

# Dijabetička bolest bubrega: dijagnostika i liječenje

---

**Nikpalj, Lorena**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:486927>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-08**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Lorena Nikpalj

DIJABETIČKA BOLEST BUBREGA: DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Lorena Nikpalj

DIJABETIČKA BOLEST BUBREGA: DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Sanja Klobučar, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_, pred  
povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Ivan Bubić, dr. med. (predsjednik Povjerenstva)

2. doc. dr. sc. Vanja Licul, dr. med.

3. izv. prof. dr. sc. Dijana Detel, dr. med.

Rad sadrži 47 stranica, 4 slike, 3 tablice, 45 literaturna navoda.

## ZAHVALA

*Zahvaljujem se svojoj mentorici, izv.prof.dr.sc. Sanji Klobučar, na strpljenju, suradnji, uloženom vremenu i trudu te pruženoj pomoći prilikom izrade diplomskog rada.*

*Hvala svim mojim prijateljima i kolegama koji su mi uljepšali studentske dane i pružili nezaboravne trenutke i uspomene koje ću pamtititi čitav život.*

*Posebno hvala mom dečku Bernardu, koji mi je bio neizmjerena podrška od prvog dana studiranja, proživljavajući svaki moj ispit i dijeleći sa mnom sve stresne i lijepe trenutke. Bez tebe ovaj put ne bi bio isti. Hvala i njegovoj divnoj obitelji na svemu.*

*Naposljetku, želim se zahvaliti cijeloj svojoj obitelji, posebice mami, tati i braći, što su mi omogućili bezbrižno studiranje te me podržavali u svim mojim željama i odlukama. Beskrajno vam hvala na ljubavi, podršci i motivaciji, jer bez vas ovo ne bi bilo moguće.*

## SADRŽAJ

1.	UVOD .....	1
2.	SVRHA RADA .....	4
3.	EPIDEMIOLOGIJA DIJABETESA .....	5
4.	KLASIFIKACIJA I ETIOPATOGENEZA DIJABETESA .....	6
5.	KRONIČNE KOMPLIKACIJE DIJABETESA.....	9
5.1.	Makrovaskularne komplikacije .....	10
5.2.	Mikrovaskularne komplikacije.....	10
5.2.1.	Dijabetička retinopatija .....	11
5.2.2.	Dijabetička neuropatija.....	12
5.2.3.	Dijabetička bolest bubrega .....	13
6.	DIJABETIČKA BOLEST BUBREGA (DBB).....	15
6.1.	Definicija .....	15
6.2.	Epidemiologija .....	15
6.3.	Čimbenici rizika .....	16
6.4.	Etiopatogeneza .....	19
6.5.	Patologija.....	21
6.6.	Kliničke manifestacije i stadiji DBB .....	22
7.	DIJAGNOSTIKA DIJABETIČKE BOLESTI BUBREGA .....	23
7.1.	Mjerenje albuminurije .....	24
7.2.	Mjerenje glomerularne filtracije.....	25
7.3.	Biopsija bubrega.....	25
7.4.	Biomarkeri u ranoj dijagnostici DBB-a.....	26
8.	LIJEČENJE DIJABETIČKE BOLESTI BUBREGA .....	26
8.1.	Kontrola glikemije.....	27
8.1.1.	Razmatranja o primjeni pojedinih lijekova u kontroli glikemije.....	28
8.2.	Kontrola krvnog tlaka.....	31
8.2.1.	Razmatranja o primjeni pojedinih lijekova u kontroli krvnog tlaka.....	32
8.3.	Kontrola razine lipida u krvi.....	33
8.4.	Prehrana i promjena životnog stila .....	33
8.5.	Bubrežna nadomjesna terapija.....	34
8.6.	Novo strategije liječenja .....	35
9.	RASPRAVA.....	36
10.	ZAKLJUČAK .....	38
11.	SAŽETAK.....	39
12.	SUMMARY .....	40
13.	LITERATURA.....	41
14.	ŽIVOTOPIS .....	47

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

DM – dijabetes melitus

DM 1 – dijabetes melitus tipa 1

DM 2 – dijabetes melitus tipa 2

FPG – Glukoza u plazmi natašte (engl. *fasting plasma glucose*)

OGTT – oralni test opterećenja glukozom (engl. *oral glucose tolerance test*)

HbA1c – Hemoglobin A1c

IFG – poremećena glukoza natašte (engl. *impaired fasting glucose*)

IGT – poremećaj tolerancije glukoze (engl. *impaired glucose tolerance*)

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *WHO - The World Health Organization*)

KBB – kronična bolest bubrega

CroDiab registar – Nacionalni registar osoba oboljelih od šećerne bolesti

CEZIH – Centralni zdravstveni informacijski sustav

MODY – engl. *Maturity onset of diabetes of the young*

GDM – gestacijski dijabetes melitus

PKC – protein kinaza C

DR – dijabetička retinopatija

NPDR – neproliferativna dijabetička retinopatija

PDR – proliferativna dijabetička retinopatija

DN – dijabetička neuropatija

DBB – dijabetička bolest bubrega (engl. DKK- *Diabetic kidney disease*)

ESRD – terminalni stadij kronične bolesti bubrega (engl. *End Stage Renal Disease*)

ACR – omjer albumina i kreatinina (engl. *albumin-creatinine ratio*)

eGFR – procijenjena glomerularna filtracija (engl. *estimated glomerular filtration rate*)

ACE – angiotenzin-konvertirajući enzim

AGT – angiotenzinogen

AGTR1 – angiotenzin II receptor tip 1

VEGF– vaskularni endotelni faktor rasta (engl. *Vascular Endothelial Growth Factor*)

RAAS – renin-angiotenzin-aldosteron sustav

PDGF – čimbenik rasta trombocitnog podrijetla (engl. *platelet-derived growth factor*)

TGF – transformirajući faktor rasta (engl. *transforming growth factor*)

NF-kB – nuklearni faktor kappa B (engl. *nuclear factor kappa B*)

ROS – slobodni radikali kisika (engl. *reactive oxygen species*)

SGLT-2 inhibitori – inhibitori natrij-glukoznog kotransportera 2 (engl. *sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors*)

GLP-1 agonisti – agonisti glukagonu sličnog peptida 1 (engl. *glucagon-like peptide-1 receptor agonists*)

DPP-4 inhibitori – inhibitori dipeptidil-peptidaze 4 (engl. *dipeptidyl peptidase IV inhibitors*)

ACEI – inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima

ARB – blokatori angiotenzinskih receptora



## 1. UVOD

Diabetes mellitus (DM) je kompleksni, kronični poremećaj metabolizma okarakteriziran kroničnom hiperglikemijom, odnosno povišenim vrijednostima glukoze u krvi. Hiperglikemija, u kombinaciji s drugim čimbenicima, posljedično može izazvati oštećenja ciljnih vitalnih organa koja se očituju kao kronične komplikacije same bolesti. Osim poremećaja metabolizma ugljikohidrata, DM karakterizira i poremećaj metabolizma proteina i masti. Mehanizam nastanka te ujedno daljnji tijek bolesti uvjetovan je relativnim ili apsolutnim manjkom inzulina, inzulinskom rezistencijom, povećanim stvaranjem glukoze, prekomjernim djelovanjem hormona antagonističkog učinka od učinka inzulina, što zajednički upućuje na višestruke patofiziološke mehanizme nastanka bolesti. (1)

Klinička prezentacija DM, ovisno o tipu DM, je vrlo različita u vidu simptoma i znakova. Danas se prihvaća klasifikacija Američke dijabetološke udruge, čija je osnovna podjela dijabetesa u 4 glavne skupine: DM 1, DM 2, ostali specifični tipovi i gestacijski dijabetes. Novootkriveni bolesnici s tipom 1 se najčešće prezentiraju klasičnim trijasom simptoma koji uključuju poliuriju, polidipsiju i polifagiju. Ostali simptomi uvjetovani hiperglikemijom, poput neobjašnjivog gubitka težine, stalnog umora, zamagljenja vida, trnjenja i žarenja u stopalima, najčešće prođu nezamijećeno sve dok se ne dokažu povišene vrijednosti glukoze u krvi. Većina pacijenata s tipom 2 bolesti se prezentira asimptomatski uz slučajno otkrivene povišene vrijednosti glukoze u rutinskim laboratorijskim nalazima, što onda zahtijeva daljnje pretrage i evaluaciju. Zabrinjavajuća je činjenica da se i nemali broj bolesnika otkrije kada se kasne komplikacije dijabetesa već razviju. (1, 2)

Najznačajnije dijagnostičke metode za postavljanje dijagnoze dijabetesa su određivanje glukoze u plazmi natašte (FPG), oralni test opterećenja glukozom (OGTT) unosom 75 grama glukoze te nalaz glikiranog hemoglobina A1c (HbA1c). Dijagnostički kriteriji za postavljanje dijagnoze dijabetesa uključuju vrijednosti  $FPG \geq 7$  mmol/L te vrijednosti glukoze u testu

oralnog opterećenja glukozom  $\geq 11,1$  mmol/L. Također, kriteriji za postavljanje dijagnoze DM kod osoba s prisutnim simptomima bolesti su slučajno izmjerene razine glukoze u krvi iznad 11,1 mmol/L ili nalaz vrijednosti HbA1c iznad 6,5 %. Važno je napomenuti da postoji i skupina pojedinaca čije vrijednosti glukoze ne zadovoljavaju kriterije za postavljanje dijagnoze dijabetesa, ali su ipak te vrijednosti više u odnosu na vrijednosti koje se smatraju normalnima. Izmjerene vrijednosti FPG koje se kreću od 5,6 do 6,9 mmol/L odnose se na osobe s poremećajem glukoze natašte (IFG), dok se razine glukoze nakon OGTT-a od 7,8 do 11,0 mmol/L odnose na osobe s poremećajem tolerancije glukoze (IGT). Takvo stanje predstavlja predijabetičko stanje, koje može dovesti do razvoja DM tipa 2 te ujedno brojnih komplikacija bolesti. No, važno je naglasiti reverzibilnost ovih poremećaja, jer se promjenom životnih navika može usporiti, pa čak i spriječiti daljnji razvoj bolesti. (1, 3)

Prevalencija DM u posljednjih nekoliko desetljeća je u stalnom porastu. U većini razvijenih zemalja, DM je na 4. mjestu vodećih uzroka smrti, a glavni uzrok takve nepovoljne statistike su kronične komplikacije koje se razvijaju kao posljedica dugotrajne hiperglikemije uz niz dodatnih čimbenika poput hiperlipidemije, hipertenzije, debljine, pušenja, genetičke predispozicije, koagulopatije. Kronične komplikacije mogu se podijeliti na makrovaskularne (kardio i cerebrovaskularna bolest, periferna vaskularna bolest) i mikrovaskularne komplikacije (dijabetička bolest bubrega, dijabetička neuropatija i retinopatija). One dovode do povećanja morbiditeta, mortaliteta te sveukupnog smanjenja kvalitete života kod oboljelih osoba, što ide u prilog činjenici da DM predstavlja jednu od najizazovnijih javnozdravstvenih problematika 21. stoljeća. (6) DM, točnije dijabetička bolest bubrega, time je postala i vodeći pojedinačni uzrok kronične bubrežne bolesti u većine razvijenih zemalja. Najznačajniji rizični faktori za nastanak dijabetičke bolesti bubrega uključuju sistemsku hiperglikemiju, dislipidemiju, sistemsku i glomerularnu hipertenziju, pušenje i genetsku predispoziciju. Osobe s razvijenom KBB uzrokovane dijabetesom, pod povećanim su rizikom kako za razvoj kardiovaskularnih

oboljenja, tako i za smrtnosti uzrokovane kardiovaskularnim bolestima. Stoga, sve navedeno upućuje na važnost ranog otkrivanja dijabetesa i njegovih komplikacija te usredotočenje na prevenciju i liječenje glavnih čimbenika rizika koji mogu usporiti napredovanje KBB-a te popratnih komplikacija. (7)

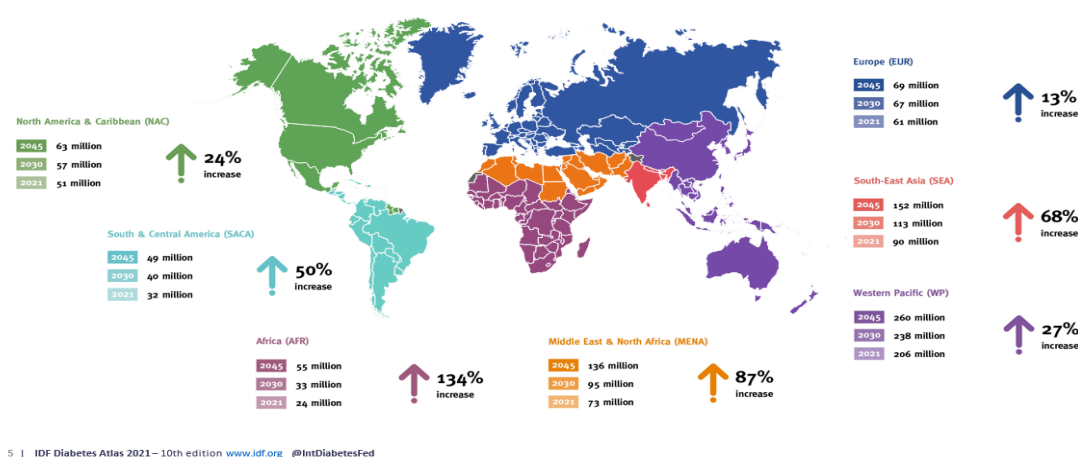
## 2. SVRHA RADA

Glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta osoba oboljelih od šećerne bolesti su kronične komplikacije same bolesti, a jedna od njih je i dijabetička bolest bubrega koja se javlja u približno 30% oboljelih. Sve veća prevalencija DM-a diljem svijeta je utjecala na nepovoljnu epidemiološku statistiku KBB-a u posljednjih nekoliko godina. Upravo je dijabetes odgovoran za više od 40% novih slučajeva razvoja terminalnog stadija KBB-a te pri tom nadmašujući ostale uzroke, postaje vodeći faktor bubrežnog zatajenja. Važno je naglasiti da osobe s razvijenom KBB koja je povezana s dijabetesom, imaju i nižu stopu preživljenja u odnosu na osobe s KBB koja nije uzrokovana dijabetesom, a prvenstveno razlog tomu su koegzistirajući morbiditeti poput kardiovaskularnih oboljenja.

