

Πρόληψη και αντιμετώπιση της διαβητικής νεφροπάθειας

Γεώργιος Π. Κυριακίδης¹, Γεώργιος Δ. Λακασάς², Ιωάννης Π. Λίτσας³

¹Αν. Διευθυντής, ²Επιμελητής Α', ³Ειδ. Παθολόγος
ΓΝΘ «Ο ΑΓΙΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ», Β' Παθολογική Κλινική,
Εξωτερικό Ιατρείο Λιπιδαιμίας και Αθηροσκλήρωσης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μια από τις πιο σημαντικές επιπλοκές του Σακχαρώδη Διαβήτη είναι η διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝ). Υπολογίζεται ότι ΔΝ θα αναπτύξει το ένα τρίτο των ατόμων με Τύπου 1 Σακχαρώδη Διαβήτη και το 8% των ατόμων με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2. Οι διαβητικοί ασθενείς αποτελούν το 20-50% όλων των ασθενών που χρειάζονται αιματοκάθαρση. Η επιβίωση των διαβητικών ασθενών σε αυτό το τελικό στάδιο της νόσου όταν και θα χρειαστούν αιματοκάθαρση είναι κατά μέσο όρο 3 χρόνια. Οι διαβητικοί και ιδιαίτερα αυτοί με νεφροπάθεια έχουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο. Γίνεται λοιπόν αντιληπτή η σημασία της αποκάλυψης και της πρώιμης αντιμετώπισης των διαβητικών αυξημένου κινδύνου.

Μικρολευκωματινουρία

Η ανεύρεση μικρών ποσοτήτων λευκωματίνης στα ούρα αναφέρεται ως μικρολευκωματινουρία¹⁻³ (ΜΑ) και επιτρέπει την αποκάλυψη της πιο πρώιμης παρουσίας της νεφροπάθειας. Η ΜΑ συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη αλλά

και σε άλλους ασθενείς. Η ανίχνευσή της μπορεί να γίνει: α) Σε συλλογή ούρων 24ώρου για την εκτίμηση του ρυθμού αποβολής λευκωματίνης (albumin excretion rate, AER), β) Σε ένα τυχαίο δείγμα ούρων, συνήθως πρωινού, όπου μετρείται η λευκωματίνη σε σχέση με την κρεατινίνη (σχέση λευκωματίνης: κρεατινίνης, albumin: creatinine ratio, ACR), γ) Σε ολονύχτια συγκέντρωση ούρων ή σε τετράωρη συλλογή ούρων. Πολλά άτομα με Τύπου 2 Σακχαρώδη Διαβήτη μπορεί να έχουν ΜΑ με τη διάγνωση του Διαβήτη. Έτσι, πρέπει να ελέγχονται οι διαβητικοί τύπου 2 και ετήσια μετέπειτα, αν η δοκιμασία είναι φυσιολογική. Πριν μπει η διάγνωση της ΜΑ, θα πρέπει να έχουμε δύο ή τρία διαδοχικά στιγμιότυπα λευκωματινουρίας που να εμπίπτουν στα όρια του πίνακα 1. Από τη στιγμή της διάγνωσης ετήσιες μετρήσεις θεωρούνται επαρκείς.

Παροδικές αυξήσεις τιμών λευκωματινουρίας μπορεί να υπάρξουν σε αρρύθμιστες υψηλές τιμές σακχάρου, ουρολοιμώξεις, σε καρδιακή ανεπάρκεια, όπως επίσης και στην άσκηση. Παρατεταμένες αυξήσεις μπορεί να συμβούν σε μη διαβητική νεφροπάθεια, σε υψηλή αρτηριακή πίεση και σε καρδιακή νόσο.²

Πίνακας 1. Κατηγορίες λευκωματινουρίας σε διαβητικούς

Τύπος Λευκωματινουρίας	AER		ACR	
	μg/min	mg/ημερ.	mg/mmol γυναίκες	mg/mmol άνδρες
Normo	<20	<30	<3,5	<2,5
Micro	20-200	30-300	3,5-35	2,5-25
Macro	>200	>300	>35	>25

Παράγοντες κινδύνου διαβητικής νεφροπάθειας

Στους παράγοντες κινδύνου της ΔΝ περιλαμβάνονται τροποποιήσιμοι και μη τροποποιήσιμοι παράγοντες (Πίν. 2). Οι παρεμβάσεις μπορούν να γίνουν σε διαβητικούς χωρίς λευκωματινουρία (πρωτογενής πρόληψη), σε διαβητικούς με MA (δευτερογενής πρόληψη) και σε ασθενείς με έκδηλη ΔΝ (τριτογενής παρέμβαση).

