

Diabetic nephropathy: new aspects in pathogenesis and therapy

Sebekova K, Heidland A

Diabetická nefropatia: novšie poznatky o patogenéze a terapii

Abstract

The authors describe the new factors (genetic, haemodynamic and metabolic) which are involved in the pathogenesis and therapy of diabetic nephropathy. The treatment must be based especially on strict control of glycaemia, decrease in arterial blood pressure, beneficial effect of low-protein diet, reduction of body weight and smoking prevention. The combination of the presented therapeutic procedures can slow down the progression of nephropathy and approximate it to the process of natural ageing. (Short communication)

Abstrakt

Autori opisujú najnovšie faktory (genetické, hemodynamické a metabolické), ktoré sa uplatňujú v patogenéze a terapii diabetickej nefropatie. Pri liečbe je dôležitá striktná kontrola glykémie, zníženie krvného tlaku, benefičný účinok nízko proteínovej diéty, redukcia telesnej hmotnosti a prevencia fajčenia. Kombináciou uvedených liečebných postupov možno u diabetika s nefropatiou spomaliť progresiu obličkového ochorenia na rýchlosť prirodzeného starnutia.

Podľa Mogensena (1) opisujeme vo vývine diabetickej nefropatie (DN) 5 štádií (tab. 1) – v jej časovom priebehu sú však veľké interindividuálne rozdiely.

V patogenéze DN sa uplatňujú genetické, hemodynamické a metabolické faktory.

1. *Genetické faktory.* DN sa vyvíja len u časti diabetikov, výrazne častejšie v niektorých rodinách. Rodinná anamnéza (RA) hypertenzie a u proteinurických pacientov s diabetom I typu RA kardiovaskulárnych ochorení zvyšujú riziko vzniku DN. V ostatnej metaanalýze sa nepotvrdila asociácia DN s polymorfizmom ACE génu.

2. *Hemodynamické faktory a hypertenzia.* Včasnú štádiu DN je bez ohľadu na typ diabetu charakterizované hyperperfúziou a hyperfiltráciou. Na vývine hyperfiltrácie sa podieľa hyperglykémia, zvýšené koncentrácie rastového hormónu, insulin-like growth faktora-1 (IGF-1), átriálneho nátriuretického faktora, zvýšená tvorba postaglandínov a angiotenzín II (AT II). Predpokladá sa, že intraglomerulárny tlak môže byť zvýšený aj bez prítomnosti arteriálnej hypertenzie (HT) a môže viesť k poruche glomerulárnej bariéry až glomeruloskleróze v dôsledku poklesu klírensu plazmatických bielkovín (2). Arteriálna HT zvyšuje účinky zvýšeného tlaku v glomerulárnych kapilárach priamym prenosom z aorty. Prítomnosť HT zvyšuje u diabetikov riziko mortality 7-násobne, v prítomnosti DN až 37-krát v porovnaní so zdravou populáciou (3). HT u diabetikov II. typu často predchádza manifestácií DN.

3. *Metabolické faktory.*

— *Hyperglykémia.* In vitro vyvolávajú vysoké koncentrácie glukózy hypertrofiu tubulárnych a mezangiálnych buniek, zvýšením expresie transforming growth faktora $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$). Hypertrofickú odpoveď potencie súčasná prítomnosť rastových promótorov, ako AT II, TGF- $\beta 1$, či IGF-1.

— Dôležitá úloha sa pripisuje *produktom pokročilej glykácie* (advanced glycation end products, AGEs). AGEs modifikáciou vznikajú funkčne a štruktúrou zmenené bielkoviny odolné pro-

teoytickému štiepeniu. Toxicita AGEs spočíva v ich interakcii so špecifickým receptorom, čo vedie k uvoľneniu reaktívnych kyslíkových radikálov a aktivácii nukleárneho faktora kB, s uvoľnením cytokínov a rastových faktorov, ako TGF- $\beta 1$, endotelínu I (ET-1), chemotaktického proteínu-1 pre monocyty, a indukovateľnej syntézy NO. Stupeň hromadenia AGEs v glomeruloch a tubuloch koreluje so závažnosťou DN.

— *Zvýšená aktivita polyolovej metabolickej cesty* sa prejavuje zvýšením pomeru NADH/NAD⁺, čo môže viesť k vzniku niektorých diabetickej komplikácií.