Svrha ovog rada je prikazati najnovije spoznaje o patofiziološkim mehanizmima nastanka bolesti te suvremene metode dijagnostike i liječenja oboljelih, s obzirom da rizik od morbiditeta i mortaliteta raste s progresijom KBB-a. Također, bit će predstavljena i nova dostignuća u dijagnostici i liječenju, koja, iako su još u fazama ispitivanja, u budućnosti možda omoguće bolji pristup prevenciji i usporavanje tijeka bolesti.

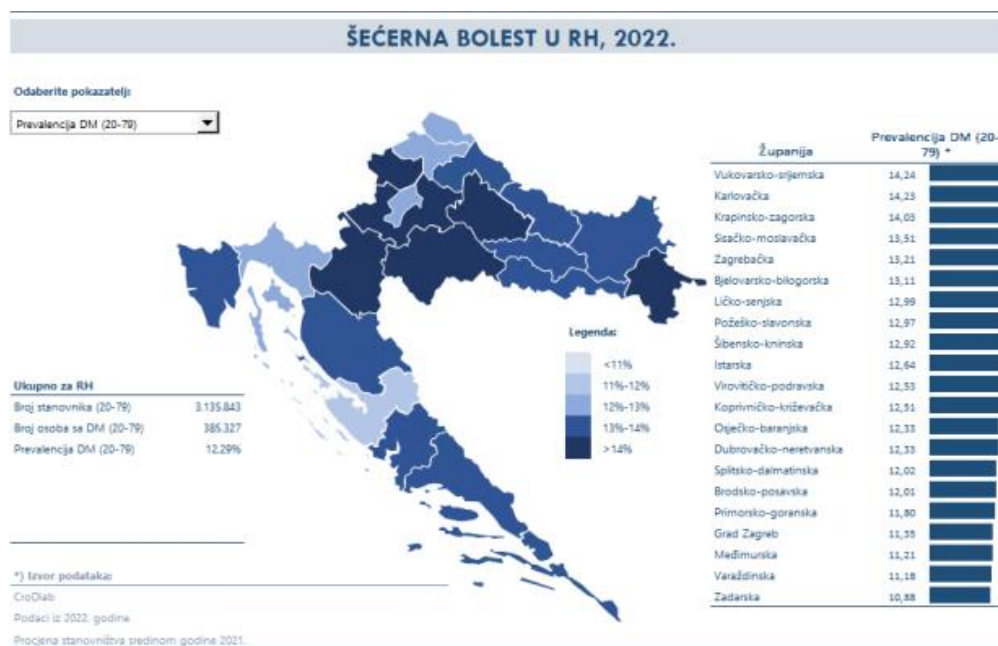
### 3. EPIDEMIOLOGIJA DIJABETESA

DM je u posljednjih nekoliko desetljeća postao jedan od najraširenijih problema današnjice te uz rastuću prevalenciju pretilosti među svjetskim stanovništvom, postaje sedmi, dok među razvijenim zemljama i četvrti vodeći uzrok smrtnosti. Približno 5% svih slučajeva dijabetesa se odnosi na DM tip 1, 90% DM tip 2, a ostalih 5% obuhvaća ostale podtipove DM-a. (6) Prema posljednjim podacima SZO-a, procjenjuje se da je broj oboljelih približno 422 milijuna te se uzrok smrtnosti 1,5 milijuna osoba izravno pripisuje dijabetesu. (7) Prema statističkim podacima CroDiab registra i statistici iz CEZIH sustava, u Republici Hrvatskoj u 2022. godini DM je bio registriran u 388.213 osoba, iako se smatra da broj oboljelih prelazi i 534.000. (8) Između 2000. i 2019. godine je zabilježen porast od 3% u stopama smrtnosti od dijabetesa, dok je u zemljama nižeg dohotka stopa smrtnosti porasla za 13%. (7) Eksponencijalni porast morbiditeta i mortaliteta od DM-a je uvjetovan urbanizacijom, socioekonomskim razvojem, povećanjem udjela starog stanovništva, prehranom, smanjenom tjelesnom aktivnošću. Statističke procjene navode da će broj oboljelih do 2045. god. zahvatiti približno 629 milijuna ljudi.



Slika 1: Prevalencija dijabetesa (20-79god.) na globalnoj razini 2021. god. te statističke procjene oboljenja 2030. god. i 2045. god. (9)

Uz i ovakvu nepovoljnu statistiku, dodatni problem predstavlja i velik broj nedijagnosticiranih osoba diljem svijeta, a smatra se da taj broj zasigurno prelazi 190 milijuna. Najveći udio takvog stanovništva zahvaća gospodarski slabije razvijene zemlje, a razlog tomu je lošiji pristup zdravstvenoj skrbi u takvim područjima te potom onda i lošiji ishodi liječenja. (10)



Slika 2: Prevalencija dijabetesa (20-79 god.) u RH po županijama, 2022. godine. (8)

Epidemiološka situacija kako u svijetu, tako i u Hrvatskoj, ukazuje na problematiku sve veće prevalencije dijabetesa među stanovništvom, kao i glavnih komplikacija povezanih s DM poput kardiovaskularnih i bubrežnih bolesti. Navedeno upućuje na potrebu veće pozornosti usmjerene na mogućnosti prevencije, uz prvotno rasterećenje čimbenika rizika koji ubrzavaju nastanak, pa i daljnje pogoršanje same bolesti.

#### 4. KLASIFIKACIJA I ETIOPATOGENEZA DIJABETESA

Klasifikacija DM-a se primarno temelji na patofiziološkom mehanizmu koji dovodi do hiperglikemije. Prva sustavna klasifikacija je objavljena od strane NDDG grupe te je kasnije potvrđena od strane SZO-a uz pojedine korekcije. Posljednju klasifikaciju objavljuje Američka

dijabetološka asocijacija u kojoj razlikujemo 4 osnovna tipa DM ovisno o navedenoj razlici u patofiziološkom mehanizmu, i razliku u terapijskom pristupu te njihovoj prognozi. (11)

TABLICA 1. Klasifikacija šećerne bolesti		
Tip bolesti		Obilježja
1.	Tip 1	uzrokovan razaranjem $\beta$ -stanica gušterače i posljedičnim apsolutnim nedostatkom inzulina
2.	Tip 2	uzrokovan inzulinskom rezistencijom i neodgovarajućim nadomjesnim inzulinskim lučenjem
3.	Drugi specifični tipovi	uzrokovani drugim razlozima npr.: genskim poremećajem $\beta$ -stanične funkcije, genskim poremećajem inzulinskog djelovanja, bolestima egzokrinog dijela gušterače, lijekovima, kemikalijama
4.	Gestacijski	ispoljen ili dijagnosticiran prvi puta tijekom trudnoće

*Tablica 1: Klasifikacija DM-a. (11)*

Tip 1 DM je pretežno imunološki posredovan i nastaje zbog razaranja beta-stanica Langerhansovih otočića, uvjetovano imunskim, genetičkim te okolišnim čimbenicima. Očituje se apsolutnim manjkom inzulina. Nasljeđivanje tipa 1 je poligeno te iako postoji genetska predispozicija, u velikom broju oboljelih je obiteljska anamneza na DM negativna. U podlozi ovog tipa DM stoji autoimuni proces u osoba s genetskom predispozicijom za DM te se smatra da virusi ili neki faktori okoliša mogu pokrenuti autoimuni proces. Neki od poznatih autoimunih biljega su autoantitijela na beta-stanice, autoantitijela na inzulin, autoantitijela na dekarboksilazu glutaminske kiseline, potom citokini, limfociti T te brojni drugi biljezi istraženi u patofiziološkom mehanizmu nastanka DM tipa 1. Beta-stanice se očituju iznimnom osjetljivošću na toksične učinke pojedinih citokina te posljedično dolazi do smanjenja njihovog broja te značajnog smanjenja lučenje inzulina, koji je jednako zahvaćen autoimunim procesom. Podnošenje glukoze je i dalje u granicama normale. Smanjenje broja beta-stanica je individualno, stoga smanjenje može ići bržim ili sporijim tijekom te će se ovisno o tome onda ispoljavati i sami simptomi bolesti, ranije ili kasnije. Kada se uništi preko 80 % beta-stanica,

razvija se klinička slika DM, jer endogena razina inzulina nije dovoljna za održavanje metabolizma glukoze. (1)

Tip 2, kao najučestaliji oblik DM, nastaje kao rezultat složenih etiopatogenetskih mehanizama uvjetovanih zajedničkom interakcijom genetskih i okolišnih čimbenika koji posljedično dovode do inzulinske rezistencije te abnormalnog lučenja inzulina ovisnog o glukozi i njegovog relativnog manjka. Uz navedena dva temeljna patofiziološka poremećaja, postoji i povećana proizvodnja glukoze u jetri. U samom početku bolesti je podnošenje glukoze normalno, jer se inzulin povećano stvara i luči. No u kasnijim stadijima, beta-stanice ne mogu održavati uredno izlučivanje inzulina, stoga dolazi do povećanog stvaranja glukoze i posljedično trajne hiperglikemije. Ovakvo stanje trajno povišenih vrijednosti glukoze dodatno oštećuje reaktivnost i osjetljivost beta-stanica, sve dok se u konačnici ne razvije inzulinska rezistencija, kao osnovna patologija ovoga tipa DM. Uvjetovana je poremećajem na staničnoj razini, poremećajem vezanja na inzulinske receptore ili poremećajima na postreceptorskoj razini. (1)

Skupina ostalih specifičnih tipova DM, uzrokovana je brojnim poremećajima koji se odnose na monogenske poremećaje funkcije beta-stanica ili MODY (engl. *maturity onset diabetes of the young*). Ovaj skupini pripadaju endokrinopatije (Cushingov sindrom, hipertireoza, feokromocitom, glukagonom), bolesti egzokrinog dijela gušterače (pankreatitis, neoplazma, cistična fibroza, hemokoromatoza), genetski poremećaji inzulinskog djelovanja, poremećaji uzrokovani okolišnim čimbenicima poput kemikalija, lijekova (glukokortikoidi, antipsihotici, kalcineurin i mTOR inhibitori), infekcije (citomegalovirus, koksakivirus) te sindromi povezani s DM (Downov sindrom, Klinefelter sindrom, Prader-Willi sindrom). (11, 12)

Gestacijski DM (GDM) se definira kao poremećaj nepodnošenja glukoze različitog stupnja koji se prvi put otkrije u trudnoći. Nastaje zbog inzulinske rezistencije, čiji je nastanak uzrokovan dijabetogenim djelovanjem hormona koje luči posteljica. No, unatoč brojnim istraživanjima



patofizioloških mehanizama nastanka GDM, ono i dalje ostaje nedovoljno istraženo, a razlog tomu je kompleksan mehanizam interakcije mnogih genetskih, metaboličkih i okolišnih čimbenika. (13)

## **5. KRONIČNE KOMPLIKACIJE DIJABETESA**

Komplikacije DM su odgovorne za oštećenje brojnih organskih sustava povezanih s bolešću. Kronične komplikacije DM tipa 1 i tipa 2 su slične te obuhvaćaju mikrovaskularne komplikacije koje se odnose na dijabetičku bolest bubrega, dijabetičku retinopatiju i neuropatiju te makrovaskularne komplikacije koje se odnose na poremećaje kardiovaskularnog sustava koje uključuju perifernu vaskularnu, koronarnu arterijsku i cerebrovaskularnu bolest. Također, postoje i nevaskularne komplikacije koje uključuju gubitak sluha i rizik razvoja demencije, slabljenje kognitivne funkcije, infekcije te kožne promjene. Stoga se dijabetes s pravom vodi kao glavni uzrok novonastale sljepoće u odraslih, kronične bubrežne bolesti, koronarne bolesti srca i netraumatske amputacije donjih ekstremiteta. Navedene komplikacije rezultiraju povećanim stopama morbiditeta i mortaliteta među oboljelima od DM-a te im skraćuju životni vijek, po provedenim istraživanjima, za 10 godina. Na sreću, pravodobnom intervencijom, mnoge od navedenih komplikacija se mogu prevenirati ili ublažiti kontrolom razine glikemije, lipida i krvnoga tlaka. (12)

Glavni mehanizmi koji dovode do razvoja kroničnih komplikacija su stvaranje glikiranih proteina i krajnjih produkata glikacije, potom poremećaji na razini metabolizma lipida, hiperinzulinemija, oksidativno oštećenje i endotelna disfunkcija, pojačana agregacija trombocita, nakupljanje sorbitola te aktivacija raznih čimbenika rasta. Navedeni mehanizmi sveobuhvatno zahvaćaju razne organske sustave postupno dovodeći do njihove disfunkcije. (14)

