

# Diabetická nefropatia – patogenéza a dôsledky

J. Murín

## Súhrn

Diabetická nefropatia je významnou a relatívne častou komplikáciou diabetu. Je však vedúcou príčinou terminálneho renálneho zlyhania. Vyvíja sa u oboch typov diabetu, t.j. typu 1 i typu 2. Rizikové faktory pre vznik diabetickej nefropatie sú genetické, hemodynamické (glomerulárna hyperfiltrácia v úvode vzniku ochorenia), renálna (glomerulárna i tubulárna) hypertrofia, mezangiálna expanzia, inflamácia v obličke, proteinúria, tubulo-intersticiálna fibróza (korelujúca s prognózou diabetika), hyperglykémia (s glukotoxicitou v obličkovom tkanive), aktivácia RAAS, ale i toxicita hyperurikémie. Prítomnosť diabetickej nefropatie zvyšuje mortalitu diabetikov, kde hrá úlohu aj proteinúria (ak je u diabetikov 1. typu spomínaná nefropatia neprítomná, je ich mortalita oproti nediabetikom asi 2- až 3-násobne vyššia, ale ak je táto nefropatia prítomná, je mortalita týchto diabetikov oproti nediabetikom asi 20- až 200-násobne vyššia). Je potrebné zabrániť vzniku alebo spomaliť vývoj diabetickej nefropatie úpravou glykémie, krvného tlaku, dyslipidémie, odstránením fajčenia, podávaním blokátorov RAAS, liečbou diabetu a liečbou sprievodných kardiovaskulárnych ochorení.

## Kľúčové slová

diabetes mellitus – patogenéza diabetickej nefropatie – liečba diabetickej nefropatie

## Summary

**Diabetic nephropathy – pathogenesis and consequences.** Diabetic nephropathy is significant and relatively often is a complication of diabetes. However, it is the leading cause of terminal renal failure. It develops in both types of diabetes, i.e. type 1 and type 2. Risk factors for development of the diabetic nephropathy are genetic, haemodynamic (glomerular hyperfiltration in early stages of the disease), renal (glomerular and tubular) hypertrophy, mesangial expansion, kidney inflammation, proteinuria, tubular-interstitial fibrosis (correlating with prognosis of a diabetic patient), hyperglycaemia (with glucotoxicity in kidney tissue), activation of RAAS, as well as toxicity of hyperurikemia. Presence of the diabetic nephropathy increases diabetic mortality, where proteinuria also plays a role (if the mentioned nephropathy is not present in type 1 diabetic patients, their mortality is approximately two to three times higher in comparison with the non-diabetics; however, if this nephropathy is present, mortality of these diabetic patients is approximately 20- to 200-times higher in comparison with the non-diabetics). It is necessary to prevent or slow down the development of the diabetic nephropathy by adjusting glycaemia, blood pressure, dyslipidemia, eliminating smoking, administration of RAAS-blockers, diabetes treatment and the treatment of the associated cardiovascular diseases..

## Keywords

diabetes mellitus – pathogenesis of diabetic nephropathy – treatment of diabetic nephropathy

Diabetická nefropatia (DMN) je vedúcou príčinou terminálneho renálneho zlyhania (tzv. end-stage renal disease, ESRD) vo väčšine krajín Európy. Môže sa vyvíjať u oboch typov diabetu (typ 1 i typ 2).

Diabetes mellitus 2. typu (DM 2) je charakterizovaný kombináciou inzulínovej rezistencie (IR) a inzulínového deficitu. Metabolický syndróm (IR, viscerálna obezita, hypertenzia, hyperurikémia a dyslipidémia, t.j. vysoké sérové triacylglyceroly a nízky sérový HDL-cholesterol) často vyústí do DM 2 vtedy, keď IR už nie je kompenzovaná zvýšenou inzulínovou sekréciou z pankreatických beta buniek, ktoré túto kompenzačnú

schopnosť „vekom“ strácajú, a diabetes sa tak začína objavovať okolo 50. roku života, alebo neskôr.

## PATOGENÉZA DIABETICKEJ NEFROPATIE (tab. 1)

Riziko vzniku DMN je silne determinované (poly)genetickými faktormi, a len asi tretina (30 – 40 %) pacientov s oboma typmi diabetu vyvinie nakoniec túto nefropatiu [1].

