease even in the absence of albuminuria and retinopathy: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Archives of Internal Medicine 2008;168 (22):2440-7.

18. Krolewski M, Eggers PW, Warram JH. Magnitude of end stage renal disease in IDDM: A35 year follow-up study. Kidney International 1996;50:2041- 2046.

19. Prkač I. Dijabetička Nefropatija u Galešić K i sar. u Bolesti glomerula-primarne i sekundarne. Medicinska naklada. Zagreb. 2014; 258- 270.

20. Dikow R, Ritz E. The patients with diabetes mellitus in Davison AM, Cameron JS, Grunfeld J-P et al. Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 3rd ed. London: Oxford University Press; 2005; 660-678.

21. Šmalcelj A, Mohacek I. Poremećaji tlaka i protoka krvi u Gamulin S. Marušić M, Kovač Z i sar. Patofiziologija. Medicinska naklada. Zagreb, 2002; 771-780.

22. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2

diabetics on albuminuria, retinopathy, and strokes. Kidney International 2002;61:1086-97.

23. UKPDS Group. UK Prospective Diabetes Study 38: tight blood pressure control and risk

of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. British Medical Journal 1998;317:703-13.

24. Patel A et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370: 829- 840.

25. Berl T et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. Journal of the American Society of Nephrology 2005; 16: 2170- 2179.

26. Barnett AH et al. Angiotensin- receptor blockade versus converting- enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. New England Journal of Medicine 2004; 351: 1952- 1961.

27. Brenner BM et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. New England Journal of Medicine 2001; 345: 861- 869.

28. Chaturvedi N et al. Microalbuminuria in type 1 diabetes: rates risk factors and glycemic threshold. Kidney International 2001; 60: 219- 227.

29. Gall MA et al. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: Prospective,

observational study. British Medical Journal 1997;314:783-8.

30. Vasquez-Perez S, Arangoncillo P, De Los Heras N. Atrovastatin prevents glomerulosclerosis and venal endothelial dysfunction in hypercholesterolemic rabbits. Nephrology Dialysis Transplantation 2001; 16: 40-4.

31. Stojimirović B, Petrović D. Bolesti bubrega koje se ispoljavaju proteinurijom u Stojimirović B, Mihaljević B, Petrović D i sar. Proteinurija. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. Beograd. 2008; 53-80.

32. Wolf G et al. Leptin and renal disease. American Journal of Kidney Diseases 2002; 39: 1- 11.

33. Chistensen PK, Hansen HP, Parving HH. Impaired autoregulation of GFR in hypertensive non- insulin dependent diabetic patients. Kidney International 1997; 52: 1369- 1374.

34. Premartne E et al. The impact of hyperfiltration on the diabetic kidney. Diabetes and Metabolism 2015; 41 (1): 5- 17.

35. Yang GK et al. Renal hyperfiltration and systemic blood pressure in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. PLoS One 2013;8:e68908.

36. Yang GK et al. Renal hyperfiltration is associated with glucose-dependent changes in fractional excretion of sodium in patients with uncomplicated type 1 diabetes. Diabetes Care. 2014;37(10): 2774-2781.

37. Cherney DZ et al. The effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal hemodynamic function in humans with type 1 diabetes. Diabetes 2008;57:688-95.

38. Cherney DZ et al. Ability of cystatin C to detect acute changes in glomerular filtration rate provoked by hyperglycaemia in uncomplicated Type 1 diabetes. Diabetes and Metabolism 2010;27:1358-65.

39. Mogensen CE, Andersen MJ. Increased kidney size and glomerular filtration rate in untreated juvenile diabetes: normalization by insulin-treatment. Diabetologia 1975;11:221-4.

40. Woods LL, Mizelle HL, Hall JE. Control of renal hemodynamics in hyperglycemia: possible role of tubuloglomerular feedback. American Journal of Physiology 1987; 252: F65- 73.

41. Silveiro SP et al. Five-year prospective study of glomerular filtration rate and albumin excretion rate in normofiltering and hyperfiltering normoalbuminuric NIDDM patients. Diabetes Care 1996; 19: 171- 4.

42. Wolf G, Sharma K. Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Natural History of Diabetic Nephropathy in Floege J, Feehally J, Johnson R. Comprehensive Clinical Nephrology. Elsevier Saunders. 2015; 355-380.

43. Satchell SC, Tooke JE. What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: a role for the glomerular endothelium? Diabetologia 2008; 51(5): 714- 725.

