



***Diabetická nefropatia -
problém současnosti.***

MUDr. Mariana Toperczerová

Logman a.s.

ISO 9001:2000



Diabetická nefropatia (DN)

- najzávažnejšia neskorá diabetická mikroangiopatická komplikácia

Tab.č.1 Postihnutie obličiek u diabetikov (podľa Rychlíka a Tesařa, 2005)

A. *diabetická nefropatia - klasická Kimmestiel Wilsonova glomeruloskleróza *(ako prejav diabetickej mikroangiopatie)*

B. *nefropatie nediabetickej etiológie*

- *glomerulárne :*

1. *primárne glomerulonefritídy*
2. *sekundárne glomerulopatie*

- *neglomerulárne :*

1. *RVO - renovaskulárne ochorenia obličiek*
 - *ischemická choroba obličiek *(ATS postihnutie periférneho riečiska a cholesterolové embolizácie)*
 - *stenóza renálnych artérii*
 - *nefroangioskleróza ako prejav hypertenzie*

2. *chronická tubulointersticiálna nefritída*

3. *nekróza papily*

4. *polycystická choroba obličiek*

5. *refluxná nefropatia*

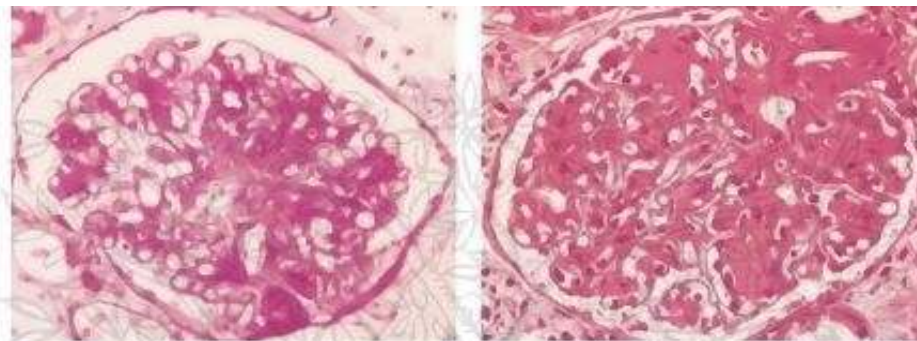
C. *iatrogénne poškodenie obličiek - nefrotoxický efekt liekov, kontrastnej látky atď.*

Patofyziológia diabetickej nefropatie

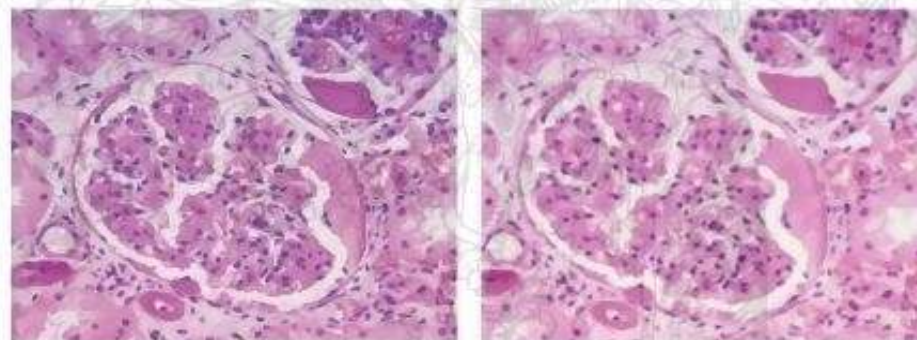
- **Hemodynamické faktory**
 - a. **zvýšený intraglomerulový tlak**
 - b. **systémová hypertenzia**
- **Zmena regulácie rastu rôznych typov renálnych buniek**
- **Metabolické faktory**
 - a. **hyperglykémia**
 - b. **tvorba „AGEs“**
 - c. **zvýšený oxidatívny stres**
 - d. **aktivácia proteinkinázy C at'd'.**
- **Špecifická dedičná záťaž**

