

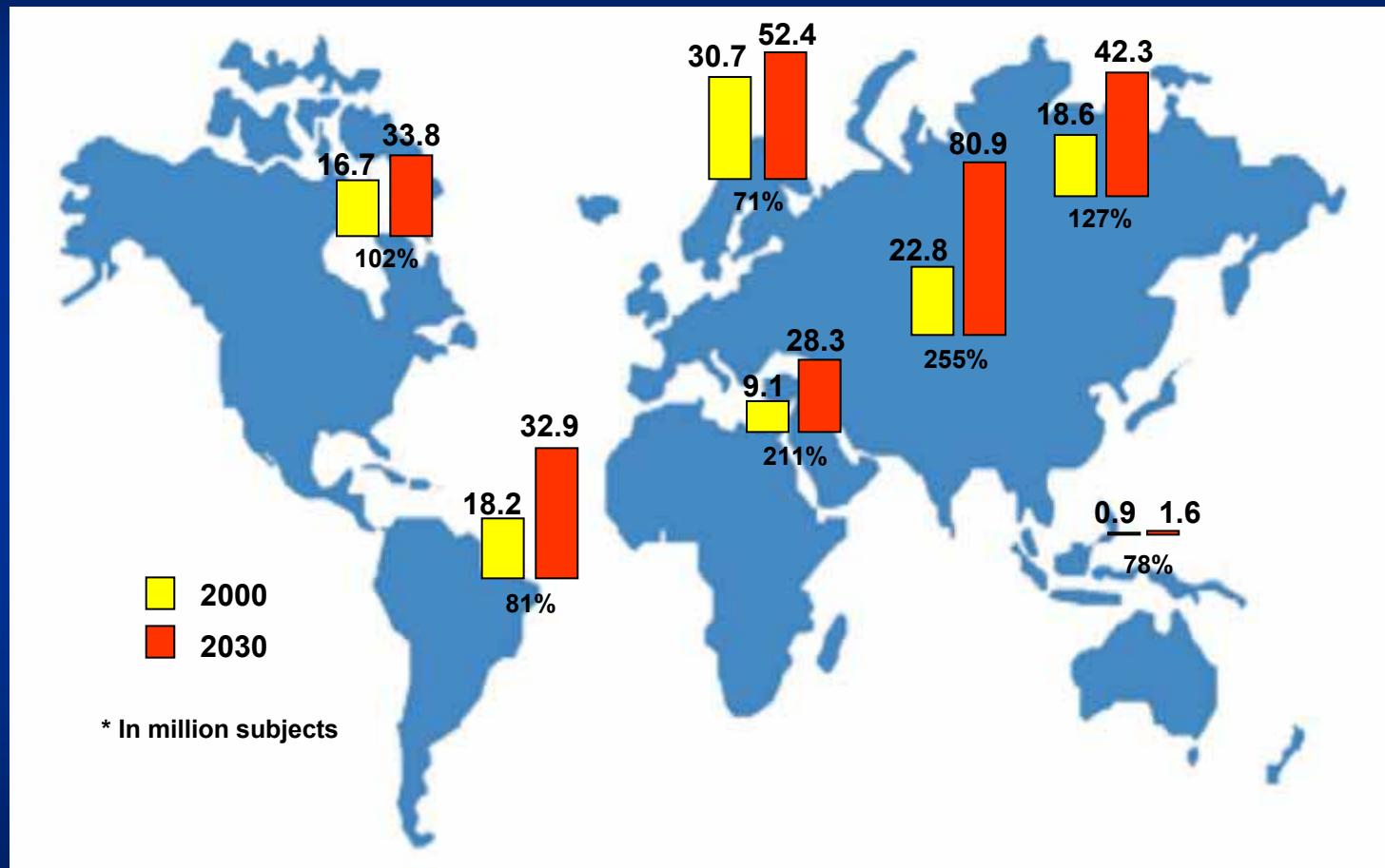
Neum, 2006

INFLAMATORNI MEHANIZMI U DIJABETESNOJ NEFROPATIJI

Vlastimir Vlatković

Epidemiologija

Prognoza SZO – oboljeli od DM



	Svijet
2000	154 M
2030	370 M

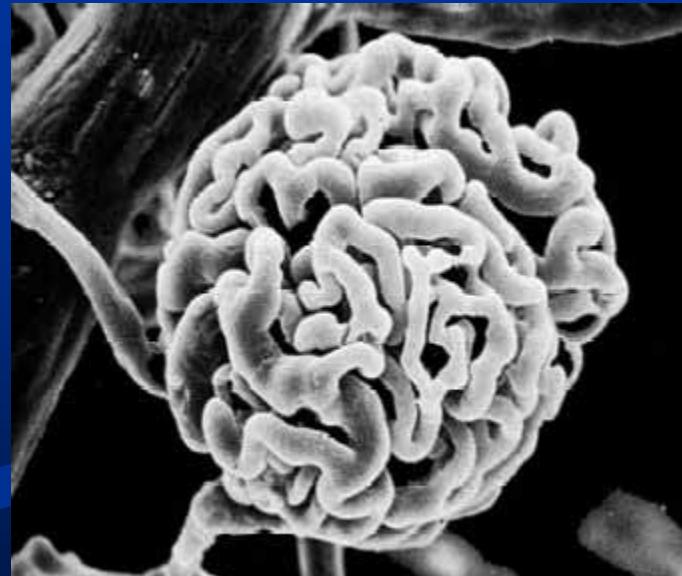
	Razvijene