### **5.1. Makrovaskularne komplikacije**

Značajnu ulogu u razvoju makrovaskularnih komplikacija zauzimaju hiperglikemija i inzulinska rezistencija. Pretilost, koja se javlja u velikom broju oboljelih od DM tipa 2, glavni je čimbenik povezan s inzulinskom rezistencijom. U pretilih bolesnika se povećava razina slobodnih masnih kiselina i reaktivnih kisikovih radikala (ROS) koji zajedničkim djelovanjem doprinose razvoju aterosklerotskih promjena te ujedno razvoju makrovaskularnih komplikacija. Hiperglikemija također pridonosi povećanom stvaranju ROS molekula, koje aktiviraju protein kinazu C (PKC) unutar stanice te dovode do upalnih promjena, poput endotelne disfunkcije te dodatnom razvoju ateroskleroze, koji su ujedno predisponirajući čimbenici za razvoj cerebrovaskularnih bolesti i infarkta miokarda. (15)

Upravo su kardiovaskularne bolesti glavni uzrok morbiditeta i ujedno vodeći uzrok smrti osoba koje boluju od DM. Izuzev inzulinske rezistencije i hiperglikemije, dodatno su prisutni i tradicionalni čimbenici rizika poput dislipidemije i hipertenzije. Kod DM tipa 2, inzulinska rezistencija je povezana s pretilošću i prisutna je godinama prije samog postavljanja dijagnoze DM te se očituje nakupljanjem lipida u jetri i mišićima. Dodatno, inzulin ne uspijeva suprimirati lipolizu unutar masnih stanica što onda rezultira povećanom dostavom masnih kiselina u mišićima, srčanom mišićnom tkivu, jetri, endotelnim stanicama te posljedično dovodi do akumulacije triglicerida, diacilglicerola i ceramida u tkivima. Zaključno, kod ovih pacijenata je iznimno važno pridržavati se mjera koje se odnose na smanjenje prekomjerne tjelesne težine, prestanak pušenja, optimizaciju krvnog tlaka i razina lipida i glukoze u krvi. Potrebno je i razmotriti uvođenje terapije statinima kod svih osoba koje boluju od DM. (12, 14)

### **5.2. Mikrovaskularne komplikacije**

Mikrovaskularne komplikacije povezane s dijabetesom uključuju dijabetičku bolest bubrega, dijabetičku neuropatiju i retinopatiju. Nadalje, ovoj skupini pripadaju i komplikacije u vidu srčane autonomne neuropatije, enteropatije, gastropareze, erektilne disfunkcije. Kontrola razine

glikemije i trajanje dijabetesa snažno koreliraju s razvojem navedenih komplikacija. Njihov razvoj znatno utječe na kvalitetu života bolesnika te pridonose većim troškovima zdravstvenoga sustava. Među navedenim komplikacijama, vodeća je dijabetička bolest bubrega koja je uzrok završnog stadija bubrežne bolesti (ESRD), potom dijabetička retinopatija koja u razvijenim zemljama svijeta predstavlja glavni uzrok novonastale sljepoće te dijabetička neuropatija koje je glavni čimbenik rizika za razvoj ulkusa na stopalu i netraumatsku amputaciju donjih ekstremiteta. Vrlo je važno rano postavljanje kliničke sumnje i prepoznavanje navedenih stanja, jer se procjenjuje da je gotovo četvrtina novodijagnosticiranih pacijenata oboljelih od tipa 2 DM, već razvila barem jednu ili više komplikacija dijabetesa. (16, 17)

### **5.2.1. Dijabetička retinopatija**

Dijabetička retinopatija (DR) pogađa gotovo sve bolesnika s tipom 1 te 60 do 80 % pacijenata s tipom 2 DM u kasnijoj, razvijenoj fazi bolesti. Smatra se najčešćim uzrokom novonastale sljepoće u odraslih osoba, posebice u razvijenim zemljama svijeta. Pojavnosti i samoj progresiji DR dodatno utječu čimbenici poput loše kontrolirane glikemije, trajanje dijabetesa, tip DM (tip 1 u većoj mjeri u odnosu na tip 2) te prisutnost dislipidemije, hipertenzije, nefropatije, anemije i štetnih navika poput pušenja. Bitna je rana intervencija s ciljem preveniranja ili usporavanja razvoja DR, no pri tom veliki problem predstavlja duga asimptomatska faza DR dok još lezije nisu uznapredovale. Stoga, preporučuju se redovni godišnji oftalmološki pregledi koji bi se kod pacijenata s tipom 1 DM trebali obaviti 3 do 5 godina od postavljanja dijagnoze, a u pacijenata s tipom 2 odmah s postavljanjem dijagnoze. Ukoliko se isključi prisutnost znakova retinopatije, pregled se ponavlja svake naredne godine, dok ako se radi o uznapredovalim oblicima, tada se rade češći oftalmološki pregledi radi utvrđivanja stadija bolesti i adekvatne intervencije u svrhu zaustavljanja daljnjeg razvoja DR i u konačnici gubitka vida. (14)

Glavna podjela DR prema kliničkoj slici je na neproliferativnu i proliferativnu DR. Neproliferativna dijabetička retinopatija (NPDR) očituje se tzv. "točkastim krvarenjima" u

srednjim slojevima retine. Obilježava ju poremećaj građe kapilara, venula i arteriola retine s razvojem mikroaneurizmi, koje su ujedno prvi znak razvoja retinopatije. U ovom tipu DR dolazi i do stvaranja područja intraretinalnih mikrovaskularnih abnormalnosti, ishemije i edema različitog stupnja te intraretinalnih krvarenja. S obzirom na proširenost i prisutnost lezija, NDPR se može očitovati kroz blagi, umjereni, teški do vrlo teški oblik bolesti. Progresijom ishemije, NDPR progredira do proliferativnog oblika, odnosno javlja se teži tip DR-a, proliferativna dijabetička retinopatija (PDR). U području *n. opticus*a i na ostalim dijelovima mrežnice dolazi do razvoja neovaskularizacija uz prateću fibroznu proliferaciju. Kao znak nadolazeće proliferacije pojavljuju se bijela područja na mrežnici. Pucanjem novostvorenih krhkih stijenki krvnih žila uz napredovanje procesa proliferacije, može doći do krvarenja u staklastom tijelu te trakcijske ablacije retine te posljedično tomu, do nastanka sljepoće. U tom je stadiju potrebna hitna intervencija, poput laserske fotokoagulacije, koja može spriječiti daljnje napredovanje proliferacije i time mogući nastanak sljepoće. Također, pacijentima s intravitrealnim krvarenjem koje u konačnici rezultira sljepoćom, veliku ulogu u procesu povratka vida ima vitrektomija. Izuzev DR, kod oboljelih od dijabetesa postoji i veliki rizik za razvoj katarakte. (18, 19)

### **5.2.2. Dijabetička neuropatija**

Poput DR-a, rizik progresije dijabetičke neuropatije (DN) raste s trajanjem DM te zahvaća približno 70 % oboljelih od dijabetesa. Najčešće se očituje kao periferna polineuropatija te može biti zahvaćen bilo koji dio perifernog ili autonomnog živčanog sustava. Obično se na području dlanova i tabana manifestira kao senzorna polineuropatija (sa ili bez motoričke komponente) te se očituje obostrano simetrično uz pojavu boli, utrnulosti, parestezije i hiperestezijske sve do gubitka osjeta, uz proksimalno širenje. Ukoliko u ovih pacijenata dođe uz navedenu simptomatiku i do gubitka propriocepcije, javlja se poremećaj hoda, a time i rizik od padova i prijeloma kostiju stopala, što može rezultirati razvojem Charcotovog zgloba

(arthropathia tabica). Navedene promjene rezultiraju abnormalnim pritiskom u stopalu te ukoliko dođe do razvoja periferne arterijske insuficijencije, može doći do stvaranja ulceracije stopala. Daljnje promjene mogu progredirati sve do razvoja gangrene stopala i osteomijelitisa. Kod svih pacijenata koji boluju od DM, u svrhu ranog otkrivanja poremećaja vibracije, refleksa i osjeta dodira, neophodno je obavljanje redovitih neuroloških pregleda. (14)

Uz perifernu polineuropatiju, u velikom broju slučajeva se pojavljuje i autonomna neuropatija, no može se očitovati i zasebno. Klinička slika autonomne neuropatije uključuje posturalnu hipotenziju, enteropatiju, gastroparezu, opstrukciju na razini mokraćnog mjehura s razvojem retencije urina te erektilnu disfunkciju u muškaraca. Ostali oblici DN uključuju poliradikulopatiju torakalnih i lumbalnih spinalnih živaca, pojedinačnu mononeuropatiju perifernih i kranijalnih živaca te mononeuropatiju multipleks, odnosno asimetričnu neuropatiju višestrukih perifernih živaca. (14)

U svrhu poboljšanja kliničke slike DN-a iznimno važnu ulogu ima optimizacija razine glikemije. Uz redovite liječničke preglede, važna je i njega stopala te poduzimanje ranih intervencija s ciljem smanjenja pojavnosti infekcija, ulkusa i ostalih lezija stopala. Specifično liječenje DN-a ne postoji, no s obzirom da je primarni cilj kontroliranje simptoma bolesti i sprječavanje daljnje progresije, u uporabi su brojni lijekovi koji se koriste u te svrhe. Tako, kod pacijenata s bolnim polineuropatijama, potrebna je primjena lijekova, od kojih se u prvoj liniji primjenjuju amitriptilin, pregabalin, venlafaksin i duloksetin, dok liječenje autonomne neuropatije ovisi o organskom sustavu koji je zahvaćen. (14, 18)

### **5.2.3. Dijabetička bolest bubrega**

Dijabetička bolest bubrega (DBB) predstavlja glavni uzrok razvoja ESRD-a u razvijenim zemljama svijeta te zahvaća četvrtinu oboljelih od dijabetesa. U posljednjih se nekoliko desetljeća rizik progresije u ESRD značajno smanjio te se danas smatra da zahvaća manje od

10% pacijenata. Jedini način ostvarivanja još povoljnije takve statistike, može se postići optimalnom regulacijom glikemije, hipertenzije i dislipidemije, smanjenjem prekomjerne tjelesne težine, prestankom pušenja te adekvatnom prehranom. (14, 17)

U narednim poglavljima bit će detaljno razrađena epidemiologija, etiopatogeneza uz prikaz čimbenika rizika, klinička obilježja te suvremeni pristupi u dijagnostici i liječenju dijabetičke bolesti bubrega.

## **6. DIJABETIČKA BOLEST BUBREGA**

### **6.1. Definicija**

Dijabetička bolest bubrega se pojavljuje kao česta mikrovaskularna komplikacija u oboljelih pacijenata od tipa 1 i tipa 2 DM. DBB je vodeći uzrok KBB-a te ESRD-a, uzrokujući 50% slučajeva oboljenja. DBB, prema posljednjim ADA smjernicama, obilježava prisutnost KBB-a u trajanju od najmanje 3 mjeseca koju karakterizira perzistentna albuminurija (izlučivanje albumina mokraćom  $>30$  mg/24 h ili omjer kreatinina i albumina u mokraći  $[ACR] \geq 30$  mg/g) i/ili trajno smanjenje brzine procijenjene glomerularne filtracije ( $eGFR < 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) u osoba oboljelih od DM. Postupnim smanjenjem razine glomerularne filtracije te povećanjem razine albuminurije, povećava se, shodno tomu, rizik od štetnih ishoda poput ESRD-a i smrti. (20, 21)

Često se pojmovi dijabetička bolest bubrega i dijabetička nefropatija koriste kao sinonimi. Međutim, postoje značajne razlike između ta dva pojma. Dijabetička bolest bubrega se odnosi na kliničku dijagnozu kojom se opisuje razvoj KBB-a u pacijenata oboljelih od dijabetesa na temelju kliničkih znakova, simptoma i laboratorijskih nalaza, dok se dijabetička nefropatija odnosi na patohistološku dijagnozu postavljenu biopsijom, kojom su dokazane karakteristične patološke glomerularne lezije specifične za KBB. Ova je razlika iznimno važna, jer do 30% pacijenata s takvim nalazom biopsije mogu u podlozi imati druge uzroke KBB-a, što onda zahtijeva drugačiji pristup u daljnjoj dijagnostici i liječenju. (20)

### **6.2. Epidemiologija**

Približno 700 milijuna ljudi, što obuhvaća 9% svjetske populacije, boluje od KBB-a u kojih je čak kod četvrtine oboljelih indicirano nadomjesno liječenje. Prevalencija KBB-a je veća u žena, no kod muškaraca postoji veća vjerojatnost da ukoliko se razvije KBB, da će i napredovanje do ESRD-a biti brže. (21) Značajan dio populacije osoba koje boluju od dijabetesa, u kasnijem tijeku bolesti razvijaju DBB. Smatra se da polovica oboljelih od tipa 2 te trećina oboljelih od

tipa 1 tijekom života razviju DBB. No, postotak pacijenata koji razviju KBB uzrokovanu DM, nije točno poznat, s obzirom da u podlozi mogu biti brojni drugi uzroci i čimbenici rizika razvoja KBB-a, a rijetko će se u takvim slučajevima indicirati biopsija u svrhu utvrđivanja točne dijagnoze. To se posebno odnosi na oboljele od tipa 2 DM, kod kojih su često prisutni ostali potencijalni uzročnici razvoja KBB-a, poput hipertenzije, dislipidemije, pretilosti, akutne bubrežne ozljede, intrarenalne vaskularne bolesti. (21) Studija koja je ispitivala pojavnost DBB-a ovisno o tipu DM-a je pokazala da se kod pacijenata s tipom 1, nakon prosječnog praćenja u vremenskom razdoblju od 24 godine, albuminurija razvila u 36% osoba na konvencionalnoj sustavnoj terapiji, dok u onih na intenzivnom liječenju, u 23% osoba. Nadalje, studija je pokazala da je kod pacijenata s tipom 2, nakon prosječnog praćenja od 15 godina, 38% njih razvilo albuminuriju, a 28% bubrežno oštećenje. (20)

