

## Από τον σακχαρώδη διαβήτη στη διαβητική νεφρική νόσο

Κ. Παλέτας

### Περίληψη

Δεδομένου ότι ο διαβήτης τύπου 2 τείνει να λάβει διαστάσεις παγκόσμιας επιδημίας η Διαβητική Νεφροπάθεια (ΔΝ) έχει ήδη καταστεί η πρώτη αιτία τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας στις δυτικές κοινωνίες. Περίπου το 30% με 40% των διαβητικών θα αναπτύξουν ΔΝ που αποτελεί μια εξελισσόμενη νεφρική νόσο που αρχίζει με μικρολευκωματινουρία, εξελίσσεται σε λευκωματουρία ή κλινικά εμφανή νεφροπάθεια και καταλήγει σε τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια. Ο μηχανισμός πρόκλησής της φαίνεται ότι είναι η αλληλεπίδραση αιμοδυναμικών και μεταβολικών παραγόντων. Στους αιμοδυναμικούς παράγοντες περιλαμβάνονται η αυξημένη συστηματική και ενδοσπειραματική πίεση και διάφορες αγγειοδραστικές ορμόνες, όπως το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης και η ενδοθηλίνη. Στην παθογένεια της ΔΝ εμπλέκονται επίσης οι μεταβολικές οδοί, κυρίως της γλυκόζης, και περιλαμβάνουν το οξειδωτικό στρες, το σχηματισμό των πολυολών και των τελικών γλυκοζυλιωμένων προϊόντων. Οι αιμοδυναμικοί παράγοντες ανεξάρτητα, αλλά και σε συνδυασμό με τους μεταβολικούς, ενεργοποιούν δεύτερους ενδοκυττάριους διαβιβαστές που τελικά οδηγούν σε αυξημένη διαπερατότητα του σπειραματικού ηθμού στη λευκωματίνη και στην αυξημένη συγκέντρωση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας στο σπείραμα, με τελικό αποτέλεσμα την αυξημένη λευκωματουρία, τη σπειραματοσκλήρυνση και τη διαμεσο-σωληναριακή ίνωση. Η στρατηγική της θεραπευτικής αντιμετώπισης περιλαμβάνει την εντατικοποιημένη γλυκαιμική ρύθμιση με όλα τα πρόσφορα αντιδιαβητικά φάρμακα καθώς και την αντιυπερτασική αγωγή, με πρώτη επιλογή τα φάρμακα που αναστέλλουν τη δραστηριότητα του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης.

### Εισαγωγή

Οι ενήλικες διαβητικοί το 2010 υπολογίσθηκαν ότι είναι περίπου 285 εκατομμύρια παγκοσμίως, η δε πρόβλεψη για το 2030 είναι ότι θα φθάσουν τα 439 εκατομμύρια, με μια αύξηση της τάξης του 54%. Με δεδομένη τη σημαντική αυτή αύξηση των διαβητικών ασθενών, και η ΔΝ, που αποτελεί μια σημαντική μικροαγγειακή επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη, θα αυξηθεί επίσης. Ήδη σήμερα η ΔΝ είναι η κυριότερη αιτία πρόκλησης τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας<sup>1</sup>.

Η επίπτωση κάποιου βαθμού νεφρικής ανεπάρκειας μεταξύ των διαβητικών τύπου 2 για τον συνολικό τους βίο φθάνει το 40%<sup>2,3</sup>. Από τα επίσημα επιδημιολογικά δεδομένα των ΗΠΑ το 2010 η επίπτωση της χρόνιας νεφρικής νόσου στον διαβήτη τύπου

2, ανά στάδιο, ήταν: 8,9% για το στάδιο I, 12,8% για το στάδιο II, 19,4% για το στάδιο III και 2,75% για τα στάδια IV και V. Στους διαβητικούς με ΣΔ τύπου 1 η επίπτωσή της είναι συνολικά 25%<sup>4</sup>.

Η εμφάνιση της νεφροπάθειας αυξάνει σημαντικά τα προβλήματα υγείας των διαβητικών ασθενών και συμβάλλει αποφασιστικά στην αυξημένη θνητότητά τους, κυρίως λόγω καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Εξάλλου, αυξάνει πολύ το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης των ασθενών αυτών<sup>5</sup>. Έχει διαπιστωθεί ότι ο κίνδυνος για νοσηλεία στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο αυξάνει αναλογικά με τον βαθμό έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας. Έτσι, βρέθηκε ότι αυξάνει κατά 14% όταν η υπολογιζόμενη νεφρική σπειραματική διήθηση (GFR) κυμαίνεται από 45 μέχρι 59 ml/min/1,73m<sup>2</sup> και εκτινάσσεται σε αύξηση κατά 315% όταν η υπολογιζόμενη νεφρική διήθηση μειώνεται <15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.<sup>6</sup>

### Διαβητική νεφροπάθεια

Ως χρόνια νεφρική ανεπάρκεια ορίζεται η προοδευτική μη-αναστρέψιμη απώλεια της νεφρικής λειτουργίας με την πάροδο του χρόνου, που συνοδεύεται από την ανάπτυξη των επιπλοκών, ιδιαίτερα των καρδιαγγειακών.

Η ΔΝ είναι ένα κλινικό σύνδρομο που οδηγεί στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και συνίσταται από

1. Λευκωματουρία,
2. Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας,
3. Υπέρταση και

4. Αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά 2 έως 4 φορές.