2000	55 M
2030	84 M

	U razvoju
2000	99 M
2030	286 M

WHO, March 2003

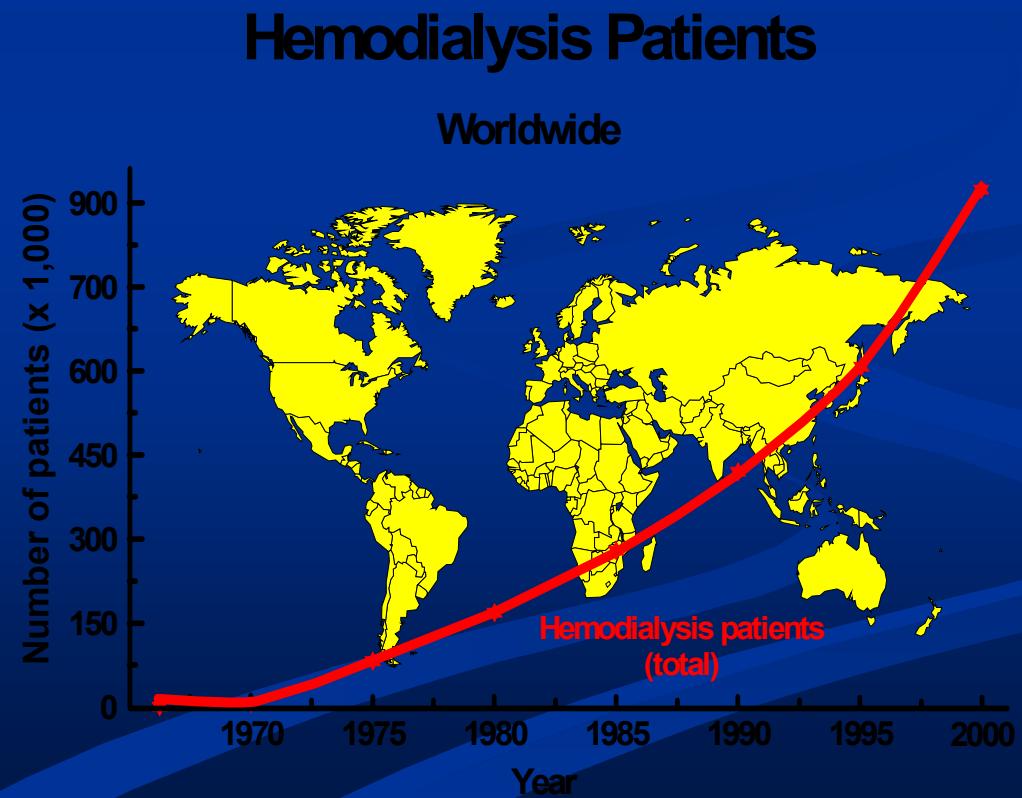
Dijabetesna nefropatija

Pod dijabetesnom nefropatijom podrazumijevaju se promjene koje se javljaju na bubregu u *diabetes mellitusu*.