Morfologický obraz diabetickej nefropatie

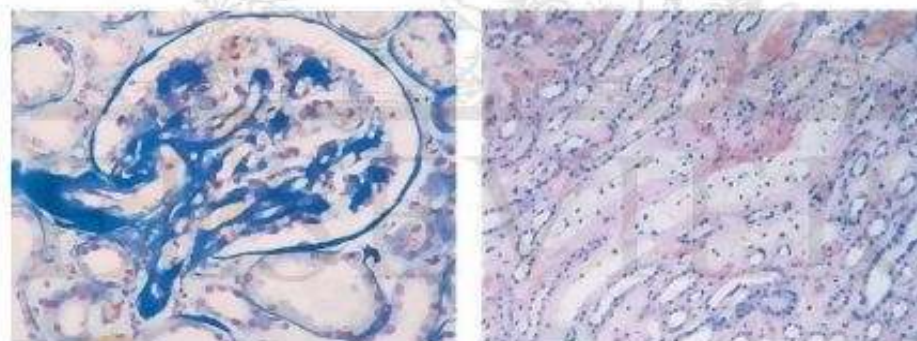
*Difúzna interkapilárna
glomeruloskleróza*



*Nodulárna interkapilárna
glomeruloskleróza*



Intersticiálna fibróza



© ELSEVIER, INC. – NETTERIMAGES.COM

Klinický obraz a štádia DN

1. štádium (hyperfiltračno - hypertrofické)

- pri dg. DM 1.typ - albuminúria, hyperfiltrácia, renálna hypertrofia
- po začatí intenzívnej inzulínoterapie pokles albuminúrie a normalizácia GF

2. štádium latentné

- klinicky bezpríznakové
- albuminúria a krvný tlak v norme
- typické histologické zmeny
- GF zostáva zvýšená
- inzulínoterapia upravuje GF

3. štádium incipientnej diabetickej nefropatie

- vyvíja sa po 6-15 rokoch trvania diabetu, perzistujúca mikroalbuminúria 20-200ug/min (30-300mg/24hod)



Klinický obraz a štádia DN - pokračovanie

4. štádium manifestnej diabetickej nefropatie

- *albuminúria viac ako 200ug/min (300mg/24hod) = proteinúrii vyššej ako 500mg/24hod*
- *pri neliečení prechádza do renálnej insuficiencie s akceleráciou hypertenzie, progresii proteinúrie (15-40% ročne) až nefrotického typu a progresii ďalších komplikácií diabetu*
(*polyneuropatia, retinopatia, syndróm diabetickej nohy atď.*)

Pokles GF rýchlosťou 10ml/min/rok(t.j. 0,17ml/s/rok)

5. štádium chronického renálneho zlyhania

- *vyvíja sa v priemere do 7 rokov po objavení sa proteinúrie*
- *nutné zaradenie do dialyzačného programu*

Rozdiely v diabetickej nefropatii medzi DM 1. a 2. typu

(podľa Bartoša a Boučka, 2000)

Charakteristika	DM 1.typ	DM 2.typ
<i>Začiatok</i>	<i>zistiteľný</i>	<i>neurčitý</i>
<i>Hyperfiltrácia</i>	<i>prítomná</i>	<i>nebýva</i>
<i>Mikroalbuminúria</i>	<i>prítomná</i>	<i>nezachytená</i>
<i>Proteinúria</i>	<i>neskorá, progredujúca</i>	<i>včasná, stabilná</i>
<i>Nefrotický syndróm</i>	<i>relatívne častý</i>	<i>menej častý</i>
<i>Hypertenzia</i>	<i>relatívne neskorá</i>	<i>relatívne včasná</i>
<i>Retinopatia</i>	<i>častá, progredujúca</i>	<i>menej častá, stabilnejšia</i>
<i>Vývoj choroby</i>	<i>lineárne progresívny</i>	<i>prekrytý prejavmi aterosklerózy</i>
<i>Smrt' na urémiu</i>	<i>25%</i>	<i>5-25%</i>

Biochemické vyšetrenia na diagnostiku DN

1. Vyšetrenie proteinúrie

- diagnostika pretrvávajúcej mikroalbuminúrie(MAU) viac ako 30mg/24hod, pozitívna v dvoch z troch opakovaných meraní v priebehu 6 mesiacov