DBB se s većom učestalošću pojavljuje kod Azijata, Afroamerikanaca i Američkih Indijaca. Tako, primjerice u Kini, studija presjeka je utvrdila prevalenciju DBB-a u postotku od 38.8 % među ukupno 15.856 osoba oboljelih od DM te multicentrična studija iz Indije, izvijestila je ukupnu prevalenciju od 62.3%. (22) Prema podacima CroDiab registra za razdoblje 2020.-2022. godine, mikroalbuminurija među pristiglim statističkim podacima nije točno određena, potom u razdoblju 2016.-2019. je određeni udio pacijenata testiran, no konačni rezultati nisu pristigli, dok izvješće za 2015. god. navodi kako je od ukupno 2,46% oboljelih osoba unutar razdoblja od 12 mjeseci testiranih na mikroalbuminuriju, zabilježeno njih 14,47% s mikroalbuminurijom. (8)

### **6.3. Čimbenici rizika**

U prevenciji i odgađanju daljnje progresije DBB-a, važno je prepoznati čimbenike rizika koji kasnije imaju utjecaja na individualni pristup procesu liječenja. Nepromjenjivi čimbenici rizika uključuju genetske čimbenike, muški spol, rasu, dob i trajanje DM-a te se oni povezuju sa samom pojavnošću i napredovanjem bolesti bubrega. Promjenjivi čimbenici rizika uključuju



hipertenziju, loše kontroliranu glikemiju, pušenje, pretilost, dislipidemiju, inzulinsku rezistenciju, smanjenu tjelesnu aktivnost, prekomjeren unos soli i bolesti parodonta. Mnogi od navedenih promjenjivih čimbenika rizika prevladavaju pretežito u razvijenim zemljama svijeta te predstavljaju predisponirajuće čimbenike, kako za pojavu DM-a, tako i za pojavu i razvoj DBB-a. (23) Navedeno ide u prilog činjenici da kod osoba s tipom 1 i tipom 2 DM, prisutnost KBB-a znatno utječe na povećanje rizika kardiovaskularnih incidenata i smrtnih ishoda te ujedno povećanje troškova zdravstvenog sustava. (24)

### **Genetska predispozicija**

Nasljedna sklonost za razvoj DBB-a postoji i za DM tip 1 i 2, ali unatoč brojnim provedenim istraživanjima uzročni geni i dalje ostaju neotkriveni. No, istraživačke studije koje proučavaju cjelokupan ljudski genom, dokazale su nekoliko genskih polimorfizama koji pridonose povećanom riziku pojavnosti DBB-a, poput ACE insercijski/delecijski polimorfizam D alela, potom polimorfizmi jednog nukleotida unutar gena AGT (angiotenzinogen) i AGTR1 (angiotenzin II receptor tip 1) te polimorfizme jednog nukleotida unutar promotora gena FRMD3. Ukoliko bi se navedene varijante gena rano identificirale, to bi moglo omogućiti rano prepoznavanje rizičnih pacijenata. (25)

### **Spol, rasa i dob**

Muški spol je u povećanom riziku za razvoj DBB-a, u odnosu na ženski spol. Incidencija je povećana u azijskim, afroameričkim i američkomeksičkim etničkim skupinama te je zabilježena veća pojavnost, kao i težina bolesti. (21, 26) U DM tipa 2, dob viša od 40 godina, povezana je s povećanim rizikom za razvoj DBB-a, jednako kao i nastup dijabetesa tipa 2 u mlađoj dobi, koji kasnije pridonosi povećanom riziku razvoja DBB-a u odrasloj dobi. No, početak dijabetesa tipa 1 u predpubertetskom razdoblju imaće zaštitan učinak za razvoj DBB-a. (27)

## **Albuminurija**

Glavni čimbenik rizika za sam razvoj i kasnije napredovanje DBB-a je povećano izlučivanje albumina u urinu. Ovisno o količini izlučenog albumina u urinu, razlikujemo mikroalbuminuriju (30-300 mg/g) i makroalbuminuriju (>300 mg/g). (24)

## **Hipertenzija**

Ključni čimbenik rizika koji znatno korelira s pojavom DBB-a je hipertenzija. Provedene meta-analize su pokazale da pacijenti s hipertenzijom imaju veći rizik za razvoj dijabetičke nefropatije u usporedbi s pacijentima optimalnih vrijednosti krvnoga tlaka s omjerom izgleda 1,67. Prospektivna studija iz Kine je to dodatno potvrdila, navodeći kako kontrola hipertenzije može znatno smanjiti prevalenciju zatajenja bubrega u završnom stadiju za 23%. (24)

## **Hiperglikemija**

Hiperglikemija se smatra jednim od najistaknutijih čimbenika rizika DBB-a, a razlog tomu je nepovoljan utjecaj hiperglikemije na bubrežnu funkciju. Naime, povišene vrijednosti glukoze mijenjaju antioksidativni sustav te posljedično dovode do povećanog stvaranja uznapredovalih krajnjih produkata glikacije. Varijabilnosti HbA1c-a su povezane s razvojem i progresijom nefropatije kod pacijenata s DM tipom 1 i 2. Dokazi pojedinih studija su potvrdili korisne učinke intenzivne kontrole glikemije, u svrhu odgađanja početka te sprječavanja progresije albuminurije u pacijenata s tipom 2 DM-a. (24)

## **Dislipidemija**

U bolesnika s DBB, hiperglikemija i inzulinska rezistencija mogu pogoršati dislipidemiju. Hipoteza "nefrotoksičnosti lipida" opisuje utjecaj dislipidemije na oštećenje bubrežne funkcije. Na bubrege djeluje tako da uzrokuje apoptozu podocita, infiltraciju makrofaga te prekomjerno stvaranje izvanstaničnog matriksa. Epidemiološke studije koje su ispitivale povezanost

lipoproteina i DBB-a, utvrdile su da su razine lipoproteina u serumu u izravnoj korelaciji s prevalencijom DBB-a. (24)

### **Ostali čimbenici rizika**

Od preostalih čimbenika rizika koji mogu uvelike pridonijeti razvoju DBB-a važno je spomenuti pretilost i pušenje. Naime, mehanizam kojim pretilost dovodi do DBB-a nije točno razjašnjen, ali se pretpostavlja da doprinosi samom oštećenju glomerula, proteinuriji i glomerularnoj hipertrofiji. Postoji jaka povezanost između porasta indeksa tjelesne mase i razvoja KBB-a u osoba koje boluju od dijabetesa. (24, 26) Patogena uloga pušenja u razvoju bolesti bubrega je višestruka te uključuje oksidativni stres, hiperlipidemiju, taloženje produkata glikacije te glomeruloskleroze. Finska studija je na 3.613 bolesnika s tipom 1 DM-a, dokazala povećani rizik razvoja mikroalbuminurije do stadija perzistentne proteinurije te razvoj KBB-a do stadija ESRD-a u pušača u usporedbi s nepušačima. (24)

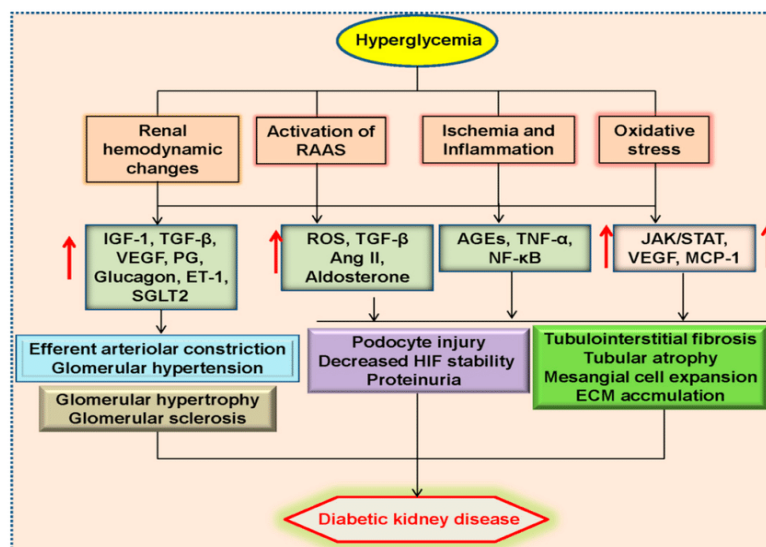
### **6.4. Etiopatogeneza**

Patogeneza nastanka DBB-a je vrlo složena te uključuje složene metaboličke promjene koje mijenjaju bubrežnu hemodinamiku te potiču razvoj upale i fibroze u ranom DM, a to se prvotno odnosi na hiperglikemiju uz stvaranje završnih produkata glikacije, glomerularnu hiperfiltraciju i hiperperfuziju, ishemiju i hipoksiju, ekspresiju raznih citokina, hormona i čimbenika rasta te stvaranje slobodnih radikala kisika. (28) **Hiperglikemija** i njezine metaboličke posljedice, kao neposredni uzročni čimbenik razvoja DBB-a, izuzev metaboličkih, može izazvati brojne strukturalne abnormalnosti uključene u patogenezu nastanka DBB-a. Metaboličke posljedice uključuju stvaranje slobodnih radikala kisika, aktivaciju poliolnog puta što dovodi do *de novo* sinteze diacilglicerola i povećane aktivnosti PKC, potom promjene u putu heksozamina i neenzimsku glikaciju proteina koja dovodi do nastanka **završnih produkata glikacije**. (29) Strukturalno hiperglikemija dovodi do stanjenja bazalne membrane i povećava ekspresiju endotelnog faktora rasta VEGF što posljedično dovodi do povećane vaskularne propusnosti.

Također, završni produkti glikacije osim što se vežu za molekule kolagena bazalne membrane i dovode do njene povećane propustljivosti, posreduju u aktivaciji PKC koja stvara slobodne kisikove radikale koji dodatno dovode do povećane permeabilnosti bazalne membrane i oštećenja parenhima bubrega. Rezultat navedenih procesa je olakšani prolazak većih molekula, poput albumina. (30) U DM tipa 2, pretilost i hipertenzija doprinose glomerularnoj hiperfiltraciji preko mehanizama koji uključuju visoki sistemski krvni tlak, glomerularnu hipertrofiju i povećanje površine glomerularnih kapilara, koje zajednički doprinose razvoju dijabetičke bolesti bubrega. **Glomerularna hiperfiltracija** nastaje kao posljedica povećane proksimalne tubularne reapsorpcije glukoze preko SGLT2 kotransportera (natrij-glukoznog kotransportera 2) što dovodi do smanjene distalne dostave otopljenih tvari u *maculu densu*, poput natrijevog klorida. Slijedom navedenih događaja dolazi do aktivacije RAAS-a, što rezultira vazodilatacijom aferentne arteriole zbog smanjenja tubulo-glomerularne povratne veze, dok se istodobno u eferentnoj arterioli zbiva vazokonstrikcija uzrokovana visokom lokalnom proizvodnjom angiotenzina II. Ukupni učinak je povećani glomerularni protok krvi, povišeni intraglomerularni tlak i glomerularna hiperfiltracija. (28, 29)

Brojne studije su dokazale kako povećana ekspresija i aktivacija **citokina, hormona i čimbenika rasta** pogoduje razvoju i progresiji DBB-a. To se odnosi na transformirajući faktor rasta  $\beta$ , faktor rasta vezivnog tkiva, čimbenik rasta trombocitnog podrijetla (PDGF), angiotenzin II, VEGF, endotelin, dušikov oksid i prostaglandine. Dokazano je da prekid proizvodnje i signaliranja tih molekula, može znatno usporiti progresiju DBB-a. (26, 20, 31) Angiotenzin II poticanjem proizvodnje TGF, VEGF i nuklearnog faktora kappa B (NF- $\kappa$ B) izravno utječe na nastanak fibroze. Također, stimulira proizvodnju slobodnih reaktivnih kisikovih vrsta (ROS) i uz hiperglikemiju potiče proizvodnju endotelina koji dodatno pogoršava vazokonstrikciju, upalu, ozljedu podocita i intersticijsku fibrozu. (31) **Slobodni radikali kisika**

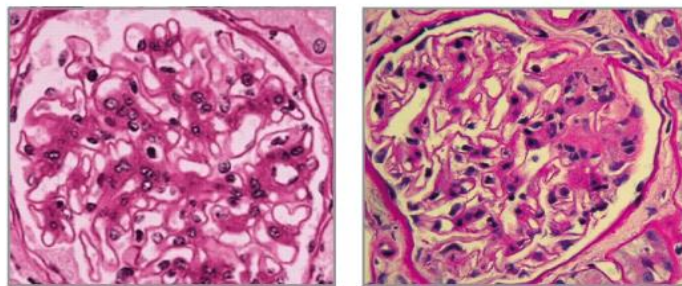
djeluju na povećano stvaranje krajnjih produkata glikacije, aktivaciju protein kinaze C te na aktivaciju poliolskog puta. Direktno oštećuje endotel te dovodi do albuminurije. (26, 31)