Για να μπορέσουμε να προσεγγίσουμε καλύτερα τους ασθενείς με ΔΝ είναι χρήσιμο να:

A) Κατανοήσουμε τις δομικές αλλοιώσεις που συμβαίνουν στους διαβητικούς νεφρούς και τους μηχανισμούς που τις προκαλούν

B) Αναγνωρίσουμε τις πρώιμες κλινικές ενδείξεις και τους δείκτες που τις υποδηλώνουν και

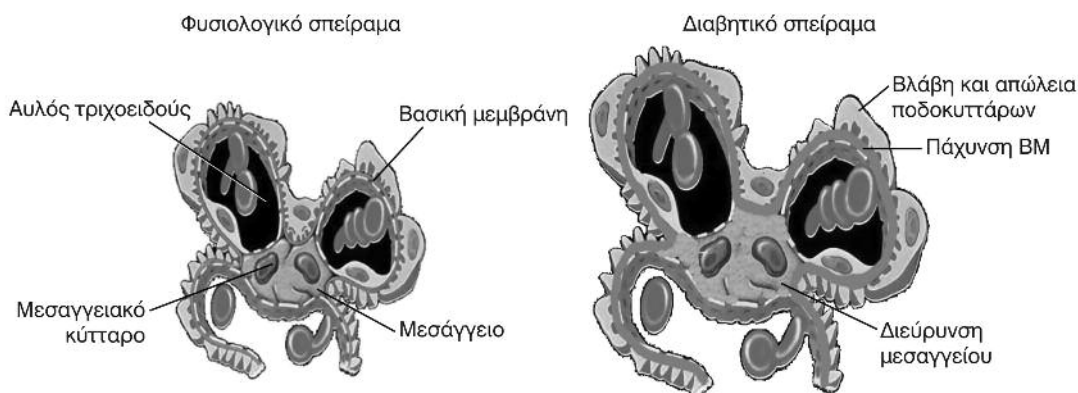
Γ) Αποφασίσουμε ποιες είναι οι σημαντικότερες θεραπευτικές παρεμβάσεις για την αποτροπή της εμφάνισής της και την καθυστέρηση της εξέλιξής της προς τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας.

Στους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της διαβητικής νεφροπάθειας πέραν της αρρυθμίας της υπεργλυκαιμίας, περιλαμβάνονται η υψηλή αρτηριακή πίεση, η παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία, το κάπνισμα, η μεγάλη ηλικία, η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού<sup>7,8</sup> κ.ά.

### Δομικές μεταβολές του νεφρού

Στις δομικές μεταβολές που συμβαίνουν στον νεφρό από τον διαβήτη περιλαμβάνονται (Σχ. 1):

- Η πάχυνση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών των σπειραμάτων και των σωληναρίων
- Διαμεσοσωληναριακή ίνωση
- Φλεγμονή του μεσαγγείου με διήθηση από μακροφάγα
- Υπερπλασία των μεσαγγειακών κυττάρων
- Αύξηση της θεμέλιας ουσίας (matrix) του μεσαγγείου
- Καταστροφή των ποδοκυττάρων



Σχήμα 1. Παθολογοανατομικές αλλοιώσεις στη ΔΝ.

## Υποκείμενοι μηχανισμοί των δομικών μεταβολών στον νεφρό

Η υπεργλυκαιμία και η υπέρταση έχουν συσχετισθεί σε πειραματικά μοντέλα με την ενεργοποίηση των μηχανισμών που είναι υπεύθυνοι για την πρόκληση των δομικών μεταβολών του νεφρού<sup>9</sup>. Φαίνεται ότι αυτές ενεργοποιούν αιμοδυναμικούς και μεταβολικούς παράγοντες που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και μεσολαβούν στην πρόκληση της διαβητικής νεφρικής νόσου.

Στους αιμοδυναμικούς παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της διαβητικής νεφροπάθειας περιλαμβάνονται τόσο η αυξημένη συστηματική αρτηριακή πίεση, όσο και η αυξημένη ενδοσπειραματική πίεση που ενεργοποιούν αγγειοδραστικά συστήματα του οργανισμού όπως το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης<sup>10</sup> και το σύστημα ενδοθηλίνης<sup>11</sup>. Αυτά ενεργοποιούν με τη σειρά τους ενδοκυττάριους διαβιβαστές όπως η πρωτεϊνική κινάση C<sup>12</sup> και η MAP κινάση<sup>13</sup>, πυρηνικούς μεταγραφικούς παράγοντες όπως ο NF-κB<sup>14</sup>, καθώς και διάφορους αυξητικούς παράγοντες, μεταξύ των οποίων την προάγουσα την ίνωση κυτταροκίνη (Transforming Growth Factor -β) TGF-β<sup>15</sup> και τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF) που αυξάνουν τη διαπερατότητα των τριχοειδών<sup>15</sup>.