- A. *Prechodná (tranzitórna) MAU* - 20-70ug/min (30-100mg/24hod) - ovplyvnená kompenzáciou diabetu, krvného tlaku a proteínovou diétou

- B. *Trvalá (perzistujúca) MAU* - 70-200ug/min (100-300mg/24hod), glomerulárna filtrácia klesá k norme

DM 1.typ skrining MAU - ihneď v prípade diagnostiky DM v puberte, alebo v 5.roku trvania diabetu, negatívny nález - 1x ročne, pozitívny nález opakovať á 3 mesiace.

DM 2.typ skrining MAU realizovať pri zistení diagnózy DM, neskôr 1x ročne.

Klasifikácia albuminúrie

merané	Normoalbuminúria	Mikroalbuminúria	Makroalbuminúria
Rýchlosť exkrécie albumínu *	<30 mg/24 hod <20 µg/min	30-300 mg/24hod 20-200 µg/min	>300 mg/24 hod >200 µg/min
Pomer albumín-kreatinín **	<30 mg/g kreatinín	30-300 mg/g kreatinín	>300 mg/g kreatinín
	Muži <2,5 mg/mmol Ženy < 3,5mg/mmol	Muži 2,5-30 mg/mmol Ženy 3,5-30 mg/mmol	≥30 mg/mmol

*24-hod zber

**kvapka moču; normalizované na objem moču; nízky podiel svalovej hmoty: falošne pozitívne výsledky; veľký podiel svalovej hmoty : falošne negatívne výsledky

2. Vyšetrenie funkcie obličiek

- S- kreat, S- urea
- Glomerulárna filtrácia
- vyšetrenie z 24hod moču/výpočtom

Vzorec podľa Cockrofta a Gaulta -

$$GF(\text{ml/s}) = (140 - \text{vek}) \times \text{hm} / \text{S-kreat} \times 49$$

- pre ženy vynásobiť koeficientom 0,85

Vzorec podľa MDRD štúdie -

$$GF(\text{ml/s}/1,73\text{m}^2) = 186 \times (\text{S-kreat}/88,4)^{-1,154} \times (\text{vek})^{-0,203} \times 0,742 (\text{pre ženy}) \times 1,21$$

(pre černochovy)

3. Monitoring kompenzácie diabetu

- Glykémie - nalačno a postprandiálne
- Glykemický profil
- Glykovaný hemoglobín (HbA_{1c})
- Glykozúria
- C - peptid
- Inzulín