Slika 3: Patofiziološki mehanizmi razvoja DBB (32)

## 6.5. Patologija

Makroskopski, kao posljedica hipertrofije tubula i ekspanzije intersticija, bubrezi su povećani. Mikroskopski nalaz otkriva zadebljanje glomerularne i bazalne membrane, ekspanziju mezangijalnog matriksa i difuznu ili nodularnu (Kimmelstiel-Wilson) glomeruloskleroza. U kasnijim stadijima bolesti se očituje i hijalinoza aferentnih i eferentnih arteriola. Iako se Kimmelstiel-Wilsonova lezija smatra patognomoničnim znakom uznapredovale DBB, samo 25% pacijenata je manifestira te takvi pacijenti imaju veći rizik bržeg opadanja bubrežne funkcije. (26, 33)



Slika 4: Mikroskopske promjene u DBB. Biopstat bubrega prikazuje blagu ekspanziju mezangija (slika desno) i perifernu segmentalnu glomeruloskleroza (slika lijevo) (33)

## 6.6. Kliničke manifestacije i stadiji DBB

Klasifikacija KBB-a se temelji na uzroku te stupnju glomerularne filtracije i albuminurije. Prema stupnju eGFR-a se KBB dijeli u 5 stadija, dok se prema izraženosti albuminurije dijeli u 3 stadija. Stadiji 1-2 KBB-a su definirani s eGFR  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> uz različiti stupanj albuminurije, dok su stadiji 3-5 KBB definirani nižim rasponima eGFR-a. Pri bilo kojoj veličini GF je stupanj albuminurije povezan s rizikom razvoja kardiovaskularnih bolesti, progresijom bubrežne bolesti i povećane smrtnosti. Bitno je i u svim fazama kvantificirati albuminuriju kako bi se donijele odluke o daljnjem liječenju. (23)

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) Description and range	G1	Normal or high	$\geq 90$			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

Tablica 2: Klasifikacija KBB i prognoza po kategorijama GFR i albuminurije (34)

Prema KDIGO smjernicama iz 2022. godine (prikazano u *Tablici 2.*), stupanj albuminurije od G1 do G5 stadija može biti različit, od blage preko umjerene do jako izražene albuminurije. Brojne studije su dokazale kako se razvoj albuminurije koristi kao neovisni prediktor progresije DBB s naknadnim pogoršanjem eGFR i razvojem ESRD. Također, predstavlja i koristan biljeg srčano-žilnog oboljenja i smrtnosti, stoga je kod te skupine pacijenata nužno ispitati postojanje čimbenika rizika te ukoliko postoji potreba, i liječiti ih, jer pogoduju razvoju kardiovaskularnih bolesti (snižavanje LDL-kolesterola, regulacija hipertenzije, zabrana pušenja, preporuke o fizičkoj aktivnosti i zdravoj prehrani).

Prva dva stadija, stadij hiperfunkcije bubrega i kliničke latencije, predstavljaju pretkliničke stadije koje karakterizira porast brzine glomerularne filtracije, normoalbuminurija ili u stadiju 2 intermitentna mikroalbuminurija, uz normalne vrijednosti krvnog tlaka. Strukturalne promjene uključuju zadebljanje glomerularne bazalne membrane i blago mezangijalno proširenje. Treći stadij, stadij mikroalbuminurije, karakterizira perzistentna mikroalbuminurija, blaga hipertenzija te normalne vrijednosti ili blagi pad GFR. Također, u ovoj fazi postoje jača zadebljanja glomerularne bazalne membrane uz još veće proširenje mezangija. Četvrti stadij, stadij jasne dijabetičke nefropatije, obilježava makroalbuminurija, trajna hipertenzija i daljnji pad GFR-a, uz kasnije sporo napredovanje do ESRD-a, koji se odnosi na peti stadij DBB-a. (28)

## **7. DIJAGNOSTIKA DIJABETIČKE BOLESTI BUBREGA**

Dijagnoza DBB-a se postavlja klinički. Odnosno, nakon postavljanja dijagnoze dijabetesa, dokazuje se prisutnost bubrežne bolesti koja se definira ili smanjenom GFR ili albuminurijom. U postupku postavljanja dijagnoze je važno izmjeriti i krvni tlak te odrediti stupanj hipertenzije. Zlatni standard u dijagnostici i prognozi DBB-a je biopsija bubrega, no ona se uglavnom izvodi

samo kada se postavi sumnja na bubrežnu patologiju druge etiologije. Probir na DBB se radi najmanje jednom godišnje, počevši kod pacijenata s tipom 1 DM-a 5 godina od postavljanja dijagnoze, dok kod pacijenata s tipom 2 odmah po postavljanju dijagnoze. (35)

### 7.1. Mjerenje albuminurije

Mjera	Kategorije albumina u mokraći		
	Normalno ili blago povišeno (A1)	Umjereno povećano (A2)	Jako povećan (A3)
Stopa izlučivanja albumina (mg po 24 h)	<30	30-300 (prikaz, stručni).	>300
Omjer albumina i kreatinina (mg/g)	<30	30-300 (prikaz, stručni).	>300
Omjer albumina i kreatinina (mg/mmol)	<3	3-30 (prikaz, ostalo).	>30

*Tablica 3: KDIGO kategorije albuminurije (34)*

Probir na albuminuriju se najlakše izvodi mjerenjem omjera albumin-kreatinin u mokraći (ACR) nasumičnim uzorkom urina. Normalan omjer je definiran  $< 30$  mg/g Cr, dok na povećano izlučivanje albumina u urinu upućuje  $\geq 30$  mg/g Cr. Za određivanje kategorije albuminurije u pacijenta, potrebno je da minimalno dva od tri uzorka ACR-a unutar razdoblja od 3 do 6 mjeseci budu abnormalna. Razlog tomu je postojanje velike biološke varijabilnosti između mjerenja. Neovisno o bubrežnom oštećenju, ACR mogu povišiti infekcija, kongestivno srčano zatajenje, vrućica, menstruacija, izražena hiperglikemija i hipertenzija. Nadalje, 24-satna prikupljanja urina su otežana za pacijente te uz to ne doprinose prediktivnoj točnosti dijagnoze. Mjerenje albumina test trakom uzorka urina, bez istodobnog mjerenja kreatinina, nije dovoljno pouzdano te može dovesti do lažno negativnih i lažno pozitivnih rezultata. (23, 35)



## 7.2. Mjerenje glomerularne filtracije

Najčešće korištene validirane formule za mjerenje glomerularne filtracije uz pomoć vrijednosti serumskog kreatinina su CKD-EPI (engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) ili MDRD (*Modification in Diet in Renal Disease*). CKD-EPI jednadžba se više preferira, jer kod MDRD jednadžbe, u pacijenata s prekomjernom ili premalom tjelesnom težinom, rezultati nisu dovoljno pouzdani te također ovise o prehranbenim navikama i ne koriste se kod pacijenata s izrazito povišenim vrijednostima serumskog kreatinina. Procijenjena vrijednost GFR  $<60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  koja perzistira, smatra se abnormalnom. Odnosno, potrebne su 2 vrijednosti eGFR  $<60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  u razmaku od najmanje 90 dana za postavljanje KBB-a. Kategorije GFR-a koje odgovaraju stupnju bubrežnog oštećenja su navedene u *Tablici 2.* (23, 35)

## 7.3. Biopsija bubrega

Biopsija bubrega je jedina metoda za točnu potvrdu dijagnoze DBB-a, no ne provodi se rutinski. Indicira se kod prisutnosti atipičnih značajki koji upućuju na nedijabetičku bolest bubrega ili kod nejasne dijagnoze. Atipične značajke uključuju kratko trajanje DM-a, odsutnost dijabetičke retinopatije u DM tipa 1, iznenadni nefrotski sindrom, brzorastuća albuminurija ili niska, opadajuća GFR te prisutnost simptoma i znakova u podlozi drugih uzroka bubrežnog oštećenja. Apsolutne kontraindikacije izvođenja biopsije su solitaran bubreg i hemoragijska dijateza s nekontroliranim krvarenjem, dok relativne uključuju tešku azotemiju, aktivni sediment urina, anatomske abnormalnosti bubrega, infekciju i trudnoću. Klase I do IV karakterizira zadebljanje glomerularne bazalne membrane, mezangijalna ekspanzija, nodularna skleroza (Kimmelstiel-Wilsonova glomeruloskleroza) i teška glomeruloskleroza. Uz navedene nalaze na glomerulima, često su prisutne intersticijska fibroza, tubularna atrofija, arteriolna hijalinoza i arterioskleroza. (35)

#### **7.4. Biomarkeri u ranoj dijagnostici DBB-a**

Trenutno jedini dostupni markeri u kliničkoj praksi za postavljanje dijagnoze DBB-a su albuminurija i vrijednosti serumskog kreatinina. Studije iz SAD-a su zaključile da navedeni markeri nemaju visoku prediktivnu vrijednost, stoga postoji potreba za novim biomarkerima pomoću kojih će se pravovremeno postaviti dijagnoza DBB-a. Rana dijagnoza omogućava bolju kontrolu daljnjeg napredovanja bolesti i očekivanog životnog vijeka te smanjuje ekonomski teret zdravstvenog sustava. (24)

Biomarkeri koji su u procesu kliničkih istraživanja su galektin-3, GDF-15 (faktor diferencijacije rasta-15), FGF-23 (faktor rasta fibroblasta-23), PDGF (trombocitni faktor rasta), KIM-1 (engl. *kidney injury molecule 1*) i NGAL (engl. *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*). Vrijednosti galektina-3 su visoko izražene u tkivu bubrega, srčanom tkivu te upalnim i epitelnim stanicama. Pretkliničke i kliničke studije su dokazale korelaciju galektina-3 s pojavnosti KBB-a, srčanog zatajenja i smrtnosti, stoga bi se on uskoro mogao koristiti kao biomarker u ranom otkrivanju DBB-a. Studije su otkrile kako su i više razine ostalih navedenih biomarkera, također povezane s akutnom ozljedom bubrega, daljnjim opadanjem bubrežne funkcije, kardiovaskularnim rizikom i rizikom od smrti. Naime, novi biomarkeri iskazuju potencijal za učinkovitiju i raniju dijagnostiku DBB-a, no da bi se koristili u rutinskoj kliničkoj praksi, potrebne su brojne multinacionalne i multicentrične epidemiološke studije kako bi se potvrdila njihova učinkovitost i primjenjivost. (24, 35)

### **8. LIJEČENJE DIJABETIČKE BOLESTI BUBREGA**

Dva osnovna cilja liječenja DBB-a obuhvaćaju očuvanje funkcije bubrega u svrhu smanjenja rizika za razvoj ESRD-a te smanjenje rizika od kardiovaskularnih incidenata i smrtnosti.

Također, kod pacijenata s DBB postoji veća vjerojatnost za razvoj ostalih komplikacija dijabetesa poput retinopatije, neuropatije te dijabetičkog stopala. (35)

DBB je kompleksna i složena bolest s mnogo različitih čimbenika rizika i etiopatogenetskih mehanizama nastanka, stoga onda i strategija liječenja zahtijeva raznovrsniji pristup. Glavne komponente liječenja uključuju kontrolu glikemije i krvnog tlaka uz blokadu RAAS sustava, dok se dodatne komponente odnose na kontrolu razine lipida u krvi, prehranu i promjenu životnog stila te u posljednjem stadiju, kada je bolest već toliko uznapredovala, bubrežna nadomjesna terapija. Iznimno je važan multidisciplinarni pristup s bliskom suradnjom nefrologa, endokrinologa, kardiologa, nutricionista i ostalih medicinskih i nemedicinskih djelatnika uključenih u proces liječenja ove skupine pacijenata. (28, 36)

### **8.1. Kontrola glikemije**

U većine pacijenata s dijabetesom, intenzivnom kontrolom glikemije nastoji se postići opći glikemijski cilj s vrijednostima HbA1c nižima od 7%. Naime, ciljne vrijednosti HbA1c nisu točno određene, no razine između 7% i 8% su povezane s najvišim stopama preživljenja u pacijenata s DBB. Intenzivne mjere za optimizaciju razine glikemije se indiciraju u svrhu ograničenja stupnja albuminurije te usporavanja daljnjeg napretka DBB-a. (37, 38)

Na izbor antihiperglikemika utječe tip DM-a, stadij bubrežne bolesti ili rizik od progresije bubrežne bolesti te predviđeni tijek i intenzitet liječenja DM-a. Ovisno o **tipu DM-a**, kod tipa 1 je uvijek potreban inzulin, dok se kod tipa 2 barem u ranim fazama bolesti, pretežito koriste oralni antihiperglikemici. Ovisno o **stadiju bubrežne bolesti ili riziku od progresije bubrežne bolesti**, SGLT-2 inhibitori (inhibitori natrij-glukoznog kotransportera 2) se koriste u pacijenata s visokim rizikom od progresije KBB-a, dok je metformin kontraindiciran kod procijenjene GFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ili kod povećanog rizika od laktacidoze. Nadalje, ovisno o **predviđenom tijeku i intenzitetu liječenja DM-a**, lijekovi poput inzulina,

sulfonilureje, GLP-1 agonista (eng. *glucagon-like peptide-1 receptor agonists*) učinkovitiji su za postizanje nižih vrijednosti HbA1c. SGLT-2 inhibitori (dapagliflozin, empagliflozin, sotagliflozin) se preporučuju kod pacijenata s DM tipa 2 i DBB kojima je potreban lijek u kombinaciji s metforminom, radi boljeg postizanja vrijednosti glikemije. GLP-1 agonisti (semaglutid i liraglutid) se preporučuju kod pacijenata kod kojih je primjena metformina i SGLT-2 inhibitora kontraindicirana ili ako se tim lijekovima ne postižu ciljane vrijednosti glikemije. (38)