Spomedzi hemodynamických faktorov sa treba zmieniť o hyperfiltrácii vo včasnom období vzniku diabetu (dá sa korigovať dobrou glykemickou kontrolou). V pozadí, zdá sa, je arteriolárna aferentná vazodilatácia vyvolaná hyper-

glykémiou, ktorá aktivuje v obličke vazoaktívne mediátory (IGF-1, TGF-beta, VEGF, NO, prostaglandíny a glukagón) [2]. Takto v glomerule stúpne krvný tlak a s ním aj tzv. shear stress (strihové napätie) vo vaskulárnom tkanive glomerulu. To vyvoláva následne upreguláciu glukózového transportéru hlavne v mezangiálnych bunkách (tieto bunky prijmu preto viac glukózy a tá ich zvnútra poškodzuje), ale aj uvoľňovanie (autokrinne a parakrinne) cytokínov a rastových faktorov v glomerule. Hyperglykémia však má aj „toxický“ vplyv na obličkové tkanivo. Vznikajú však aj tubulárne obličkové abnormality, hlavne tubulárna proximálna reabsorpcia

**Tab. 1. Patogenéza diabetickej nefropatie.**

- genetické faktory
- hemodynamické zmeny
- renálna hypertrofia
- expanzia mezangia (tvorba nodulov)
- zápalové faktory
- proteinurické faktory
- tubulo-intersticiálna fibróza (tubulárna atrofia)
- pôsobenie hyperglykémie
- pôsobenie renín-angiotenzín-aldosterónového systému
- pôsobenie kyseliny močovej a fruktózy

sodíka, prispievajúce tiež k poškodeniu funkcie obličky. Tieto vplyvy doprevádza aj pôsobenie angiotenzínu II, ktorý podporuje hypertrofiu buniek proximálneho tubulu s podporou sodíkovej reabsorpcie [3].

Už vo včasnom období diabetu je prítomná „**renálna hypertrofia**“ (a) v glomeruloch (vzostup počtu mezangiálnych buniek a počtu kapilár, tiež ich hypertrofia) a (b) v tubuloch (proliferácia a hypertrofia buniek), podporovaná či vyvolávaná hyperglykémiou. Tá totiž stimuluje produkciu rastových faktorov, ako sú IGF-1, EGF, PDGF, VEGF, TGF-beta, ang II [3].

Významnými tkanivovými (obličkovými) prejavmi DMN sú **mezangiálna expanzia** (vzostup počtu buniek v mezangiu a ich hypertrofia, tiež depozícia extracelulárnej matrix), nodulárna a tiež difúzna glomeruloskleróza (spolu sa to v literatúre nazýva Kimmelstiel-Wilsonovou nefropatiou). Vyvoláva to hyperglykémia a tiež tzv. produkty AGEs (advanced glycated end-products) [2].

Vo vývoji DMN hrajú dôležitú úlohu i **zápalové procesy** a imunitné bunky. V obličke nachádzame (a) infiltráciu glomerulov a interstícia monocyty (makrofágmi) a aktivovanými T-lymfocyty, (b) ďalej tu býva vzostup CRP a leukocytov (neutrofilov) v sére, (c) a v tkanive obličky sú prítomné vo zvýšenej koncentrácii chemokíny a cytokíny [2].

Zložitá je patogenetická vysvetlenie vzniku diabetickej **proteinúrie**. Môže ísť

o (a) zmenu štruktúry (či funkcie?) bazálnej membrány glomerulu (akumuláciu kolagénu typ IV, zhrubnutím membrány, redukciiu prítomnosti heparín-sulfátu s negatívnym nábojom), (b) zmenu štruktúry a funkcie podocytov – to je asi najdôležitejšia abnormalita (?) (býva abnormálna šírka tzv. foot výbežkov podocytov, a tým je asi zmenená aj ich ochranná funkcia, býva tu podpora apoptózy podocytov vplyvom ang II a cytokínu TGF-beta, ale naopak dobrá produkcia aktivovaného proteínu C apoptóze podocytov protipôsobí – a produkciu aktivovaného proteínu C podporuje dobrá endotelová funkcia a nakoniec tu býva aj redukcia migrácie podocytov na poškodené miesta vplyvom pôsobenia AGEs), (c) pokles koncentrácie nefrínu v tkanive, ktorý potláča permeabilitu v glomerule pre bielkoviny vyvolávanú vplyvom hlavne ang II, a (d) môže ísť aj o nedostatok adiponektínu, ktorý redukuje permeabilitu albumínu v obličke [4,5]. Neskôr (teda pri pokročilej forme DMN) sa rozruší štruktúra glomerulu, a tak vznikne nakoniec neselektívna proteinúria.