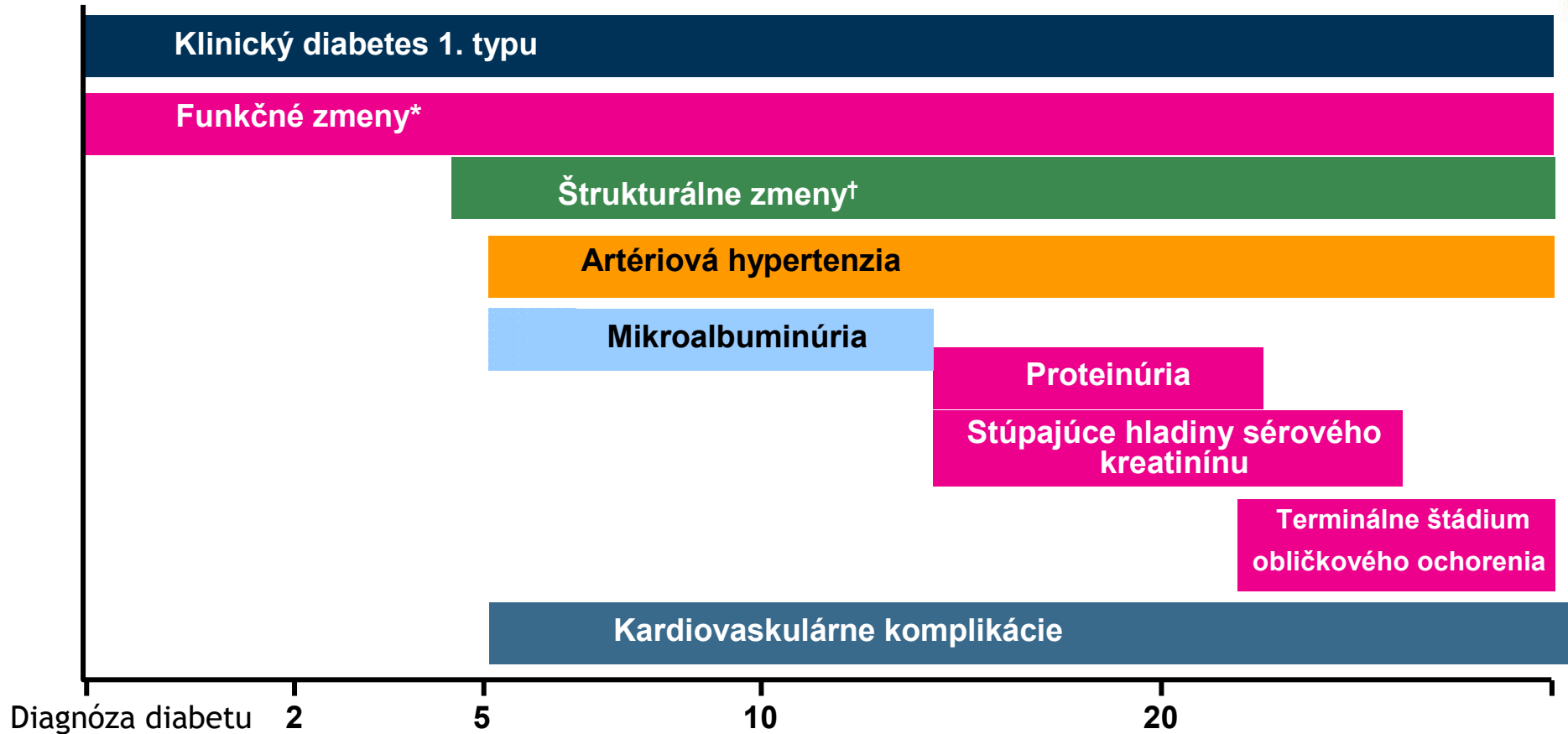
4. Monitoring lipidového statusu

- TAG a celk.cholesterol, HDL cholesterol

5. Ostatné

- pečeňové transaminázy, mineralogram, kyselina močová, celk.bielkoviny
- Očné a neurologické vyšetrenie.