Η υπεργλυκαιμία διαδραματίζει κεντρικό μεταβολικό ρόλο στην παθογένεια της διαβητικής νεφροπάθειας. Η ενδοκυττάρια υπεργλυκαιμία οδηγεί στην παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου άμεσα αλλά και έμμεσα – μέσω ενεργοποίησης της παραγωγής αγγειοτενσίνης II τοπικά –, προκαλώ-

ντας οξειδωτικό στρες και ενδοθηλιακή βλάβη<sup>16</sup>. Επίσης, ενεργοποιούνται άλλες ενδοκυττάριας οδοί μεταβολισμού της γλυκόζης, όπως του σχηματισμού των πολυολών, κυρίως της σορβιτόλης, μέσω αυξημένης δραστηριότητας της ρεντουκτάσης της αλδόζης<sup>17</sup>. Ακόμη υπάρχει υπερπαραγωγή και μεγάλη συγκέντρωση τελικών γλυκοζυλιωμένων προϊόντων (AGE's)<sup>18</sup>. Τα τελικά γλυκοζυλιωμένα προϊόντα είναι μια ετερογενής ομάδα προϊόντων που σχηματίζονται από τη μη ενζυματική αναγωγή των σακχάρων, κυρίως της γλυκόζης, που αντιδρούν με τις αμινοομάδες, ιδιαίτερα της λυσίνης και της αργινίνης, των πρωτεϊνών, των λιπιδίων και των πυρηνικών οξέων. Ενώ αρχικά οι σχηματιζόμενες γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες, που ονομάζονται βάσεις του Schiff, είναι αναστρέψιμες, αργότερα, με την πάροδο αρκετών ημερών και εφόσον η υπεργλυκαιμία παραμένει, σχηματίζονται σταθερότερα μόρια, τα προϊόντα Amadori<sup>19</sup>. Στη συνέχεια συγκεντρώνονται στις πρωτεΐνες μακράς ζωής του τοιχώματος των αγγείων και σχηματίζονται μη αναστρέψιμα μόρια που αποκαλούνται τελικά γλυκοζυλιωμένα προϊόντα και εξασκούν τις βιολογικές τους δράσεις είτε άμεσα είτε μέσω ειδικών υποδοχέων (RAGE)<sup>20</sup> ενεργοποιώντας τις οδούς που εμπλέκονται στις μικροαγγειακές διαβητικές επιπλοκές.

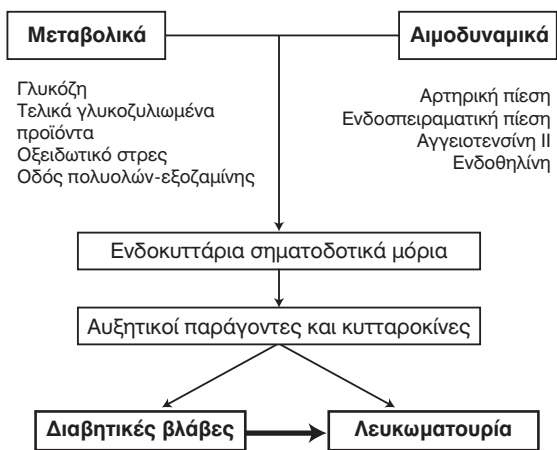
Πρέπει να σημειωθεί ότι όλες οι παραπάνω περιγραφείσες μεταβολικές διαταραχές που προκαλούνται από την υπεργλυκαιμία δρουν συνεργικά στην πρόκληση των δομικών μεταβολών στους νεφρούς που έχουν ως κλινικό αποτέλεσμα αυτό που αποκαλούμε ΔΝ (Σχ. 2).

## Διάγνωση της διαβητικής νεφροπάθειας

Η νεφρική βλάβη στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη εμφανίζει τυπικά στην πορεία διάφορες φάσεις, στις οποίες περιλαμβάνονται 1) η υπερδιήθηση, 2) η μικρολευκωματινουρία, 3) η κλινικά έκδηλη νεφροπάθεια με ή χωρίς νεφρωσικό σύνδρομο και 4) η τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια<sup>21</sup>. Ο κίνδυνος του θανάτου αυξάνεται σε κάθε στάδιο της νόσου και ως εκ τούτου ο θάνατος ανταγωνίζεται τον κίνδυνο μετάβασης στην επόμενη φάση.

## Υπερδιήθηση

Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) μπορεί να αυξάνεται πάνω από τα φυσιολογικά όρια στους διαβητικούς για βραχύ χρονικό διάστημα. Στη φάση αυτή γενικά δεν εμφανίζονται υπέρταση και λευκωματουρία. Εντούτοις, από μελέτες παρατήρη-



Σχήμα 2. Μηχανισμοί πρόκλησης της διαβητικής νεφροπάθειας.

σης, φάνηκε ότι η εμφάνιση της υπερδιήθησης προδιαγράφει την εξέλιξη σε εμφανή νεφροπάθεια σε διαβητικούς τύπου 1 ασθενείς<sup>22</sup>. Στους μηχανισμούς που θεωρήθηκαν υπεύθυνοι για την πρόκληση υπερδιήθησης περιλαμβάνονται μεσολαβητές προερχόμενοι από το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και από τις οδούς του μονοξειδίου του αζώτου και της κυκλοοξυγενάσης<sup>23</sup>.