— V diabete pri hyperglykémii, v dôsledku zvýšenia pomeru NADH/NAD⁺, ako aj účinkami AGEs na bunkovej úrovni sa vo zvýšenej miere tvoria reaktívne radikály kyslíka a dochádza k ich zníženému vychytávaniu scavengerovými molekulami. V diabete môžu vznikáť F₂-izoprostány s vazokonstrikčnými účinkami v obličke nezávisle od cyklooxygenázovej cesty, voľnými radikálmi katalyzovanou peroxidáciou lipidov.

— *Hromadenie extracelulárneho matrixu* a zhrubnutie bazálnej membrány je dôsledkom súčasného zvýšenia syntézy a spomalenia degradácie bielkovín v obličke (znížené aktivity katepsínov, matrixových metalloproteináz, serínových proteáz a zvýšené hladiny inhibítora aktivátora plazminogénu). K zníženiu proteolytických aktivít prispievajú aj AGEs (4).

— Vo vývine hypertrofiie obličky sa uplatňujú rôzne *rastové faktory*. Kľúčovú úlohu má TGF- $\beta 1$. K up-regulácii jeho expresie a bioaktivity prispieva hyperglykémia, AGEs, AT II, ET a oxidatívny stres.

— *Hyperglykémia* aktivuje intrarenálny renín-angiotenzínový systém (RAS) a plazmatická renínová aktivita pozitívne koreluje s koncentraciami HbA_{1c}. Úlohu stimulácie RAS v DN dokladajú výhodné účinky podávania inhibítorov konvertujúceho enzýmu (ACEI).

- V experimente sa zistila *zvýšená expresia ET-1 v glomeruloch a zvýšené vylučovanie ET-1 do moču*. Nadmerná záťaž tubulárnych buniek filtrovanými bielkovinami indukuje tvorbu ET-1 v proximálnych tubuloch.
- V DN sa opisuje *aktivácia proteínkinázy C (PKC)*, ktorá môže mať úlohu pri zvýšenej tvorbe rastových faktorov. PKC môže byť aktivovaná hyperglykémiou, AGEs ako aj s AT II. Aktivácia PKC je zrejme spoločnou koncovou cestou vedúcou k mediácii metabolických faktorov (zvýšená expresia TGF- β 1) na jednej strane a hemodynamických faktorov na druhej strane.
- *Zvýšené koncentrácie cholesterolu a apo-B* sú predikívne vo vzťahu k progresii obličkových ochorení, nízke koncentrácie cholesterolu sa spájajú s benefičnými výsledkami.
- *Mikroalbuminúria (μ AU) a proteinúria*. μ AU je indikátorom vývinu ochorenia do manifestnej nefropatie najmä u neliečených diabetikov, a považuje sa za prognosticky významný faktor zvýšenej kardiovaskulárnej morbidity a mortality, najmä u pacientov s diabetom II. typu. Vývin μ AU býva spojený so vzostupom krvného tlaku v referenčnom rozmedzí a abnormálnymi kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi, ako dyslipidémia so zvýšeným apo-B, Lp(a), znížené koncentrácie HDL, zvýšené koncentrácie prorenínu, von Willibrandovho faktora, krvnej viskozity a homocysteínu.
- *Negatívny účinok fajčenia* cigariet na manifestáciu a progresiu DN sa dokázal pri oboch typoch cukrovky.