Πίνακας 2. Παράγοντες κινδύνου διαβητικής νεφροπάθειας

Τροποποιήσιμοι	Μη τροποποιήσιμοι
1. Κακή ρύθμιση σακχάρου	1. Εθνική προδιάθεση
2. Υψηλή αρτηριακή πίεση	2. Γενετική προδιάθεση
3. Κάπνισμα	3. Μεγάλη πρόσληψη πρωτεϊνών
4. Δυσλιπιδαιμία	4. Διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη

Ρύθμιση σακχάρου

Η μελέτη DCCT⁴ έδειξε ότι η εντατική θεραπεία του διαβήτη τύπου 1 μπορεί να ελαττώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης MA κατά 34% και της όψιμης κλινικής λευκωματινουρίας κατά 56%. Επίσης, η μελέτη Kumamoto⁵ έδειξε μια σημαντική ελάττωση και των εμφανίσεων νέων περιπτώσεων και της εξέλιξης της ΔΝ σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 στην Ιαπωνία, που αντιμετωπίστηκαν με εντατική ρύθμιση σακχάρου. Αλλά και η UKPDS⁶ έδειξε ότι μετά από 9 χρόνια εντατικής θεραπείας, υπήρξε μια ελάττωση κινδύνου MA κατά 24% και λευκωματινουρίας κατά 33%.

Υψηλή αρτηριακή πίεση

Η υψηλή αρτηριακή πίεση, ανεξάρτητα από την αιτία της, επιταχύνει αξιοσημείωτα την εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας⁷. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, φάρμακα όπως οι αναστολείς MEA ελαττώνουν την εξέλιξη της ΔΝ περισσότερο από ότι άλλα φάρμακα με ισόποση μείωση της αρτηριακής πίεσης⁸. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι οι αναστολείς MEA ελαττώνουν την εξέλιξη

της MA σε τύπου 2 διαβητικούς που έχουν υψηλή αρτηριακή πίεση αλλά και σε τύπου 1 διαβητικούς που δεν έχουν υψηλή αρτηριακή πίεση. Τα νέα φάρμακα, οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ARBs) ελαττώνουν επίσης την εξέλιξη της ΔΝ σε άτομα με Τύπου 2 διαβήτη^{9,10}.

Κάπνισμα

Το κάπνισμα ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης ΔΝ προκαλεί αύξηση κινδύνου για MA, μείωση του χρονικού διαστήματος μεταξύ της εκδήλωσης του διαβήτη και της εκδήλωσης της λευκωματινουρίας, επιτάχυνση του ρυθμού εξέλιξης από MA σε έκδηλη νεφροπάθεια και επιτάχυνση του ρυθμού εξέλιξης της διαβητικής νεφροπάθειας σε νεφροπάθεια τελικού σταδίου¹¹.

Δυσλιπιδαιμία

Πολλές μελέτες παρουσιάζουν την αυξημένη χοληστερόλη σαν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης ΔΝ. Επίσης ότι οι στατίνες έχουν μια σημαντική επίδραση επί των νεφρών των διαβητικών ασθενών, χωρίς βέβαια να ξεκαθαρίζεται αν δρουν μέσω της μείωσης της χοληστερόλης ή με διαφορετικό τρόπο. Σημαντική είναι η μελέτη¹² που παρουσιάστηκε από συμπολίτες μας στο 18^ο συνέδριο της Διεθνούς Διαβητικής Ομοσπονδίας στο Παρίσι.

Μεγάλη πρόσληψη πρωτεϊνών

Παρότι η μεγάλη πρόσληψη πρωτεϊνών έχει τοποθετηθεί στους μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου, στοιχεία που προκύπτουν από μετα-ανάλυση μελετών¹³ δείχνουν ότι ο περιορισμός της πρόσληψης πρωτεϊνών σε 0,6g/kg/ημερ. ή και λιγότερο μπορεί να αποδειχθεί ευεργετικός στη μείωση της εξέλιξης της ΔΝ σε ασθενείς που η νεφροπάθειά τους εξελίσσεται παρά τις ικανοποιητικές τιμές σακχάρου, τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και τη χρήση των aMEA και ARBs.