### **Μικρολευκωματινουρία**

Ως μικρολευκωματινουρία καθορίζεται η αποβολή στα ούρα λευκωματίνης που κυμαίνεται από 30 έως 300 mg το 24ωρο. Ονομάζεται δε έτσι γιατί δεν μπορεί να ανιχνευτεί η παρουσία της στα ούρα με τις συμβατικές μεθόδους (stick ούρων). Στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 η εμφάνισή της συμπίπτει τυπικά με την ανάπτυξη υπέρτασης. Εντούτοις, έχει βρεθεί ότι μπορεί να εμφανισθεί και στους ασθενείς που, ενώ εμφανίζουν φυσιολογική αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της ημέρας, δεν τη μειώνουν κατά τη διάρκεια της νύκτας (στους non-dippers, όπως ονομάζονται)<sup>24</sup>. Υπάρχουν δεδομένα για τον ρόλο στοιχείων γενετικής προδιάθεσης ως προς το ποιοι από τους ασθενείς θα οδηγηθούν στο στάδιο της μικρολευκωματινουρίας<sup>25</sup>.

Μεταξύ των ασθενών με τύπου 2 ΣΔ, επειδή η παρουσία της υπέρτασης μπορεί να προϋπάρχει κατά την πρώτη διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη είναι δυνατόν να προϋπάρχει και η μικρολευκωματινουρία.

Έτσι, ο έλεγχος για μικρολευκωματινουρία για τους ασθενείς με τύπου 1 ΣΔ πρέπει να ξεκινά 5 χρόνια μετά τη διάγνωση του, ενώ αντίθετα για τους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 πρέπει να ξεκινά ταυτόχρονα με τη διάγνωση του διαβήτη και να επαναλαμβάνεται κάθε χρόνο. Για την αποφυγή ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων στην ανίχνευση της μικρολευκωματινουρίας, ο έλεγχος δεν θα πρέπει να γίνεται σε ασθενείς μετά πρόσφατη σωματική άσκηση, κατά τη διάρκεια πυρετού, όταν συνυπάρχει καρδιακή ανεπάρκεια, όταν συνυπάρχουν ουρολοιμώξεις ή προστατίτιδα και κατά την εμμηνορρουσία.

### **Κλινικά έκδηλη νεφροπάθεια**

Ως κλινικά έκδηλη νεφροπάθεια ορίζεται εκείνη κατά την οποία ο ρυθμός αποβολής στα ούρα της λευκωματίνης υπερβαίνει τα 300 mg το 24ωρο. Η περίοδος αυτή χαρακτηρίζεται από αυξημένη επίπτωση αρτηριακής υπέρτασης και προοδευτική έκπτωση του ρυθμού σπειραματικής διήθη-

σης. Συνήθως ο διαβήτης προϋπάρχει αρκετά χρόνια πριν από την εμφάνιση του σταδίου αυτού. Θα πρέπει να τονισθεί ιδιαίτερα ότι οι ασθενείς αυτής της φάσης της διαβητικής νεφροπάθειας έχουν πολύ υψηλό κίνδυνο τόσο για καρδιαγγειακή θνητότητα, όσο και για περαιτέρω εξέλιξη προς τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας.

### **Τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια**

Στη ΔΝ των ασθενών με ΣΔ τύπου 1 η εξέλιξη ακολουθεί μια σχετικά προβλέψιμη πορεία. Αντίθετα, στους ασθενείς με τύπου 2 ΣΔ, εξαιτίας της αυξημένης συννοσηρότητας και της σχετικά μεγάλης ηλικίας, η πορεία προς το τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας δεν ακολουθεί τυπική διαδρομή και είναι πιο δύσκολο να προβλεφθεί.

Επιδημιολογικά δεδομένα από τη μελέτη UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) μας διαφώτισαν περισσότερο σχετικά με την εξέλιξη στον χρόνο της διαβητικής νεφροπάθειας σε νεοδιαγνωσμένους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2<sup>26</sup>. Ειδικότερα, ο ετήσιος κίνδυνος για την εξέλιξη από τη μη μικρολευκωματινουρία προς μικρολευκωματινουρία ήταν 2%, από μικρολευκωματινουρία προς λευκωματινουρία ήταν 2,8% και από λευκωματινουρία σε αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης πλάσματος (>2 mg/dl) ή θεραπεία υποκατάστασης ήταν 2,3%. Μέσα σε κάθε φάση ο κίνδυνος του θανάτου ανταγωνιζόταν την εξέλιξη προς την επόμενη φάση. Έτσι, ο κίνδυνος θνητότητας για ασθενείς στις ομάδες χωρίς μικρολευκωματινουρία, με μικρολευκωματινουρία, με λευκωματινουρία και με τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας ήταν 1,4%, 3,0%, 4,6% και 19,2%, αντίστοιχα. Με βάση λοιπόν τα δεδομένα αυτά, γίνεται κατανοητό ότι ο κίνδυνος θανάτου είναι μεγαλύτερος από τον κίνδυνο εξέλιξης σε όλες τις φάσεις, από τη στιγμή της εμφάνισης της μικρολευκωματινουρίας.

### **Θεραπευτικές παρεμβάσεις για την αποτροπή της εμφάνισης και την καθυστέρηση της εξέλιξης της ΔΝ**

Όταν σκεφτόμαστε θεραπευτικές παρεμβάσεις στην αντιμετώπιση της διαβητικής νεφροπάθειας, ο αντικειμενικός στόχος του θεράποντος ιατρού είναι να μειώσει τη μικρολευκωματινουρία δια μέσου της ρύθμισης της υπεργλυκαιμίας, της αρτηριακής υπέρτασης και των διαιτητικών παρεμβάσεων. Έτσι, πρακτικά προσεγγίζουμε με μια πολυπαραγοντική αντιμετώπιση τους διαβητικούς

ασθενείς παρά στοχεύουμε σε έναν ιδιαίτερο αιτιολογικό στόχο.