**Tubulo-intersticiálna fibróza** (neskôr prejde do tubulárnej atrofie) vzniká pomerne rýchlo v priebehu vývoja DMN a koreluje s prognózou [6]. Vyniká (a) prostredníctvom uvoľňovaných rastových faktorov (TGF-beta, iné cytokíny) v glomerule, (b) prostredníctvom proteinúrie, (c) prostredníctvom pôsobenia ang II a (d) prostredníctvom pôsobenia hyperglykémie a AGEs. Tubulárne bunky takto zmenia svoj (funkčný, t.j. renálny) fenotyp a stanú sa fibroblastami (s produkciou fibrózy). Neskôr sa ešte prostredníctvom pôsobenia ang II v tubulárnych bunkách aktivujú ich pro-apoptické gény, a tak vznikne následne „ich atrofia“. Nedávne klinické skúsenosti preukázali tuná významný vplyv často prítomnej sprievodnej anémie [6]. Táto anémia (1) zvyšuje (aj mierna anémia tak pôsobí) riziko progresie DMN a liečba anémie (erythropoetínom) vie spomaliť túto progresiu, (2) anémia spôsobuje „renálnu“ hypoxiu, a hypoxia na druhej strane agravuje vývoj intersticiálnej

fibrózy (indukciou produkcie či aktivácie rastových faktorov/cytokínov TGF-beta a VEGF), (3) anémia prostredníctvom hypoxie podporuje „premenu“ spomínaných fenotypov (renálnych) tubulárnych buniek na fenotyp fibroblastický.

Významná je pri vývoji DMN **hyperglykémia**. Vzostup intracelulárnej koncentrácie glukózy vedie k jej zvýšenej oxidácii, a intracelulárne sa tvorí aj superoxid. Ten aktivuje 4 metabolické dráhy pre vývoj DM nefropatie:

1. dráhu aktivácie proteinkinázy C,
2. dráhu tvorby AGEs,
3. aktiváciu dráhy polyolovej a
4. aktiváciu dráhy hexosamínovej.

Čiastočne som sa týmto informáciám venoval v inej svojej práci [6] a tiež odkazujem čitateľa aj na inú literatúru [7–10]. Upraviť hyperglykémiiu je preto u diabetikov kľúčová záležitosť pre prevenciu vzniku i prevenciu progresie DMN, no a aj pre zlepšenie prognózy pacientov.

U diabetickej nefropatie je prítomná aj **hyperaktivácia renín-angiotenzín-aldosterónového systému** (RAAS) [11, 12]. Zdá sa, že hyperglykémia a AGEs sú v pozadí vyvolávania tejto hyperaktivácie. Aj albuminúria a proteinúria ďalej aktivujú RAAS. Táto problematika je však už čitateľom známa, a preto ju ďalej nerozvádžam.

Experimentálne i klinické štúdie preukázali, že aj **kyselina močová** hrá v tejto oblasti istú úlohu. Prispieva k vzniku hypertenzie, ale i k obličkovému poškodeniu. Kyselina močová stimuluje produkciu mitogénom aktivovaných kináz (p 38, ERK) a tiež produkciu nukleárných transkripčných faktorov (NF kappa B, iné). Tieto následne stimulujú produkciu ang II v renálnych bunkách, produkciu PDGF a COX-2, a to všetko „podporuje“ vývoj aj progresiu vývoja DMN [13,14].

Aj nadmerný príjem fruktózy (> 50 g/d) hrá úlohu pri vzniku DMN. Prispieva k vzniku metabolického syndrómu a k vzniku DM 2. Primárnym zdrojom fruktózy je konzumácia cukrov. Fruktóza vie zvyšovať aj hladinu kyseliny močovej v cirkulácii [13]. Fruktóza

i kyselina močová podporujú aj vznik IR. Nuž i tu je potom podpora vzniku/progresie DM nefropatie.

## KLINICKÉ A PROGNOSTICKÉ DÔSLEDKY DIABETICKEJ NEFROPATIE

Prítomnosť DM nefropatie významne zvyšuje mortalitu diabetikov oboch typov. V porovnaní s nediabetikmi je mortalita diabetikov 1. typu bez proteínúrie zvýšená 2- – 3-násobne, ale ak má tento diabetik aj proteínúriu, je jeho mortalita exponenciálne vyššia, v úrovni 20- – 200-násobku [15]. Koncentrácia albumínu v moči, teda vlastne vylučovanie albumínu močom, je dobrým prediktorom výskytu kardiovaskulárnych príhod v priebehu 5 rokov od zistenia albuminúrie, ale platí to i v ďalšom časovom období [16]. Albuminúria je totiž i markerom generalizovanej endotelovej dysfunkcie, a táto je vlastne akcelerátorom aterosklerózy. Vtedy u pacienta nájdeme obvykle spoločný výskyt ďalších kardiovaskulárnych rizikových faktorov, ako sú hypertenzia, dyslipidémia, vzostup agregability trombocytov, vzostup zápalových ukazovateľov ako CRP v sére, a aj ďalšie faktory. A toto súvisí potom s ďalším nárastom výskytu KV ochorení alebo ich následkov.