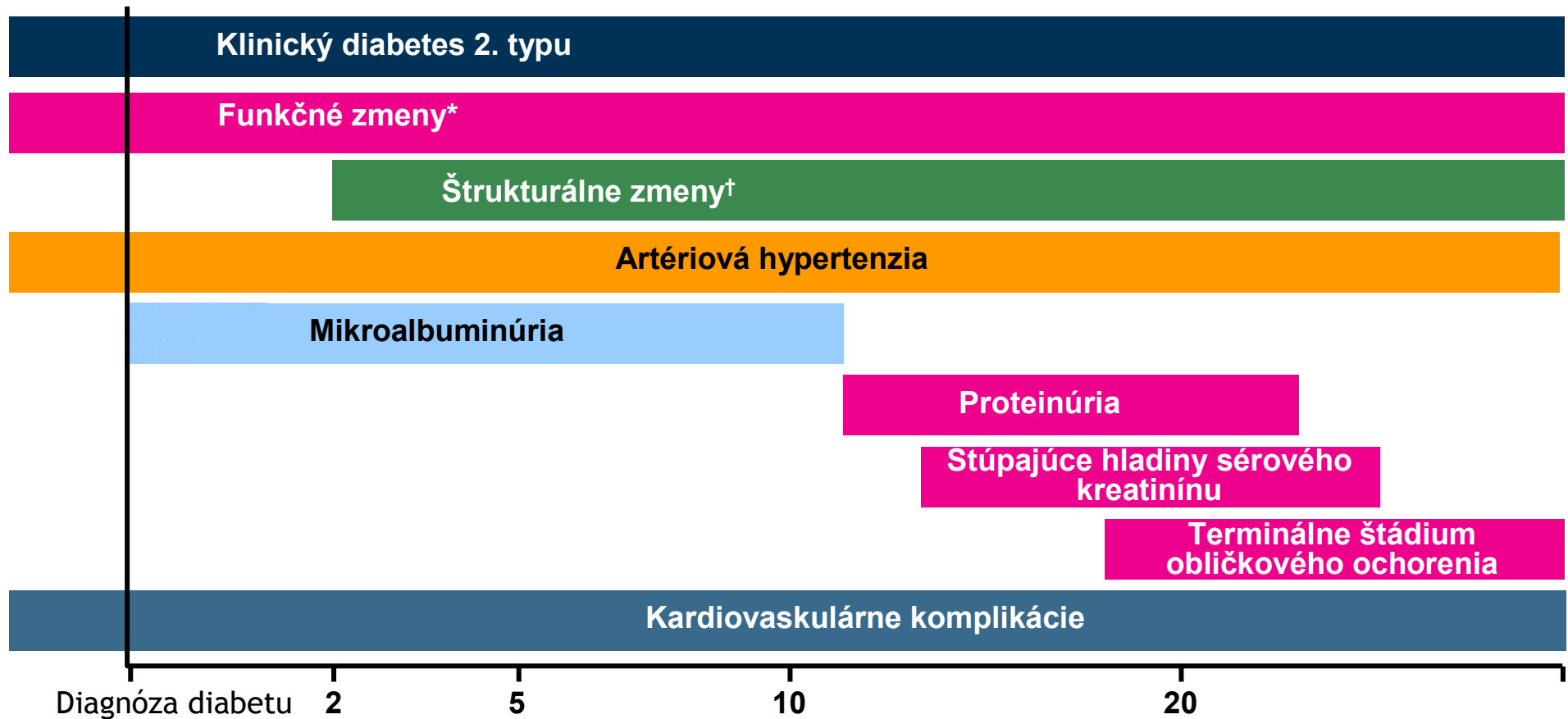
Prirodzený vývoj DN pri diabetes mellitus 1.typ



*poškodená renálna hemodynamika, glomerulárna hyperfiltrácia

†zhrubnutie glomerulárnej bazálnej membrány ↑, expanzia mezangia ↑, mikrovaskulárne zmeny +/-

Prirodzený vývoj DN pri diabetes mellitus 2.typ



*poškodená renálna hemodynamika, glomerulárna hyperfiltrácia

†zhrubnutie glomerulárnej bazálnej membrány ↑, expanzia mezangia ↑, mikrovaskulárne zmeny +/-

Upravené podľa Rossing P. Cur Diab Rep 2006; 6:479-483 Pambianco G et al. Diabetes 2006; 55:1463-1469



Stratégia liečby u pacientov s DN

- *prevencia vývoja mikroalbuminúrie (primárna prevencia)*
- *prevencia progresie mikroalbuminúrie do manifestnej proteinúrie (sekundárna prevencia)*
- *ovplyvnenie progresie renálnej insuficiencie*
- *terapia renálneho zlyhania*

Hlavné liečebné možnosti

- optimálna kontrola glykémie
- antihypertenzívna liečba, prevencia a terapia proteinúrie
- hypolipidemická liečba
- antiagregačná liečba
- reštrikcia bielkovín v diéte

Kontrola glykémie u pacientov s DN

- optimálna kontrola glykémii (cieľový HbA1C < 7 %), u starších pacientov (obvykle s DM 2.typ, s ICHS a/alebo CMP) možno tolerovať nižšiu hodnotu < 8%
- znižovať dávku inzulínu a voliť inzulín s krátkou dobou účinku, (IIT, CSII)
- **dodržiavať kontraindikácie liečby perorálnymi antidiabetikami**

Liečba hypertenzie a proteinúrie u DN

■ **DM 1.typ**

- liekom voľby - ACE inhibítory u hypertenzných mikroalbuminurických a proteinurických diabetikov