### Αντιμετώπιση της Υπεργλυκαιμίας

Πολυάριθμες μελέτες έχουν αποδείξει ότι η υπεργλυκαιμία συνδέεται με την ανάπτυξη και την εξέλιξη της ΔΝ και ότι η αντιμετώπιση της συμβάλλει τόσο στην ιδανική συντήρηση όσο και στην επιβράδυνση της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας.

Στη μελέτη ARIC διαπιστώθηκε ότι ο αυξημένος κίνδυνος ΔΝ συνδυαζόταν με αυξημένα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA<sub>1C</sub>). Σε σύγκριση με επίπεδα HbA<sub>1C</sub> <6% ο κίνδυνος ΔΝ ήταν 1,37, 2,49 και 3,67 για ασθενείς με τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης 6-7%, 7-8% και >8% αντίστοιχα<sup>27</sup>. Επιπλέον, για κάθε περαιτέρω αύξηση κατά 1% (μονάδες μέτρησης) της HbA<sub>1C</sub> ο κίνδυνος για την εμφάνιση νεφροπάθειας άξιζε κατά 31%. Στη μεγάλη μελέτη ADVANCE, επίσης σε διαβητικούς τύπου 2 ασθενείς, διαπιστώθηκε κατά 21% μείωση του σχετικού κινδύνου ανάπτυξης διαβητικής νεφροπάθειας στους ασθενείς με εντατική γλυκαιμική ρύθμιση (στόχος HbA<sub>1C</sub> <6,5%) σε σύγκριση με εκείνους με συμβατική ρύθμιση (μέσος όρος HbA<sub>1C</sub> 7,3%)<sup>28</sup>. Όταν δε η εντατική γλυκαιμική ρύθμιση συνδυαζόταν και με ικανοποιητική ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης, τότε υπήρχε επιπλέον όφελος στη συνολική κλινική έκβαση, με μια μείωση του κινδύνου νέας επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας κατά 33%. Ειδικότερα, διαπιστώθηκε μια μείωση κατά 54% στην εμφάνιση μακρολευκωματουρίας (>300mg/24ωρο) και κατά 26% μείωση της εμφάνισης μικρολευκωματουρίας (30-300 mg/24ωρο)<sup>29</sup>. Στη μελέτη ACCORD διαπιστώθηκε κατά 21% μείωση της μικρολευκωματουρίας στο σκέλος των ασθενών με εντατικοποιημένο θεραπευτικό σχήμα και μια μείωση της μακρολευκωματουρίας, εντούτοις, η μελέτη διακόπηκε πρόωρα λόγω αυξημένης συνολικής θνητότητας στην ομάδα εντατικοποιημένης θεραπείας<sup>30</sup>. Τέλος, στη μελέτη STENO-2 αποδείχθηκε ότι η εντατική πολυπαράγοντική αντιμετώπιση όλων των παραγόντων κινδύνου μείωσε κατά 61% τον κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας<sup>31,32</sup>.

Συμπερασματικά, με βάση τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα μεγάλου αριθμού κλινικών μελετών, όπως ήδη προαναφέρθηκε, θα μπορούσε κάποιος να πει ότι εντατική ρύθμιση της γλυκόζης είναι χρήσιμη τόσο στην αποτροπή της εμφάνισης όσο και της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας των διαβητι-

κών ασθενών. Εντούτοις, από το σύνολο των μελετών δεν προκύπτει κάποιο συγκεκριμένο επίπεδο-στόχος για την HbA<sub>1C</sub>, πιστεύεται όμως ότι επίπεδα <7% θεωρούνται ικανοποιητικά. Εντούτοις, για επιλεγμένους ασθενείς ένας πιο απαιτητικός στόχος όπως 6,5% είναι επιθυμητός όταν επιτυγχάνεται χωρίς υπογλυκαιμικά επεισόδια σε νεοδιαγνωσθέντες διαβητικούς ασθενείς, με μακρό προσδόκιμο επιβίωσης και χωρίς σημαντικά καρδιαγγειακά προβλήματα. Αντίθετα, στους ηλικιωμένους ασθενείς με μακροχρόνιο διαβήτη, σοβαρές υπογλυκαιμίες, εκτεταμένες μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές και αυξημένη συννοσηρότητα ένας πιο χαλαρός στόχος είναι επιθυμητός<sup>33</sup>.

### Αντιμετώπιση της υπέρτασης

Η υπέρταση είναι πολύ πιο συχνή στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό<sup>34</sup>. Στα άτομα με ΣΔ τύπου 2 η υπέρταση συχνά υπάρχει ταυτόχρονα με τη διάγνωση του διαβήτη, ενώ αντίθετα στα άτομα με ΣΔ τύπου 1 συνήθως δεν εμφανίζεται πριν από την εμφάνιση της μικρολευκωματινουρίας<sup>21</sup>.