### **8.1.1. Razmatranja o primjeni pojedinih lijekova u kontroli glikemije**

Novo otkriće posljednjeg desetljeća u procesu liječenja DBB-a su **SGLT-2 inhibitori**. (31) To su lijekovi koji posjeduju kardioprotektivna i renoprotektivna svojstva. Kardioprotektivna svojstva se očituju njihovim povoljnim učincima na kardiovaskularni sustav, odnosno smanjuju predopterećenje (eng. *preload*) i naknadno opterećenje (eng. *afterload*) srca, čime se postiže natriureza, diureza i smanjenje krvnog tlaka te ujedno smanjuju rizik od srčanog zatajenja i hiperkalijemije. Renoprotektivna svojstva se odnose na smanjenje pojavnosti i napredovanja DBB-a, kao i potrebe za nadomjesnom bubrežnom terapijom, no sam mehanizam renoprotekcije nije razjašnjen u potpunosti. Smatra se da djeluju na povećanu isporuku natrija u maculu densu, čime se obnavlja tubuloglomerularna povratna sprega i posljedično smanjuje glomerularna hiperfiltracija. Nadalje, smanjuju aktivnost RAAS-a što također doprinosi smanjenju glomerularne hiperfiltracije te ujedno intraglomerularnog tlaka. (39) Mehanizam djelovanja SGLT-2 inhibitora se očituje inhibicijom prijenosnika SGLT-2, odnosno proteina odgovornog za reapsorpciju glukoze u proksimalnom tubulu, posljedično dovodeći do povećanja glikozurije te adekvatne regulacije glikemije, osmotske diureze i natriureze. Farmakokinetička svojstva ove skupine lijekova pokazuju zadovoljavajuću oralnu bioraspoloživost, dugačko poluvrijeme eliminacije koje omogućava primjenu lijeka jednom dnevno, kratak indeks nakupljanja i ograničeno izlučivanje putem bubrega. Interakcije s ostalim

lijekovima nisu značajne. Primjenom SGLT-2 inhibitora postoji vrlo nizak rizik hipoglikemije, jer ne djeluju na povećanje lučenja inzulina, ni na glukoneogenezu. Štoviše, smatra se da se njihovom primjenom poboljšava funkcija beta-stanica putem mehanizma smanjenja glukotoksičnosti. (40) Nuspojave lijekova su posljedica glikozuričnog učinka te obuhvaćaju infekcije mokraćnog sustava, poliuriju, polakisuriju, simptomatske vulvovaginalne nuspojave i rijetku, ali opasnu, euglikemijsku ketoacidozu. (39) Izuzev kardioprotektivnih i renoprotektivnih učinaka, iskazuju i povoljne učinke na smanjenje tjelesne težine, koje se ostvaruje kalorijskim deficitom uzrokovanim povećanim izlučivanjem glukoze urinom. (40)

Trenutno su u Europskoj uniji i Hrvatskoj odobrena četiri SGLT-2 inhibitora: empagliflozin, dapagliflozin, kanagliflozin i ertugliflozin. Brojna istraživanja su pokazala da primjena ove skupine lijekova poboljšava ishode DBB-a u pacijenata s nižim vrijednostima GF. (36, 37) Dapagliflozin i empagliflozin u skladu s novim podacima i KDIGO smjernicama predstavljaju revoluciju u liječenju KBB-a te je upravo dapagliflozin prvi lijek koji je odobren za liječenje KBB-a bez obzira na etiologiju bolesti. Svoju primjenu u kliničkoj praksi započeli su kao lijekovi za kontrolu glikemije, ali je opaženo da imaju i renoprotektivna svojstva pa su poduzete kliničke studije koje su dokazale benefite i u osoba s KBB bez šećerne bolesti. Što se tiče prilagodbe ovisno o stupnju eGFR-a, situacija je različita ovisno o indikaciji tj. ovisno o tome propisuju li se kao antihyperglikemici ili kao lijekovi za liječenje KBB. Tako kod pacijenata s  $GFR < 25$  ml/min, s obzirom na ograničeno iskustvo u toj skupini pacijenata, ne preporučuje se liječenje dapagliflozinom. U bolesnika s DM tipa 2, kod vrijednost  $GFR < 45$  ml/min, snižavanje razine glikemije je smanjeno, dok kod bolesnika s teškim bubrežnim oštećenjem će vjerojatno izostati. Stoga je u tom slučaju potrebno uvesti dodatnu terapiju za regulaciju glikemije. (41) Empagliflozin još uvijek nema službenu indikaciju za liječenje, ali ima kliničku studiju na temelju koje se očekuje i indikacija za liječenje KBB. Klinička studija EMPA-KIDNEY (*Study of Heart and Kidney Protection with Empagliflozin*) je u velikoj mjeri

doprinijela saznanjima o renoprotektivnim učincima SGLT-2 inhibitora u pacijenata s KBB sa ili bez albuminurije. U ovoj studiji je randomizirano 6609 pacijenata sa ili bez DM s bubrežnom insuficijencijom. Pacijenti su bili raspoređeni nasumično u 2 skupine, od kojih je jedna dobivala empagliflozin 10 mg, dok je druga primala odgovarajući placebo. Rezultati studija su pokazali kako je liječenje empagliflozinom rezultiralo smanjenjem rizika za daljnju progresiju KBB-a i smrti uzrokovane kardiovaskularnim incidentima, u odnosu na placebo. Stoga, rezultati studija su dokazali značajan renoprotektivan učinak ove skupine lijekova i s pravom se podupire njihovo propisivanje u svrhu prevencije progresije KBB. (42)

**GLP-1 agonisti** pripadaju modernim antihyperglikemicima i poznati su po svojoj dokazanoj učinkovitosti i sigurnosnom profilu. Ovisno o duljini djelovanja razlikuju se kratkodjelujući (eksenatid i liksisenatid) i dugodjelujući (eksenatid s produljenim djelovanjem, liraglutid, semaglutid) GLP-1 agonisti. Kao inkretinomimetici, doprinose homeostazi glukoze i energije te gubitku tjelesne težine. (43) Osim navedenog, posjeduju kardioprotektivna i renoprotektivna svojstva. Povoljni renalni učinci su dokazani u raznim studijama i očituju se smanjenjem razine albuminurije i smanjenjem stope opadanja GF. Također, smanjuju ekspresiju raznih faktora koji igraju veliku ulogu u patogenezi razvoja DBB-a te time iskazuju iznimno djelotvoran antioksidativni i protuupalni učinak. (40) Poneka istraživanja su pokazala kako primjena liraglutida, semaglutida i dulaglutida smanjuje rizik od nove ili od progresije postojeće DBB. Dozu nije potrebno prilagođavati u rasponima GFR između 15 mL/min i 90 mL/min. Svi lijekovi iz skupine GLP-1 agonista su kontraindicirani u kategorijama G4 i G5 KBB-a (eGFR < 30 mL/minuta/1,73 m<sup>2</sup>), dok se liraglutid i dulaglutid mogu primjenjivati u kategorijama G2, G3a ili G3b bez promjene doze. (38) Zaključno, antihyperglikemik kao lijek izbora u pacijenata s DM tip 2, debljinom i KBB je GLP-1 agonist, zbog njegovog povoljnog učinka na smanjenje tjelesne težine. Nadalje, u pacijenata koji nisu postigli zadovoljavajuće glikemijske ciljeve

metforminom i SGLT-2 inhibitorima ili kod kojih je ta skupina lijekova kontraindicirana, preporučuje se primjena GLP-1 agonista.

**Metformin** je lijek koji se koristi kao prva linija liječenja DM tipa 2, uključujući i pacijente s DBB-om, ali uzimajući u obzir veličinu GF. Kod vrijednosti GFR  $> 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> metformin se indicira za korištenje, nadalje kod vrijednosti GFR između 30 i 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> potrebno je reducirati dozu lijeka, dok je kod GFR  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> primjena metformina apsolutno kontraindicirana. Kontraindiciran je i u stanjima u kojima je povećani rizik za razvoj laktacidoze. (38)

Kod primjene **sulfonilureje** u uznapredovalim stadijima DBB-a postoji visoki rizik razvoja hipoglikemije, stoga ukoliko se oni primjenjuju, potreban je poseban oprez u praćenju razine glukoze u krvi i potom njihovo adekvatno doziranje. Kontraindicirani su u G4 i G5 kategorijama KBB-a. **Meglitinidi** imaju kratko djelovanje, uzimaju se uz obrok kako bi se smanjio rizik hipoglikemije. Od meglitinida se može koristiti repaglinid uz prilagodbu doze, jer se uglavnom metabolizira u jetri. Iz skupine **tiazolidindiona** se preporuča samo primjena pioglitazona, no u pacijenata kod kojih je potrebna dijaliza se izbjegava. **DPP-4 inhibitori** (inhibitori dipeptidil-peptidaze 4) u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega potrebno je smanjenje doze, osim linagliptina, koji ne zahtijeva prilagodbu doze. **Inhibitori  $\alpha$ -glukozidaze** se ne preporučuju u kategorijama G4 ili G5 KBB-a. Kod DM tipa 2, **inzulin** se može primjenjivati ili u kombinaciji s ostalim antihyperglikemicima ili zasebno u kasnijim fazama KBB-a. U kategorijama G3-G5 je klirens inzulina smanjen, a rizik od hipoglikemije raste. (36-38)

## 8.2. Kontrola krvnog tlaka

Kontrolom krvnog tlaka se nastoje postići ciljne vrijednosti krvnog tlaka niže od 140/90 mmHg kod svih pacijenata s dijabetesom, kako bi se smanjilo napredovanje DBB-a i smrtnost od

kardiovaskularnih bolesti. Prema KDIGO smjernicama iz 2022. godine, preporuka je snižavanje sistoličkoga tlaka na 120 mmHg kod pacijenata s DBB-om, u svrhu poboljšanja globalnih ishoda bolesti. Kod pacijenata koji su pod povećanim rizikom od kardiovaskularnih incidenata, posebice moždanog udara, treba razmotriti postizanje nižih vrijednosti krvnog tlaka od 130/80 mmHg, kao i kod pacijenata s albuminurijom. Temeljno liječenje DBB-a s prisustvom značajne albuminurije, odnosi se na blokadu RAAS sustava. (38) Glavni mehanizam renoprotekcije RAAS inhibitora se očituje kroz smanjenje intraglomerularnog tlaka i glomerularne hiperfiltracije. Dodatno, smanjuju oksidativni stres, upalu i fibrozu, odnosno patofiziološke mehanizme izazvane angiotenzinom II. (37)

### **8.2.1. Razmatranja o primjeni pojedinih lijekova u kontroli krvnog tlaka**

Lijekovi prve linije u kontroli krvnog tlaka kod DBB-a su RAAS inhibitori. Oni uključuju inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima (**ACE inhibitore**) i blokatore angiotenzinskih receptora (**ARB**). ACE inhibitori koji se najčešće koriste u liječenju su perindopril i ramipril, dok od ARB se koriste losartan, telmisartan, irbesartan. Obje skupine lijekova djeluju, kako na kontrolu krvnog tlaka, tako i na usporavanje progresije oštećenja bubrega kod eGFR <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> i ACR ≥300 mg/g Cr. Kod DBB-a sa značajnom albuminurijom, ACE inhibitori i ARB pokazuju jednake kliničke učinke na progresiju KBB-a, no ACE inhibitori imaju bolju kontrolu nad kardiovaskularnim ishodima. U uvjetima nižih vrijednosti albuminurije 30–299 mg/g Cr, terapija je smanjila progresiju razvoja uznapredovale albuminurije, no nije smanjila progresiju do stadija ESRD-a. (23)

ARB lijekovi se preporučuju pacijentima koji ne podnose ACE inhibitore, primjerice kod razvijanja nuspojava poput suhog kašlja ili angioedema. Navedene dvije skupine lijekova se ne smiju kombinirati, jer postoji povećani rizik od razvoja akutne ozljede bubrega i hiperkalijemije. Apsolutne kontraindikacije za primjenu ACE inhibitora su trudnoća, hiperkalijemija i obostrana stenoza renalnih arterija, dok za primjenu ARB-a poseban oprez je



potreban kod pacijenata s cirozom jetre, zatajenjem srca i renovaskularnom hipertenzijom. Alternativna terapija kod osoba s kontraindikacijama za primjenu inhibitora RAAS sustava uključuju **diuretike i blokatore kalcijevih kanala**. (36-38)

**Blokatori mineralokortikoidnih receptora (MRA)** poput spironolaktona, eplerenona i finerenona mogu se dodati ACE inhibitorima ili ARB sve dok su razine kalija u serumu unutar referentnih intervala. Finerenon kroz randomizirana kontrolirana ispitivanja se pokazao kao perspektivan lijek iz skupine MRA koji osim povoljnih učinaka na kardiovaskularni sustav, usporava progresiju KBB u pacijenata s tipom 2 dijabetesa, DBB i albuminurijom. Ne utječe značajno na krvni tlak i neznatno povećava razinu kalija u serumu. (37, 38)