Συνδυασμένη αντιμετώπιση

Μελέτες με πολυπαραγοντική παρέμβαση σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και MA αποκάλυψαν σημαντικές μειώσεις στη λευκωματινουρία^{14,15}. Οι παρεμβάσεις έγιναν στον τρόπο ζωής (δίαιτα, άσκηση, κάπνισμα) και στη φαρμακευτι-

κή αγωγή (υπογλυκαιμική, αντιυπερτασική και υπολιπιδαιμική αγωγή) μαζί με βιταμίνες και ασπιρίνη. Συχνή ελάττωση της ΜΑ σε ασθενείς με τύπου 1 διαβήτη υποδηλώνει ότι η αυξημένη αποβολή λευκωματίνης στα ούρα δεν προεξοφλεί αναγκαστικά την εξέλιξη σε νεφροπάθεια. Η ταυτοποίηση πολλαπλών παραγόντων για την ελάττωση της ΜΑ έχει εμπλακεί σε τρέχουσες θεωρίες για τους μηχανισμούς της πρώιμης διαβητικής νεφροπάθειας¹⁶. Μια μελέτη που παρουσιάστηκε στο 18^ο Συνέδριο της IDF αναφέρεται σε πολλαπλή βελτιστοποιημένη θεραπεία ασθενών με διαβήτη Τύπου 1 και στην προκύπτουσα αύξηση της επιβίωσης¹⁷.

Συμπεράσματα

Οι διαβητικοί ασθενείς Τύπου 2 αναμένεται να φτάσουν στον αριθμό των 333 εκατομμυρίων το 2025. Από αυτούς 27 εκατομμύρια περίπου θα αναπτύξουν ΔΝ. Αυτή πρέπει να αποτελεί μια παγκόσμια προτεραιότητα. Πολυπαραγοντικές παρεμβάσεις (τρόπος ζωής, φάρμακα) θα μειώσουν τα ποσοστά της διαβητικής νεφροπάθειας αλλά και της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, της διαβητικής νευροπάθειας και της καρδιακής νόσου και θα βελτιώσουν την ποιότητα ζωής των ασθενών με Σακχαρώδη Διαβήτη.

Βιβλιογραφία

1. Chaturvedi N., Bondinelli S., Mangili R., Penno G., Rottiers RE, Fuller JH, on behalf of the EURODIAB Prospective Complications Study Group. Microalbuminuria in Type1 Diabetes: Rates, risk factors and glycemic threshold. *Kidney Internat.* 2001;60:219-227
2. Borch-Johnsen K., Feldt-Rasmussen B., Strandgaard S., Shroll M., Jensens SR. Urinary albumine excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1992-1997.
3. Parving HH, Hovind P., Rossing K. et al. Evolving strategies for renoprotection: diabetic nephropathy. *Nephrol Hypertens* 2001;10:515-522.
4. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group:the effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in

- insulin dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993; 329:977-986
5. Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E. et al: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: A randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103-117.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with Type 2 diabetes (UKPDS 33) *Lancet* 1998;352:837-53.
7. Bakris GL, Williams M., Dworkin L. et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: A consensus approach *Am J Kidney Dis* 2000;36:646-641.
8. Mathiesen ER, Hommel E.,Hansen HP, Smidt UM, Parving HH. Randomized controlled trial of longterm efficacy of captopril on preservation of kidney function in normotensive patients with insulin dependent diabetes and microalbuminuria *BMJ* 1999;319:24-25.
9. Vijam S., Hayward RA. Treatment of hypertension in Type 2 diabetes mellitus blood pressure goals, choice of agents and setting priorities in diabetes care. *Ann Intern Med* 2003; 138:593-602.
10. Parving HH, Lehnert, Brønsnert-Mortensen J., Gomis R., Untersen S., Arner P. The effect of Irbesartan in patients with Type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-878.
11. Orth SR, Ritz E., Schrier RW. The renal risks of smoking. *Kidney Int* 1997;51:1669-1677.
12. Papageorgiou A.A., Athyros VG, Mikhailidis VP, Simeonidis AN, Didangelos TP, Pehlivanidis A.N., Bouloukos V.I., Elisaf M. Statins versus untreated dyslipidemia on serum creatinine in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus with normal renal function. 18th IDF Congress Paris 2003. *Diabetologia* 2003; 46 (Suppl 2)A 33.
13. Pedrini MT, Levey AS, Lau J., Chalmers TC, Wang PH: The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and non-diabetic renal diseases: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996;124:627-632.
14. Gaede P., Vedel P., Parving HH, Pedersen O. Intensified, multifactorial intervention in patients with Type 2 diabetes mellitusand microalbuminouria: The Steno type 2 randomized study. *Lancet* 1999; 353: 617-622.
15. Gaede P., Vedel P., Larsen N., Jensen GVH, ., Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with Type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-393.
16. Perkins BA, Ficociello LH, Kristen HS, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of Microalbuminuria in Type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348;23:2285-2293.
17. EEE Bustillo Solano. Survival in the Type 1 diabetic patient. A prospective study results. 1990-2000. 18th IDF Congress Paris 2003. *Diabetologia* 2003; 46(Suppl 2)A31.