Η φαρμακευτική ρύθμιση της υπέρτασης στους διαβητικούς θεωρείται καθοριστικής σημασίας στην αντιμετώπιση της ΔΝ. Ήδη από τις πρώιμες μελέτες των Mogensen και Parving σε διαβητικούς τύπου 1 φάνηκε ότι η φαρμακολογική μείωση της αρτηριακής υπέρτασης επιβράδυνε τον ρυθμό της μείωσης της νεφρικής σπειραματικής διήθησης<sup>35,36</sup>. Επιπλέον, στη μελέτη UKDPS που περιλάμβανε νεοδιαγνωσμένους διαβητικούς τύπου 2, το σκέλος των ασθενών με τη μειωμένη αρτηριακή υπέρταση εμφάνισε σημαντικά μειωμένη επίπτωση μικρολευκωματινουρίας στην εξαετία<sup>37</sup>. Το προτεινόμενο επίπεδο-στόχος της αρτηριακής πίεσης στους ασθενείς με διαβήτη χωρίς μικρολευκωματινουρία είναι <140/90 mmHg ενώ για τους ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια είναι <130/80mmHg<sup>38,39</sup>.

Φαίνεται, από μια πληθώρα κλινικών μελετών<sup>40,41</sup>, ότι τα φάρμακα που αναστέλλουν τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ) προσφέρουν νεφροπροστασία ανεξάρτητα από τη μείωση της αρτηριακής υπέρτασης και για τον λόγο αυτό αποτελούν φάρμακα επιλογής για την πρωτογενή πρόληψη της ΔΝ<sup>44</sup>. Αλλά και στην αντιμετώπιση της υπέρτασης στην εγκατεστημένη ΔΝ πρώτα φάρμακα εκλογής αποτελούν εκείνα που αναστέλλουν τη δραστηριότητα του άξονα ΡΑΑ<sup>41</sup>. Συνήθως, ωστόσο, απαιτούνται περισσότερα από ένα φάρμα-

κα για την επίτευξη του στόχου της αντιυπερτασικής αγωγής<sup>42</sup>. Έτσι, συνιστάται όταν η αρτηριακή πίεση υπερβαίνει κατά 20mmHg την πίεση-στόχο να ξεκινούμε την αγωγή με συνδυασμό ενός φαρμάκου του άξονα ΡΑΑ μαζί με χαμηλή δόση θειαζιδικού διουρητικού<sup>39</sup>. Αν δεν επαρκεί, να προστίθεται και ένας ανταγωνιστής ασβεστίου<sup>43</sup>.

### Διόρθωση της δυσλιπιδαιμίας

Αναμφίβολα η μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης συμβάλλει στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε διάφορους πληθυσμούς ασθενών, συμπεριλαμβανομένων και των διαβητικών. Κατά πόσο, όμως, οι θεραπείες μείωσης της χοληστερόλης συμβάλλουν και στη μείωση των νεφρικών συμβαμάτων παραμένει αντικείμενο προς συζήτηση. Από διάφορες μεταanalύσεις και κλινικές μελέτες με μεγάλο αριθμό ασθενών προέκυψε ότι διάφορες στατίνες προκάλεσαν διαφορετικές επιδράσεις στη νεφρική λειτουργία. Έτσι, άλλες μείωσαν περισσότερο τη λευκωματουρία, ενώ άλλες διατήρησαν καλύτερα τα επίπεδα της σπειραματικής λειτουργίας<sup>45</sup>.

### Διαβητική Νεφροπάθεια: παρόν και μέλλον

Συμπερασματικά, η διαβητική νεφροπάθεια είναι η πρώτη αιτία που οδηγεί σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας. Είναι βέβαιο ότι η χορήγηση αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης για την αντιμετώπιση της υπέρτασης και η αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας παραμένουν σημαντικά στοιχεία για την καθυστέρηση της εμφάνισης και της εξέλιξης της ΔΝ. Ο αποκλεισμός του συστήματος ΡΑΑ λειτουργεί ως πρωτογενής πρόληψη της λευκωματουρίας στους διαβητικούς τύπου 2 με υπέρταση, όχι όμως και στα άτομα με ΣΔ τύπου 1 χωρίς υπέρταση. Οι απόλυτοι θεραπευτικοί στόχοι τόσο για την υπέρταση όσο και για την υπεργλυκαιμία παραμένουν αμφιλεγόμενοι, καθώς τα εντατικοποιημένα σχήματα παρ'όλο ότι προσφέρουν σημαντική νεφροπροστασία, εντούτοις αυξάνουν τα καρδιαγγειακά συμβατά. Πρέπει πάντοτε να εξατομικεύονται λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία του ασθενούς, τον χρόνο από την έναρξη του διαβήτη και τα λοιπά συνοδά νοσήματά του. Όσο περισσότερα μαθαίνουμε για τους υποκείμενους μηχανισμούς που είναι υπεύθυνοι για την πρόκληση της ΔΝ τόσο θα προκύπτουν νέοι θεραπευτικοί στόχοι και νέες φαρμακευτικές ουσίες. Ήδη από μικρής εμβέλειας κλινικές δοκιμές έχου-

με ποικίλα αποτελέσματα με τη χρησιμοποίηση παρεμβάσεων που τροποποιούν τις μεταβολικές δράσεις της γλυκόζης όπως: στον σχηματισμό τελικών γλυκοζυλιωμένων προϊόντων (Pyridoxamine)<sup>46,47</sup>, στη δραστηριότητα της πρωτεϊνικής κινάσης C (Ruboxistaurin)<sup>48,49</sup>, στον σχηματισμό των κυτταροκινών που προάγουν την ίνωση όπως ο TGF-β (Pirfenidone<sup>50</sup>, Tranilast<sup>51</sup>, Sulodexide<sup>52</sup>, Doxycycline<sup>53,54</sup>) και τη φλεγμονή (Bardoxolone<sup>55,56</sup>). Εντούτοις, απαιτούνται πολύ μεγαλύτερες μελέτες που να αποδεικνύουν ότι η μειωμένη λευκωματουρία που, κατά βάση, προκαλούν τα παραπάνω σκευάσματα αντανακλούν και σε συνολική μείωση της εμφάνισης και της εξέλιξης της διαβητικής νεφροπάθειας.