### **8.3. Kontrola razine lipida u krvi**

Statini zasebno ili kombinaciji s ezetimibom se preporučuju svim pacijentima starijima od 50 godina, koji imaju dijabetes i  $eGFR < 60 \text{ mL/minuta/1,73 m}^2$ , ali koji nisu liječeni dijalizom ili koji imaju transplantiran bubreg. Kod većine pacijenata s DBB postoji visoki kardiovaskularni rizik, stoga je kod njih potrebno uvođenje terapije statinima. Uz to, dislipidemija pripada čimbenicima rizika za razvoj DBB. Ukoliko se terapija statinima započne kad je funkcija bubrega smanjena, tada se prednost daje atorvastatinu ili fluvastatinu, jer ti lijekovi ne zahtijevaju prilagodbu doze ovisne o vrijednostima GF. Podaci Collaborative Atorvastatin Diabetes Study su podržali dobrobiti primjene statina u pacijenata s DBB, no pokazalo se kako u ESRD-u ne smanjuju rizik od kardiovaskularnih oboljenja i smrtnosti, stoga se u toj skupini pacijenata ne preporuča njihova primjena. (28, 37)

### **8.4. Prehrana i promjena životnog stila**

Preporuke o prehrani u pacijenata s DBB se primarno odnose na unos proteina i natrija. Naime, restrikcija proteina u prehrani se ne preporučuje, jer ne utječe na razinu glikemije, tijekom bubrežne bolesti i kardiovaskularni rizik. Preporučeni dnevni unos proteina bi trebao biti jednak

kao i za opću populaciju, odnosno 0,8 g/kg tjelesne težine. ADA asocijacija preporučuje unos natrija 2300 mg/dan ili manje, što je također jednako kao i za opću populaciju, dok KDIGO preporuke sugeriraju primjenu i manje od 2000 mg/dan. Smanjeni unos natrija može imati povoljan utjecaj na kontrolu krvnog tlaka, kao i smanjenja kardiovaskularnog rizika. Promjena životnog stila se odnosi na redovitu tjelovježbu, prestanak pušenja i konzumacije alkohola te ukoliko je potrebno, smanjenje prekomjerne tjelesne težine. (38)

### **8.5. Bubrežna nadomjesna terapija**

Pacijenti s dijabetesom kod kojih je bubrežno oštećenje toliko uznapredovalo da je prešlo u ESRD stadij, postaju kandidati za hemodijalizu, peritonejsku dijalizu ili transplantaciju bubrega. Početak dijalize započinje kroz individualizirani pristup, stoga ne postoji točno određena vrijednost GFR koja nagoviješta potrebu za započinjanjem ovoga oblika terapije. Indikacije za peritonejsku dijalizu su nepostojanje apsolutnih kontraindikacija (upala trbušne stijenke, ozljeda trbuha, defekti između trbušne i prsne šupljine), neoštećena peritonealna membrana i slobodan izbor pacijenta za ovu opciju nadomjesnog liječenja. Kod hemodijalize ne postoje specifične kontraindikacije, no kod ove skupine pacijenata to predstavlja izazov s obzirom na prisutnost komplikacija u vidu ateroskleroze i kardiomiopatije, koji uzrokuju velike probleme s vaskularnim pristupom te rizike povećanog morbiditeta i mortaliteta. No, sveukupno preživljenje, kao i kvaliteta života pacijenta, bolja je nakon transplantacije bubrega u odnosu na bilo koji oblik dijalize kao nadomjesne terapije. Na to upućuje činjenica kako je rizik od smrtnosti pacijenata 18 mjeseci nakon transplantacije smanjen za 73%. Dodatnu korist u pogledima značajnoga poboljšanja kvalitete života, normalizacije razine glikemije, usporavanja progresije komplikacija dijabetesa, ima kombinirana transplantacija bubrega i gušterače. (44, 45)

## 8.6. Nove strategije liječenja

Nove strategije koje se koriste u liječenju DBB-a, uključuju protuupalna sredstva, ASK-1 inhibitore (eng. *inhibition of apoptosis signal-regulating kinase 1*), antagoniste endotelinskih receptora selektivne za endotelin A (ETA), bardoksolon metil i brojna druga koja su još u fazama kliničkih istraživanja za buduće terapijske postupke.

S obzirom da je upala jedan od ključnih faktora u etiopatogenezi DBB-a, novu strategiju liječenja bi mogla pružiti protuupalna sredstva. Mnoge kliničke studije su razmatrale primjenu pentoksifilina, derivata metilksantina, koji kao nespecifični inhibitor fosfodiesteraze posjeduje izrazita protuupalna svojstva. Osim toga, studije se uočile i njegov terapijski potencijal s obzirom na posjedovanje antiproteinuričkog učinka te su studije objavile kako dvogodišnja terapija pentoksifilinom uz RAAS inhibitore, smanjuje proteinuriju te usporava pad vrijednosti GFR u G3 i G4 stadijima KBB-a. Potom, baricitimab kao selektivni inhibitor JAK-STAT puta (puta koji je uključen u prijenosu signala citokina i kemokina u svrhu induciranja staničnog odgovora) te inhibitori kemokinskih receptora tipa 2 (CCR2) su se u kliničkim ispitivanjima pokazali kao učinkovita sredstva koja smanjuju albuminuriju, no potrebna su daljnja istraživanja koja će utvrditi njihov potencijal u odgađanju ili zaustavljanju napretka DBB-a. Jednako važan čimbenik u patogenezi DBB-a je oksidativni stres. Stoga su razvijeni lijekovi za aktivaciju staničnog antioksidativnog puta, poput bardoksolon metila koji aktivira transkripcijski faktor Nrf2, odgovoran za obrambenu reakciju na oksidativni stres. Njegova renoprotektivna uloga još se ispituje. (20, 31, 36)

Tradicionalni terapijski postupci koji se koriste u liječenju DBB-a, poput primjene lijekova u kontroli glikemije i krvnog tlaka, imaju izrazito slabe učinke na smanjenje progresije bubrežnog oštećenja do konačnog razvoja ESRD-a, stoga zahvaljujući brojnim kliničkim ispitivanjima o budućim terapijskim strategijama, omogućit će se personalizirano liječenje DBB-a kod pacijenata s DM tipa 2. (36)

## 9. RASPRAVA

Bubreg predstavlja najvažniju metu mikrovaskularnog oštećenja u dijabetesu. Udio osoba oboljelih od dijabetesa koji će razviti kroničnu bolest bubrega je značajan, a razlog tomu je što su uz sam tijek dijabetesa, često prisutni i čimbenici rizika koji dodatno doprinose daljnjoj progresiji bolesti te razvoju brojnih komplikacija. Dijagnoza DBB-a često rezultira nepovoljnim zdravstvenim ishodima, koji uključuju smanjenje kvalitete života, napredovanje KBB-a do završnog stadija bolesti, zahvaćanje ostalih organskih sustava te naposljetku preuranjenu smrtnost ove skupine pacijenata. Zahvaljujući poboljšanoj skrbi i liječenju dijabetesa, u posljednjih 30 godina se smanjila i incidencija DBB-a te se prognoza uvelike poboljšala. No, zabrinjavajući je podatak da će približno polovica bolesnika s tipom 1 DM i trećina s tipom 2 DM, razviti DBB. Navedeno nas mora potaknuti na promišljanje o potrebi izdvajanja skupine pacijenata povećanog rizika te osvještavanju istih o ozbiljnosti same dijagnoze i naglašavanju potrebe obavljanja redovitih godišnjih kontrola. Probir na albuminuriju i bubrežno oštećenje može identificirati one pacijente koji su u opasnosti od razvoja DBB-a, no problem predstavljaju ireverzibilna strukturalna oštećenja koja se mogu pojaviti puno ranije. Ono što nam pruža nadu za bolju dijagnostiku budućnosti su biomarkeri, koji iskazuju potencijal ranijeg dijagnosticiranja i stratificiranja čimbenika rizika KBB-a u pacijenata s dijabetesom, stoga se i dalje provode brojna istraživanja na tom polju.

S postavljanjem dijagnoze DBB-a, potrebno je intenzivno praćenje te rano agresivno liječenje kako same bolesti, tako i komorbiditeta. S obzirom da su kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti glavni uzrok smrtnosti, poseban naglasak treba postaviti na mjere smanjenja kardiovaskularnog rizika, koje se postižu pravilnom prehranom, redovitom tjelovježbom, liječenjem hipertenzije i dislipidemije te promjenom štetnih životnih navika. Pravovremenom intervencijom se mogu poduzeti određene strategije liječenja, s naglaskom na primjeni lijekova s renoprotektivnim učinkom. Pri tom, optimalna skrb se može postići jedino

multidisciplinarnim pristupom usmjerenim na individualne potrebe pacijenta. Često je takva koordinirana skrb ograničena i izazovna za provedbu u kliničkoj praksi, no ako bi se trebala izdvojiti jedna podskupina pacijenata s dijabetesom za takav pristup u praksi, to bi upravo trebali biti pacijenti s DBB. (45)

Dugi niz godina glavna strategija u liječenju KBB-a su bili ACE inhibitori i ARB. No, njihovom uporabom napredovanje bolesti se nije zaustavilo, kao što se ni stopa mortaliteta od KBB-a nije smanjila. Antihiperглиkemiци koji su privukli posebnu pozornost posljednjeg desetljeća u liječenju i poboljšanju prognoze DBB-a su SGLT-2 inhibitori. Brojna istraživanja su dokazala njihova iznimna renoprotektivna svojstva kod oboljelih od DM sa ili bez prisutne bolesti bubrega povezane s dijabetesom. Renoprotektivni učinci se ostvaruju putem višestrukih mehanizama, putem kojih djeluje ova skupina lijekova, a najvažnijima se smatra smanjenje intraglomerularnog tlaka i stupnja aktivnosti RAAS sustava. Iz skupine SGLT-2 inhibitora prvi lijek koji je dobio indicaciju za liječenje KBB-a je dapagliflozin. Dapagliflozin posjeduje antihiperглиkemijska, kardioprotektivna i renoprotektivna svojstva te povoljan profil podnošljivosti, stoga predstavlja obećavajuću strategiju u liječenju ove skupine pacijenata. Istraživanja su dokazala kako je njegova primjena povezana sa smanjenjem rizika od pogoršanja bubrežne funkcije, ESRD-a i smrtnosti uzrokovanih DBB ili bolestima kardiovaskularnog sustava. (40)

Prognoza pacijenata s DBB se dramatično poboljšala, no i dalje postoje brojni nedostaci u vidu dijagnostike, prevencije i liječenja, koje je potrebno premostiti adekvatnim, novijim smjernicama, osiguravanjem resursa za daljnja klinička istraživanja te odgovarajućom edukacijom zdravstvenih djelatnika i pacijenata. Međutim, i dalje se traga za inovativnim strategijama liječenja koje će biti usmjerene na dodatne patofiziološke puteve, kako bi se u ranim fazama pravovremeno zaustavila, a u kasnijim fazama i liječila DBB.

## 10. ZAKLJUČAK

Dijabetička bolest bubrega predstavlja veliki zdravstveni izazov današnjice. Vodeći je uzrok kronične bolesti bubrega i terminalnog stadija kronične bolesti bubrega (ESRD). Prisutnost DBB-a je snažno povezana s kardiovaskularnim oboljenjima i ima veliki utjecaj na preživljenje pacijenata oboljelih od dijabetesa.

Etiopatogeneza je kompleksna i obuhvaća niz složenih mehanizama koji u kombinaciji s prisustvom čimbenika rizika, u konačnici dovode do razvoja DBB-a. Zahvaljujući istraživačkim naporima u razumijevanju patofiziologije DBB-a na molekularnoj razini, omogućeno je razvijanje novih dijagnostičkih postupaka i terapijskih strategija koji će zasigurno pronaći svoje mjesto u budućnosti. Brojna istraživanja provedena u svrhu razvijanja novih strategija liječenja DBB-a, dokazala su znatne dobrobiti primjene SGLT-2 inhibitora te trenutno predstavljaju obećavajuću terapijsku opciju u sprječavanju daljnjeg napredovanja bubrežnog oštećenja, kao i rizika od srčanog zatajenja. Poboljšavajući tubularnu funkciju, glomerularnu filtraciju te djelujući na ostale hemodinamske učinke bubrega, s pravom se smatraju snažnim renoprotektivnim lijekovima.

Liječenje zahtijeva multidisciplinarni, holistički pristup koji uključuje sve mjere pomoću kojih se nastoji smanjiti progresija bubrežnog oštećenja, kao i kardiovaskularni rizik. Navedeno se odnosi na strogu kontrolu glikemije i krvnog tlaka koje bi trebale biti prilagođene individualno svakom pacijentu, ovisno o stupnju oštećenja bubrega, prisutnim čimbenicima rizika te učincima na komorbiditet. Učinkovita provedba ovih intervencija smanjuje rizik od progresije DBB-a, ali i ostalih mikrovaskularnih komplikacija, kardiovaskularnih incidenata i smrti, a za to je potrebno dugoročno i kontinuirano praćenje svakog pojedinog pacijenta.