44. Schena FP, Gesualdo L. Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology 2005; 16 Suppl 1: S30-33.

45. Đukanović LJ. Prevencija dijabetesne nefropatije. Biomedicinska Istraživanja 2012;3(2): 67-76.

46. Pylypchuk G, Beaubien E. Diabetic nephropathy. Prevention and early referral. *Canadian Family Physician* 2000;46:636-42.
47. Christensen PK, Hansen HP, Parving HH. Impaired autoregulation of GFR in hypertensive non-insulin dependent diabetic patients. *Kidney International* 1997;52:1369-1374.
48. Lewko B, Stepinski J. Hyperglycemia and mechanical stress: targeting the renal podocyte. *Journal of Cellular Physiology* 2009;221(2):288-295.
49. Lewko B et al. Mechanical stress and glucose concentration modulate glucose transport in cultured rat podocytes. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2005;20(2):306-311.
50. Dronavalli S, Duka I, Bakris GL. The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism* 2008;4(8):444-452.
51. Parving HH et al. Impaired autoregulation of glomerular filtration rate in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with nephropathy. *Diabetologia* 1984;27:547-552.
52. Hollenberg NK et al. Glomerular hemodynamics and the renin angiotensin system in patients with type 1 diabetes mellitus. *Kidney International* 2003;63:172-178.
53. Ruggenti P et al. Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2004;351(19):1941-1951.
54. Orchard P, Porta M, Parving HH. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. *Annals of Internal Medicine*. 2009;151(1):11-20.
55. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO- HOPE substudy. *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet* 2000;355:253-259.
56. Patel A. et al. ADVANCE Collaborative Group. Mac Mahon S, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829- 840.
57. Gaede P et al. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: The Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353:617-622.
58. Senior PA, MacNair L, Jindal K. Delivery of multifactorial interventions by nurse and dietitian teams in a community setting to prevent diabetic complications: a quality improvement report. *American Journal Kidney Disease* 2008;51(3):425-434.
- Adresa autora / Corresponding address**
Elena Jordanova, Služba nefrologije,
Klinika za internu medicinu, Kliničko
bolnički centar Zemun, 0642471482
jordanova.elena@gmail.com

DIABETIC NEPHROPATHY*Elena Jordanova¹, Sanja Simić Ogrizović^{2,3}, Tanja Pavlović⁴**¹Department of Nephrology, Clinic for Internal Medicine, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia**²Clinic for Nephrology, Clinical center of Serbia**³School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia**⁴Department of Pulmology, Clinic for Internal Medicine, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia*

Diabetes mellitus is one of the most prevalent chronic non-communicable diseases and is a huge public health problem. Diabetic nephropathy is a microvascular complication of both insulin dependent and insulin independent diabetes mellitus and is characterized by persistent proteinuria, accompanied by hypertension and retinopathy, but without urinary tract infection, other kidney disease or heart failure. According to the newest Annual report on dialysis treatment and transplant surgery in Serbia for the year 2015, hypertension and diabetic nephropathy were the most common causes of terminal renal failure (51.5%); the percentage of new diabetic patients was 22.6%. About 2/3 of all patients diagnosed with manifested diabetic nephropathy die of cardiovascular disease even before their kidney disease progresses to the final stage of renal insufficiency. Risk factors for the development of diabetic nephropathy are: gender, age, genetic factors, hyperglycemia, hypertension, dyslipidemia, hypoprotein nutrition and smoking. Diabetic nephropathy shall not develop if there is no hyperglycemia, regardless of genetic predisposition and all other risk factors. The phases of development of diabetic nephropathy are: glomerular hyperfiltration, latent phase, microalbuminuria, macroalbuminuria, chronic kidney disease development. The most important measures of prevention for diabetic nephropathy are: maintenance of glycemia and HbA1C < 7.0% as close as possible to the recommended target level ranges, blood pressure reduction and maintenance at the target range of 130/80, blocking the renin angiotensin aldosterone system, stopping smoking, avoiding nephrotoxic agents – NSAID, aminoglycoside antibiotics, radiocontrast media; treatment of hyperlipidemia, physical activity, weight reduction in overweight patients. The Steno 2 study emphasised the importance of a multifactorial approach to the prevention of proteinuria. It is expected that new drugs, that will affect certain growth factors, AGEs or reactive oxygen radicals, vasoactive factors which include endothelial receptor blockers, shall be efficient in the prevention of diabetic nephropathy.