### Abstract

**Paletas K. From diabetes mellitus to diabetic nephropathy. Hellenic Diabetol Chron 2014; 1: 27-34.**

The global epidemic of type 2 diabetes, diabetes has become the leading cause of end-stage renal failure in Western countries due to diabetic nephropathy. Approximately 30% to 40% of all diabetic subjects will develop evidence of diabetic nephropathy, which represents a continuum from microalbuminuria to overt nephropathy or microalbuminuria and finally the end-stage renal failure. Diabetic nephropathy seems to occur as a result of interaction of haemodynamic and metabolic factors. Haemodynamic factors include increased systemic and intraglomerular pressure and activation of various vasoactive hormone pathways including the renin-angiotensin system and endothelin. Glucose dependent pathways are also implicated in the pathogenesis of diabetic nephropathy and include oxidative stress, renal polyol formation and accumulation of advanced glycated end-products. The haemodynamic factors independently and in combination with the metabolic pathways, activate intracellular second messengers leading to increased renal albumin permeability and extracellular matrix accumulation, which result in increased proteinuria, glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis. Therapeutic strategies involved in the management and prevention of diabetic nephropathy include currently available treatments, such as intensified glycemic control and antihypertensive agents, particularly those who interrupt the renin-angiotensin system.

### Βιβλιογραφία

1. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, et al. United States Renal Data System 2011 Annual Report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in USA. Am J Kidney Dis 2012; 59(Suppl 1) A7: e1-e420.

2. Bakris G. Recognition, Pathogenesis, and Treatment of different stages of nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 444-56.
3. Pyram R, Kanisara A, Banerji MA, Loney-Hutchinson L. Chronic kidney disease and diabetes. *Maturitas* 2012; 71: 94-103.
4. Alleyn C, Volkerling I, Wolfson J, et al. Occurrence of microalbuminuria in young people with type 1 diabetes: Importance of age and diabetes duration. *Diabetes Met* 2010; 27: 532-7.
5. Go A, Glenn M, Chertow L, et al. Chronic kidney disease and risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
6. McFarlane S, McCullough P, Sowers J, et al. Comparisons of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EC) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equations: prevalence of and risk factors for diabetes mellitus in CKD in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis* 2011; 57(Suppl 2): S24-S31.
7. Williams M. The goal of blood pressure control for prevention of early diabetic microvascular complications. *Curr Diabetes Rep* 2011; 11: 323-9.
8. Maric-Bilkan C. Obesity and diabetic kidney disease. *Med Clin North Am* 2013; 97: 59-74.
9. Cooper ME. Interaction of metabolic and haemodynamic factors in mediating experimental diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2001; 44: 1957-72.
10. Zatz R, Dunn BR, Meyer TS, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 1986; 77: 1925-30.
11. Hargrove GM, Dufresne J, Whiteside C, Muruve DA, Wong NC. Diabetes mellitus increases endothelin-1 gene transcription in rat kidney. *Kidney Int* 2000; 58: 1534-45.
12. Xia P, Inoguchi T, Kern TS, Engermann RL, Oates PJ, King GL. Characterization of the mechanism for the chronic activation of diacylglycerol protein kinase C pathway in diabetes and hypergalactosemia. *Diabetes* 1994; 43: 1122-9.
13. Dunlop ME, Muggli EE. Small heat shock protein alteration provides a mechanism to reduce mesangial cell contractility in diabetes and oxidative stress. *Kidney Int* 2000; 57: 464-75.
14. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappa B: A pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997; 336: 1066-71.
15. Cooper ME, Vranes D, Youssef S, et al. Increased renal expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), and its receptor VEGF-2 in experimental diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 2229-39.
16. Hayden MR, Whaley-Connell A, Sowers JR. Renal redox stress and remodeling in Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes Mellitus, and Diabetic Nephropathy: Paying homage to the Podocyte. *Am J Nephrol* 2005; 25: 553-69.
17. Dunlop M. Aldose reductase and the role of the polyol pathway in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000; 77Suppl: S3-S12.
18. Soulis-Liparota T, Cooper M, Papazoglou D, Clarke B, Jerums G. Retardation by aninoguanidine of development of albuminuria, mesangial expansion, and tissue fluorescence in streptozotocin-induced diabetic rat. *Diabetes* 1991; 40: 1328-34.
19. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycation end-products in tissue and biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988; 318: 1315-21.
20. Yan SF, Ramasamy R, Bucchiere LG, et al. RAGE and its ligands: a lasting memory in diabetic complications. *Diab Vasc Dis Res* 2004; 1: 10-20.
21. Van Buren PN, Toto R. Current update in the management of diabetic nephropathy. *Current Diabetes Reviews* 2013; 9: 62-77.
22. Magee G, Bilous R, Cardwell C, Hunter S, Kee F, Fogarty D. Is hyperfiltration associated with future risk of developing diabetic nephropathy? A meta-analysis. *Diabetologia* 2009; 52: 691-7.
23. Cherney D, Scholey J, Miller J. Insights into the regulation of renal hemodynamic function in diabetes mellitus. *Curr Diabetes rev* 2008; 4: 280-90.
24. Lurbe E, Redon J, Kesani A. Increase in Nocturnal Blood Pressure and Progression to Microalbuminuria in type 1 Diabetes. *New Engl J Med* 2002; 347: 797-805.
25. Fuggerudd J, Tarnow L, Jacobsen P, et al. Predisposition to essential hypertension and development of diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 1998; 47: 439-44.
26. Adler KS, RJ, Manley SA. Development and Progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Kidney Int* 2003; 63: 225-32.
27. Bash I, Selvin E, Steffes M, et al. Poor glycemic control in diabetes and the risk of incident chronic kidney disease even in the absence of albuminuria and retinopathy: The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIV) Study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2440-47.
28. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with Type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-72.
29. Zoungas S, de Galan B, Nikomiya T, et al. On behalf of the ADVANCE Collaborative Group. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: new results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 2009; 32: 2068-74.
30. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji M, et al. For the ACCORD Trial Group. Effect of intensive treatment of hyperglycemia on microvascular outcomes in Type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomized trial. *Lancet* 2010; 376: 419-30.
31. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with Type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-93.
32. Vaag A. Glycemic control and prevention of microvascular and macrovascular disease in the Steno-2 study. *Endocrin Pract* 2006; 12(suppl 1): 89-92.
33. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters LA, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycemia in type 2 di-

- abetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55: 1577-1596.
34. *Epstein M, Sowers J.* Diabetes mellitus and Hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 403-18.
  35. *Mogensen C.* Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J* 1982; 285: 1175-1179.
  36. *Parving H, Andersen A, Smidt U, Svendsen P.* Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline of kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1983; 321: 1175-9.
  37. *UK Prospective Diabetes Study Group.* Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
  38. *Sarafidis PA, Ruilope LM.* Aggressive blood pressure reduction and renin-angiotensin system blockade in chronic kidney disease: time to re-evaluation? *Kidney International* 2013; Online pp. 1-11.
  39. *Mancia G, et al.* Members of the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013; 31: 1281-1357.
  40. *Lambers Heerspink HJ, deZeeuw D.* The Kidney in Type 2 Diabetes Therapy. *Rev Diabet Stud* 2011; 8: 392-402.
  41. *Brenner BM, Cooper ME, et al.* Effects of Losartan on renal and cardiovascular outcomes of patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
  42. *Lewis EJ, Hanslicker LG, Clarke WR, et al.* Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist Irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860.
  43. *Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ.* Combination therapy vs monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290-300.
  44. *Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al.* ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of randomized controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 1173- 1181.
  45. *Petersen LK, Christensen K, Kragstrup J.* Lipid-lowering treatment to the end? A review of observational studies and RCTs on cholesterol and mortality in 80+-years old. *Age Ageing.* 2010; 39: 674-80.
  46. *Williams M, Bolton W, Khalifah R, Degenhardt T, Schotzinger R, McGill J.* Effects of pyridoxamine in combined phase 2 studies of patients with type 1 and type 2 diabetes and overt nephropathy. *Am J Nephrol* 2007; 27: 605-614.
  47. *Lewis EJ, Greene T, Spitalerewiz S, et al.* Pyridorin in type 2 diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 131-136.
  48. *Tuttle KR, Bakris GL, Toto RD, McGill JB, Hu K, Anderson PW.* The effect of ruboxistaurin on nephropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2686-2690.
  49. *Menne J, Meier M, Park J, Haller H.* Inhibition of protein kinase C in diabetic nephropathy – where do we stand? *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2021-2023.
  50. *Sharma K, Ix JH, Mathew AV, et al.* Pirfenidone for diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1144-1151.
  51. *Soma J, Sato K, Saito H, Tsuchiya Y.* Effect of Transilast in Early-Stage Diabetic Nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2795-2799.
  52. *Gambaro G, Kanalsaka I, Oksa A, et al.* Oral Sulodexide reduces albuminuria in microalbuminuric and macroalbuminuric type 1 and type 2 diabetic patients: the DINAS randomized trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1615-1625.
  53. *Aggarwal HK, Jain D, Talapatra P, Yadav RK, Gupta T, Kathuria KL.* Evaluation of role of doxycycline (a matrix metalloproteinase inhibitor) on renal functions in patients of diabetic nephropathy. *Renal Failure* 2010; 32: 941-946.
  54. *Naini AE, Harandi AA, Moghtaderi J, Bastani B, Amiran A.* Doxycycline: a pilot study to reduce diabetic proteinuria. *Am J Nephrol* 2007; 27: 269-273.
  55. *Pergola P, Krauth M, Huff J, et al.* Effect of Bardoxolone methyl on kidney function in patients with T2D and stage 3b-4 CKD. *Am J Nephrol* 2011; 33: 469-476.
  56. *Pergola P, Raskin P, Toto R, Meyer C, Huff J, et al.* Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 365: 327-336.

#### Λέξεις-κλειδιά:

Σακχαρώδης Διαβήτης  
 Διαβητική Νεφροπάθεια  
 Μικρολευκωματινουρία  
 Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης

#### Key-words:

Diabetes mellitus  
 Diabetic nephropathy  
 Microalbuminuria  
 Renin-angiotensin system