## 11. SAŽETAK

Dijabetes melitus predstavlja kompleksni, kronični poremećaj koji sa sobom nosi čitav niz komplikacija te predstavlja vodeći javnozdravstveni izazov 21. stoljeća, s obzirom na nepovoljnu epidemiološku statistiku s rastućom prevalencijom i povećanim stopama morbiditeta i mortaliteta među svjetskim stanovništvom. DBB predstavlja najčešću mikrovaskularnu komplikaciju DM-a. Dijabetes je odgovoran za preko 40% novih slučajeva razvoja ESRD-a te kao takav predstavlja vodeći faktor razvoja KBB-a. Dijabetičku bolest bubrega obilježava prisutnost KBB-a (s perzistentnom albuminurijom i/ili trajnim smanjenjem glomerularne filtracije) u trajanju od najmanje tri mjeseca, u osoba oboljelih od dijabetesa. Pri tom, iznimno je važno prepoznati potencijalne čimbenike rizika, kako u svrhu prevencije i odgađanja daljnje progresije, tako i u svrhu liječenja DBB-a. Složeni metabolički mehanizmi uključeni u patogenezu DBB-a obuhvaćaju hiperglikemiju uz stvaranje završnih produkata glikacije, glomerularnu hiperfiltraciju, ishemiju, hipoksiju, ekspresiju raznih citokina, stvaranje slobodnih radikala kisika te brojne druge koji se još istražuju. Dijagnoza DBB-a se postavlja klinički, odnosno mjerenjem albuminurije i glomerularne filtracije, dok se u nejasnim slučajevima izvodi biopsija bubrega. Glavne strategije liječenja DBB-a su regulacija glikemije i kontrola krvnog tlaka. Antihiperglikemici iz skupine SGLT-2 inhibitora, posebice dapagliflozin i empagliflozin, zahvaljujući dokazanim renoprotektivnim svojstvima, iskazuju izniman terapijski potencijal sa svrhom sprječavanja daljnje progresije KBB-a. Zahvaljujući poboljšanoj skrbi i liječenju, prognoza pacijenata oboljelih od DBB-a se znatno poboljšala, no i dalje se traga za inovativnijim strategijama u vidu prevencije, dijagnostike i liječenja DBB-a.

Ključne riječi: dijabetička bolest bubrega, kronične komplikacije dijabetesa, antihiperglikemici, SGLT-2 inhibitori

## 12. SUMMARY

Diabetes mellitus is a complex chronic disease that involves a whole range of complications and represents the leading public health challenge of the 21st century, given the unfavorable epidemiological statistics of rising prevalence and increased morbidity and mortality rates in the world population. Diabetic kidney disease is the most common microvascular complication of DM. Diabetes accounts for more than 40% of new cases of ESRD, making it the most important factor in the development of CKD. Diabetic kidney disease is characterized by the presence of CKD (with persistent albuminuria and/or a permanent reduction in glomerular filtration rate) lasting at least three months in diabetic patients. At the same time, it is extremely important to identify potential risk factors, both to prevent and delay further progression and to treat CKD. The complex metabolic mechanisms involved in the pathogenesis of DKK include hyperglycemia with formation of glycation end products, glomerular hyperfiltration, ischemia, hypoxia, expression of various cytokines, reactive oxygen species, and many others that are still being explored. DKK is diagnosed clinically by measuring albuminuria and glomerular filtration, while renal biopsy is performed in uncertain cases. Key treatment strategies for DKK include glycemic and blood pressure control. Antihyperglycemic agents from the group of SGLT-2 inhibitors, particularly dapagliflozin and empagliflozin, have extraordinary therapeutic potential to prevent further progression of CKD due to their proven renoprotective effects. Thanks to improved care and treatment, the prognosis of DKK patients has improved significantly, but further innovative strategies for the prevention, diagnosis and treatment of DKK are still being sought.

Key words: diabetic kidney disease, chronic complications of diabetes, antihyperglycemic agents, SGLT-2 inhibitors



### 13. LITERATURA

- (1) Vrhovac B. i sur. Interna medicina, IV izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008., str. 1254-1257
- (2) Silvio E Inzucchi, MDBeatrice Lupsa, MD. Clinical presentation, diagnosis, and initial evaluation of diabetes mellitus in adults [Internet]. *UpToDate*. 2021. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-initial-evaluation-of-diabetes-mellitus-in-adults>
- (3) American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2010 Dec 30;34(Supplement\_1):S62–9.
- (4) Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nature Reviews Nephrology* [Internet]. 2020 May 12;16(7). Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32398868>
- (5) Kos I, Prkačín I. Dijabetička nefropatija kao uzrok kronične bubrežne bolesti. *Acta Med Croatica*. 2014;68(1):375–81.
- (6) Mekala KC, Bertoni AG. Epidemiology of diabetes mellitus. *Transplantation, Bioengineering, and Regeneration of the Endocrine Pancreas*. 2020;1:49–58.
- (7) World Health Organization. Diabetes [Internet]. World Health Organization. 2022. Dostupno na: [https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1)
- (8) HZZJZ. CroDiab registar. [Internet]. www.hzjz.hr. 2022 [cited 2023 Feb 9]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provodenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes/2/>
- (9) International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 10th edition 2021 [Internet]. diabetesatlas.org. 2021. Available from: <https://diabetesatlas.org/>

- (10) Glovac D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Current Cardiology Reports* [Internet]. 2019 Mar 4;21(4). Dostupno na: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11886-019-1107-y>
- (11) Poljičanin T, Metelko Ž. Epidemiologija šećerne bolesti u Hrvatskoj i svijetu. *Medix* [Internet]. 2009 Feb;XV (80/81):82–8. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/102524>
- (12) Loscalzo J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's principles of internal medicine*. 21st ed. New York: McGraw Hill; 2022.
- (13) Modzelewski R, Stefanowicz-Rutkowska MM, Matuszewski W, Bandurska-Stankiewicz EM. Gestational Diabetes Mellitus—Recent Literature Review. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2022 Jan 1;11(19):5736. Dostupno na: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/19/5736/htm#B3-jcm-11-05736>
- (14) Smith RJ. Chronic Complications of Diabetes. In: *Cecil Essentials of Medicine*. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2022. p. 662–77.
- (15) Huang D, Refaat M, Mohammedi K, Jayyousi A, Al Suwaidi J, Abi Khalil C. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *BioMed Research International* [Internet]. 2017;2017:1–9. Dostupno na: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2017/7839101/>
- (16) Mishriky BM, Cummings DM, Powell JR. Diabetes-Related Microvascular Complications – A Practical Approach. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2022 Apr;49(2).
- (17) Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, Deligkaris P, Kallistratos M, Dimitriadis K. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Current Vascular Pharmacology*. 2020 Jan 27;18(2):117–24.

- (18) Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes* [Internet]. 2008 Apr 1;26(2):77–82. Dostupno na: <http://clinical.diabetesjournals.org/content/26/2/77>
- (19) Kaštelan S, Tomić M, Rogulja-Pepeonik Ž, Mrazovac V. Dijabetička retinopatija – patogeneza i klinička slika. *medicina 2009* [Internet]. 2009;45(2):136–41. Dostupno na: <http://hrcak.srce.hr/medicina>
- (20) Sugahara M, Pak WLW, Tanaka T, Tang SCW, Nangaku M. Update on diagnosis, pathophysiology, and management of diabetic kidney disease. *Nephrology*. 2021 Feb 17;26(6):491–500.
- (21) Hoogeveen EK. The Epidemiology of Diabetic Kidney Disease. *Kidney and Dialysis*. 2022 Aug 1;2(3):433–42.
- (22) Hussain S, Chand Jamali M, Habib A, Hussain MS, Akhtar M, Najmi AK. Diabetic kidney disease: An overview of prevalence, risk factors, and biomarkers. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2021 Jan;9:2–6.
- (23) Koye DN, Magliano DJ, Nelson RG, Pavkov ME. The Global Epidemiology of Diabetes and Kidney Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2018 Mar;25(2):121–32.
- (24) American Diabetes Association. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2021 Dec 16;45(Supplement\_1):S175–84.
- (25) Brennan E, McEvoy C, Sadlier D, Godson C, Martin F. The Genetics of Diabetic Nephropathy. *Genes*. 2013 Nov 5;4(4):596–619.
- (26) Vujčić B, Turk T, Crnčević-Orlić Ž, Đorđević G, Rački S. Dijabetička nefropatija. *medicina fluminensis 2010*. 2010;46(4):360–75.

- (27) Radcliffe NJ, Seah J, Clarke M, MacIsaac RJ, Jerums G, Ekinçi EI. Clinical predictive factors in diabetic kidney disease progression. *Journal of Diabetes Investigation* [Internet]. 2016 Jun 8;8(1):6–18. Dostupno na: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdi.12533/full>
- (28) John Cijiang He. Diabetic Kidney Disease. *Kidney protection*. 2019 Feb 1;277–86.
- (29) Lerma EV, Rosner MH, Perazella MA. Diabetic Kidney Disease. In: *Current diagnosis & treatment Nephrology & hypertension*. New York: Mcgraw-Hill Education; 2018.
- (30) Blaslov K, Bulum T, Duvnjak L. Patofiziološki čimbenici razvoja dijabetičke nefropatije- nove spoznaje. *Acta Med Croatica*. 2014;68:135–40.
- (31) Moarij Qazi 1, Hanny Sawaf 1, Jeeda Ismail 2, Huma Qazi 1 TV. Pathophysiology of Diabetic Kidney Disease. *EMJ Nephrol Nephrology* 101 2022 [Internet]. 2022 Jun 30;10(1):102–13. Dostupno na: <https://www.emjreviews.com/nephrology/article/pathophysiology-of-diabetic-kidney-disease-j120121/>
- (32) Sun HJ, Wu ZY, Cao L, Zhu MY, Liu TT, Guo L, et al. Hydrogen Sulfide: Recent Progression and Perspectives for the Treatment of Diabetic Nephropathy. *Molecules* [Internet]. 2019 Jan 1;24(15):2857. Dostupno na: <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/15/2857/htm>
- (33) Kes P, Bašić-Jukić N. Dijabetička nefropatija. *Medix*. 2009 Feb;XV(80/81).
- (34) KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Nephrology and Dialysis* [Internet]. 2021;23(2suppl):9–121. Dostupno na: [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/03/KDIGO-2022-Diabetes-Management-GL\\_Public-Review-draft\\_1Mar2022.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/03/KDIGO-2022-Diabetes-Management-GL_Public-Review-draft_1Mar2022.pdf)

- (35) Selby NM, Taal MW. An updated overview of diabetic nephropathy: Diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020 Apr;22(S1):3–15.
- (36) Yamazaki T, Mimura I, Tanaka T, Nangaku M. Treatment of Diabetic Kidney Disease: Current and Future. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2021 Jan 31;45(1):11–26
- (37) Perković V, V Badve S, L Bakris G. Treatment of diabetic kidney disease. *J Glassock R, M Nathan D, editors*. 2022 Dec; Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-diabetic-kidney-disease#disclaimerContentT>
- (38) Elsevier – Clinical Overviews | Diabetic nephropathy [Internet]. *elsevier.health*. 2022 [cited 2023 May 24]. Dostupno na: <https://elsevier.health/en-US/preview/diabetic-nephropathy-co>
- (39) Belančić A. Mehanizmi djelovanja SGLT2 inhibitora - kardioprotektivni i renoprotektivni učinci. 2022 Jul 26; Dostupno na: <https://www.pharmabiz.hr/7907/Mehanizmi-djelovanja-SGLT2-inhibitora-kardioprotektivni-i-renoprotektivni-ucinci>
- (40) Ninčević V, Omanović Kolarić T, Roguljić H, Kizivat T, Smolić M, Bilić Ćurčić I. Renal Benefits of SGLT 2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists: Evidence Supporting a Paradigm Shift in the Medical Management of Type 2 Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2019 Nov 20 [cited 2021 Dec 12];20(23):5831. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6928920/>
- (41) Dapagliflozin- Prilog I. Sažetak opisa svojstava lijeka [Internet]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_hr.pdf)

- (42) The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2022 Nov 4;388(2).
- (43) Rahelić D, i sur. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Liječnički vjesnik* [Internet]. 2016;138(1-2). Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/broj/13956>
- (44) Buades JM, Craver L, Del Pino MD, Prieto-Velasco M, Ruiz JC, Salgueira M, et al. Management of Kidney Failure in Patients with Diabetes Mellitus: What Are the Best Options? *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2021 Jun 30;10(13):2943. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8268456/>
- (45) Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, Sharma K, Jandeleit-Dahm KAM, Zoungas S, et al. Diabetic kidney disease. *Nature reviews Disease primers* [Internet]. 2015 [cited 2020 Jan 22];1:15018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27188921>

## 14. ŽIVOTOPIS

Lorena Nikpalj rođena je 26. lipnja 1997. u Zadru. Školovanje započinje 2004. godine u Osnovnoj školi Krune Krstića u Zadru te potom upisuje Gimnaziju Jurja Barakovića, smjer opća gimnazija, koju završava 2016. godine. Studij Medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci upisuje akademske godine 2017./2018. Na četvrtoj godini studija je obnašala dužnost demonstratora na Katedri za patologiju i patološku anatomiju. Za vrijeme COVID-19 pandemije je aktivno sudjelovala u radu na Odjelu za epidemiologiju na Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Primorsko goranske županije te je i kratko vrijeme volontirala u KBC-u Rijeka. Sudjelovala je na kongresu hitne medicine u Rijeci 2022. godine kao pasivni član. Aktivno se služi engleskim te pasivno talijanskim jezikom.