## PREVENCIA A LIEČBA DIABETICKEJ NEFROPATIE

Prevenia vzniku DMN a jej včasná detekcia zlepšujú prognózu chorého. Obecné princípy prevencie DMN sú nasledovné – (a) úprava glykémie (diétou, telesnou aktivitou a farmakologickou liečbou), (b) úprava krvného tlaku (hlavne farmakologickou liečbou), (c) úprava hladiny sérových lipidov (diétou, telesnou aktivitou, redukciiu hmotnosti a farmakologickou liečbou), (d) odstránenie fajčenia. Iste nie je ľahké toto dosiahnuť. Ale ak sa tak stane, zlepši sa morbidita, mortalita i kvalita života týchto chorých.

V liečbe sa uplatňuje významne blokáda RAAS (ACE inhibítory, sartany) a mnoho štúdií preukázalo tuná klinický benefit (napr. štúdiá BENEDICT a ďalšie) [17,18]. V oblasti liečby dyslipidémie, tzv. aterosklerózy, t.j. tej s prítomnosťou vysokých sérových hladín nízkodenzných LDL-cholesterolových častíc, hoci hladina LDL-C nemusí byť v sére významne zvýšená, a súčasne s prítomnosťou nízkych sérových hladín HDL-C a vysokých sérových hladín triacylglycerolov, sa uplatňujú statíny spolu s fibrátmi. V klinickej štúdii DAIS (the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study) boli zaradené osoby s DM 2. V podskupine liečby fenofibrátom sa preukázal významný pokles progresie diabetickej nefropatie (z normoalbuminúrie do mikroalbuminúrie v priebehu 3 rokov sledovania a liečby), oproti „placebovému“ ramenu liečby [19]. Liečiť treba i diabetes (2. typu), podávať antiagreganciá a event. zabezpečiť i liečbu sprievodných (hlavne kardiovaskulárnych) ochorení. Len takýmto komplexným nasadením vieme ovplyvniť prognózu diabetikov a prediabetikov.

## Literatúra

1. Seaquist ER, Goetz FC, Rich S et al. Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320(18): 1161–1165.
2. Ruster C, Wolf G. The role of chemokines and chemokine receptors in diabetic nephropathy. *Front Biosci* 2008; 13: 944–955.
3. Satriano J, Vallon V. Primary kidney growth and its consequences at the onset of diabetes mellitus. *Amino Acids* 2006; 31(1): 1–9.
4. Wolf G, Ziyadeh FN. Cellular and molecular mechanisms of proteinuria in diabetic nephropathy. *Nephron Physiol* 2007; 106(2): p26–p31.
5. Isermann B, Vinnikov IA, Madhusudhan T et al. Activated protein C protects against diabetic nephropathy by inhibiting endothelial and podocyte apoptosis. *Nat Med* 2007; 13(11): 1349–1358.
6. Simonson MS. Phenotypic transitions and fibrosis in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2007; 71(9): 846–854.

7. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414(6865): 813–820.
8. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54(6): 1615–1625.
9. Bohlender JM, Franke S, Stein G et al. Advanced glycation end products and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289(4): F645–F659.
10. Ruster C, Bondeva T, Franke S et al. Angiotensin II upregulates RAGE expression on podocytes: role of AT2 receptors. *Am J Nephrol* 2009; 29(6): 538–550.
11. Ribeiro-Oliveira A Jr, Nogueira AI, Pereira RM et al. The renin-angiotensin system and diabetes: an update. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4(4): 787–803.
12. Wolf G. Renal injury due to renin-angiotensin-aldosterone system activation of the transforming growth factor-beta pathway. *Kidney Int* 2006; 70(11): 1914–1999.
13. Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY et al. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev* 2009; 30(1): 96–116.
14. Hovind P, Rossing P, Tarnow L et al. Serum uric acid as a predictor for development of diabetic nephropathy in type 1 diabetes – an inception cohort study. *Diabetes* 2009; 58(7): 1668–1671.
15. Gall MA, Borch-Johnsen K, Hougaard P et al. Albuminuria and poor glycemic control predict mortality in NIDDM. *Diabetes* 1995; 44(11): 1303–1309.
16. Brantsma AH, Bakker SJ, de Zeeuw D et al. PREVENDE Study Group. Extended prognostic value of urinary albumin excretion for cardiovascular events. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(9): 1785–1791.
17. Ruggenti P, Fassi A, Iliava AP et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351(19): 1941–1951.
18. Kvetny J, Gregersen G, Pedersen RS. Randomized placebo-controlled trial of perindopril in normotensive, normoalbuminuric patients with type 1 diabetes mellitus. *QJM* 2001; 94(2): 89–94.
19. Ansquer JC, Foucher C, Rattier S et al. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis* 2005; 45(3): 485–493.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

I. interná klinika LF UK a UN Bratislava  
jan.murin@gmail.com