Terapia DN

- Striktná kontrola glykémie znižuje riziko incipientnej DN, odďaľuje progresiu do manifestnej nefropatie, a spomaľuje progresiu obličkového ochorenia. Pre vývin AU neexistuje prahová hodnota HbA1c.
- V spomalení progresie DN má kľúčovú úlohu zníženie krvného tlaku (TK). U pacientov s DN by sa mal dosiahnuť stredný TK 95 mmHg, čo zodpovedá 120/75 mmHg, ak nie sú prítomné kontraindikácie. Väčšina autorov odporúča podávanie ACEI pre ich účinky na renálnu hemodynamiku, antiproliferačné účinky a zníženie proteinúrie. ACEI znižujú proteinúriu aj bez zníženia TK, na rozdiel od diuretík a β -blokátorov a nedihydropyridínových blokátorov kalciového kanála. Non-kardioselektívne β -blokátory môžu nežiaduco ovplyvniť koncentrácie triacylglycerolov v plazme, toleranciu glukózy a podporovať periférnu vazokonstrikciu. Podávanie kardioselektívnych β -blokátorov diabetikom znížilo akútnu mortalitu po infarkte myokardu (5). Liečba blokátormi kalciových kanálov nedihydropyridínového typu (na rozdiel od dihydropyridínov skrátkym polčasom) jednoznačne znížila proteinúriu.
- *Príjem bielkovín*. V kontrolovaných štúdiách sa jednoznačne potvrdil benefičný účinok nízko proteínovej diéty (0,6–0,8 g/kg/d) na spomalenie progresie DN. Renoprotektívne účinky sa odvodzujú od zníženia hyperfiltrácie a proteinúrie, zníženej tvorby AT II a benefičných účinkov na acidobázickú rovnováhu. Na základe týchto poznatkov by sa mal príjem bielkovín u pacientov s DN upraviť na 0,7–0,9 g/kg/d telesnej hmotnosti.

Tab. 1. Stupne diabetickej nefropatie podľa Mogensena.

Stupeň	Chronológia	Symptómy
I. Hyperfunkcia/hyperfiltrácia	Diagnóza DM	AU (\uparrow). GF $\downarrow\downarrow$, > obličky
II. Nemé štádium	2-5 rokov	AUN, GF \uparrow , > obličky, <BM,
Histologické zmeny		< mesangium
III. Incipientná nefropatia	5-10 rokov	μ Au, GF \uparrow , TK \uparrow ,
retinopatia		
IV. Manifestná nefropatia	10-25 rokov	AU (>0,3 g/d), GF $\rightarrow\uparrow$, TK \uparrow 60-70 %, retinopatia
V. Obličková nedostatočnosť	15-30 rokov	PU, GF $\downarrow\downarrow$, TK $\uparrow\uparrow$ 90 %, retinopatia $\uparrow\uparrow$

DM — diabetes mellitus; AU — albuminúria; GF — glomerulárna filtrácia; N — normálny, BM — bazálna membrána; TK — krvný tlak; μ AU — mikroalbuminúria; PU — proteinúria

- Z dôvodov nežiaducich účinkov nadváhy na obličkové funkcie sa pri obezite striktne odporúča redukcia hmotnosti zníženým príivodom kalórií a zvýšeným pohybovým režimom. V prípade dyslipidémie sa odporúča začať liečbu v súlade so smernicami cholesterolového konsenzu.
- Odporúčame prestať fajčiť a u hypertenzných diabetikov obmedziť príivod soli. Pri kombinácii všetkých liečebných postupov možno u diabetika s nefropatiou spomaliť progresiu obličkového ochorenia až na rýchlosť prirodzeného starnutia, t.j. pokles glomerulárnej filtrácie o 1,0 ml/min/rok.*

*Práca bola prednesená na Spolku slovenských lekárov v Bratislave 4.10.1999.

Literatúra

- Mogensen C.E., Kaene W.F., Bennett P.H., Jdrums G., Parving H.H., Passa P., Steffes M.W., Striker G.E., Viberti G.C.: Prevention of diabetic renal disease with special reference of microalbuminuria. *Lancet* 346, 1995, s. 1080–1084.
- Hostetter T.H., Rennke H.G., Brenner B.M.: The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am. J. Med.*, 72, 1982, s. 375–381.
- Borch-Johnsen K., Andersen P.K., Deckert T.: The effects of proteinuria on relative mortality in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 28, 1985, s. 590–596.
- Šebeková K., Schinzel R., Ling H., Simm A., Xiang G., Gekle M., Muench G., Vamvakas S., Heidland A.: Advanced glycosylated albumin impairs protein degradation in the tubules cell line LLC-PK1. *Cell. Mol. Biol.*, 44, 1998, s. 1051–1060.
- MacLeod M.U., McLay J.: Drug treatment of hypertension complicating diabetes mellitus. *Drugs*, 56, 1998, s. 189–202.

Klinika farmakoterapie, Ústav preventívnej a klinickej medicíny, Limbová 14, Bratislava, a Univerzita Würzburg, Nemecko

Correspondence to: MUDr. K. Šebeková, CSc., phone: +421.7.5936 9431, fax: +421.7.5936 9470, e-mail: bl@fmed.uniba.sk