■ **DM 2.typ**

- liekom voľby - antagonisti angiotenzínu – sartany u mikroalbuminurických a proteinurických diabetikov

Cieľový krvný tlak

normo-/ mikroalbuminurickí diabetici

130/85 mmHg

proteinurickí diabetici

125/75mmHg

- diuretiká, blokátory kalciových kanálov, betablokátory

Liečba hyperlipidémie

■ *DM 1.typ*

- hypertriacylglycerolémia, znížený HDL cholesterol

Patogenéza → deficit inzulínu
→ hyperglykémia

■ *DM 2.typ*

- hypertriacylglycerolémia, znížený HDL cholesterol, zvýšené zastúpenie malých denzných LDL častíc , zvýšený celkový cholesterol

Patogenéza → inzulínová rezistencia
→ hyperinzulinizmus

Indikácia liečby – LDL cholesterol > 3,3 mmol/l
cieľové hodnoty – LDL cholesterol < 2,6 mmol/l
celkový cholesterol < 5,2 mmol/l
HDL cholesterol > 1,1 mmol/l
s-triglyceridy < 1,7 mmol/l

Terapia- fibráty, statíny, živice.

Antiagregačná liečba

- sekundárna prevencia (u pacientov s dokumentovanou aterosklerózou veľkých tepien)
- primárna prevencia (pacienti s vysokým KVS rizikom - rodinná záťaž, fajčenie, obezita, dyslipidémia, albuminúria a vek nad 30 rokov)

***Kyselina acetylsalicylová
alebo klopidogrel***

Diétne a režimové opatrenia

- edukácia pacienta
- diétne opatrenia - redukcia bielkovín v diéte (na 0,8g/kg/deň) a redukcia soli v diéte
- pacienti s diabetom by mali prestať fajčiť (DM 2.typ)
- aeróbne cvičenie a redukcia hmotnosti

Odporúčanie pre prax

- včasné zasielanie diabetikov do nefrologickej ambulancie (zdravotná dokumentácia, aktuálna terapia, aktuálne výsledky z vyšetrení mikroangiopatických komplikácií - retinopatia, polyneuropatia)
- kontrola mikroalbuminúrie 1x ročne u všetkých diabetikov 1.typu, a u diabetikov 2.typu 5 rokov po diagnostikovaní diabetu
- dôsledná kontrola a liečba rizikových faktorov progresie DN
- dávkovanie liečiv podľa aktuálnych obličkových funkcií
- vzájomná spolupráca nefrológa, diabetológa, internistu, kardiológa, oftalmológa a neurológa.

Prehľad liečebných opatrení u diabetickej nefropatie

Štádium	Terapia
1.hypetroficko-hyperfiltračné	optimalizácia glykemickej kontroly, neprekračovať množstvo bielkovín v diéte >1g/kg/den
2.latentné - št. mikroskopických zmien	optimalizácia glykemickej kontroly, neprekračovať množstvo bielkovín v diéte >1g/kg/den
3.incipientná nefropatia	optimalizácia liečby diabetu- DM 1.typ :IIT, CSII DM 2.typ: kardioprotekcia -renoprotekcia (ACEI,ARB) - vyšetrenie ostatných neprekračovať množstvo mikro a makrovaskulárnych bielkovín v diéte >1g/kg/den komplikácií
4.manifestná nefropatia	korekcia TK (ACEI, ARB), optimalizácia liečby diabetu, bielkoviny v diéte < 1g/kg/deň + renálne straty, kontrola progresie retinopatie, prevencia sy diabetickej nohy
5.reálna insuficiencia	korekcia TK (ACEI, ARB), optimalizácia liečby diabetu, znižovať dávku inzulínu a voliť inzulín s krátkou dobou účinku, IIT, CSII, dodržiavať KI liečby OAD , bielkoviny v diéte < 0,8-0,6 g/kg/d, včasné zaradenie do dialyzačného programu, zvažiť Tx obličky/obličky+pankreas

Ďakujem za pozornosť.

MUDr. Mariana Toperczerová

Logman a.s.

ISO 9001:2000