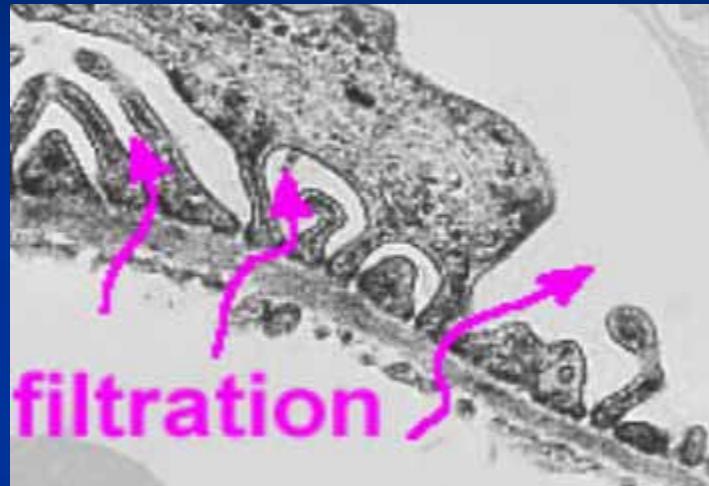
Dijabetesna nefropatija

- DM tip 1 30%
- DM tip 2 25-50%



Glomerulska bazalna membrana

- negativno nanelektrisana membrana
- proteoglikan heparan sulfat
- mukopolisaharidi na površini ćelija

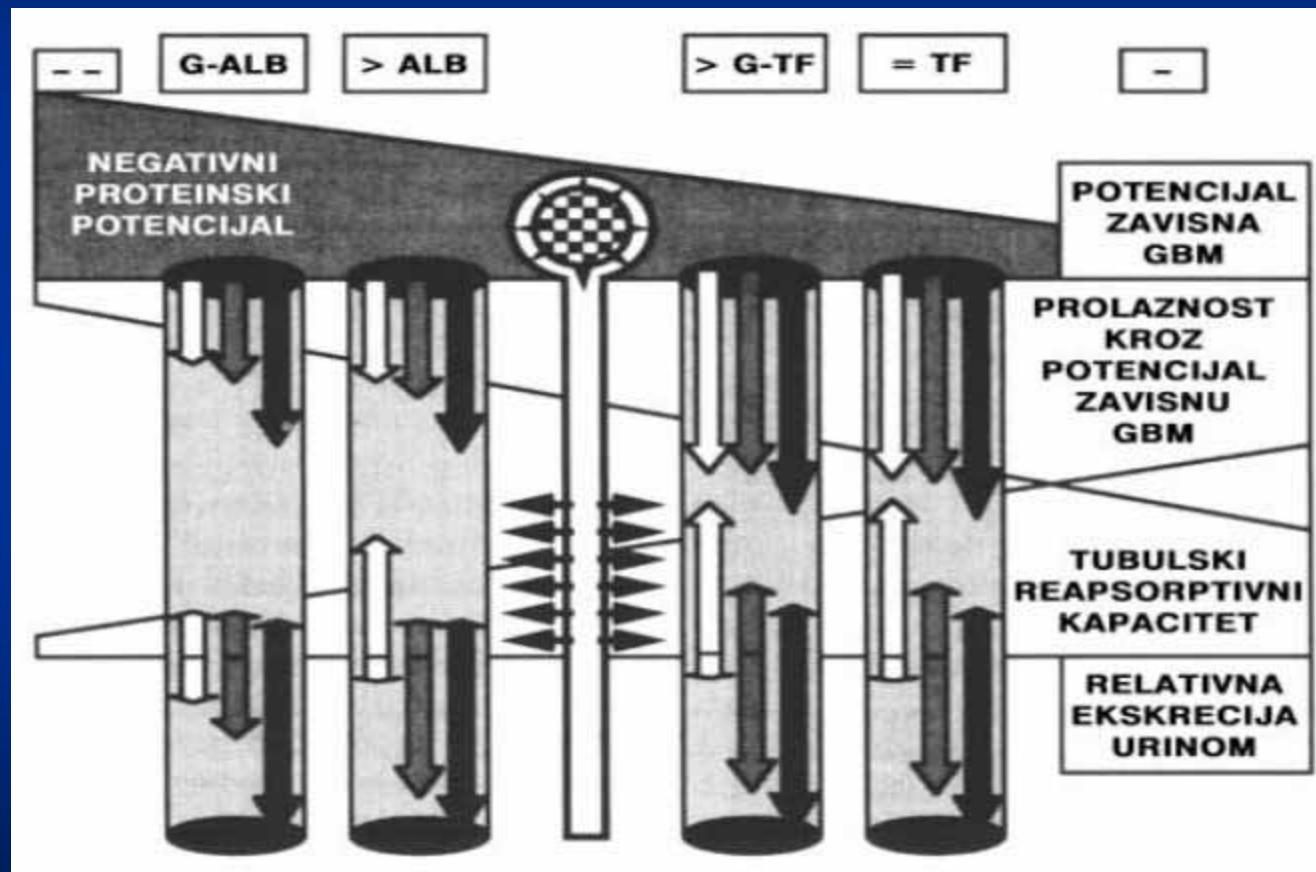


Mehanizmi nastanka oštećenja u DM

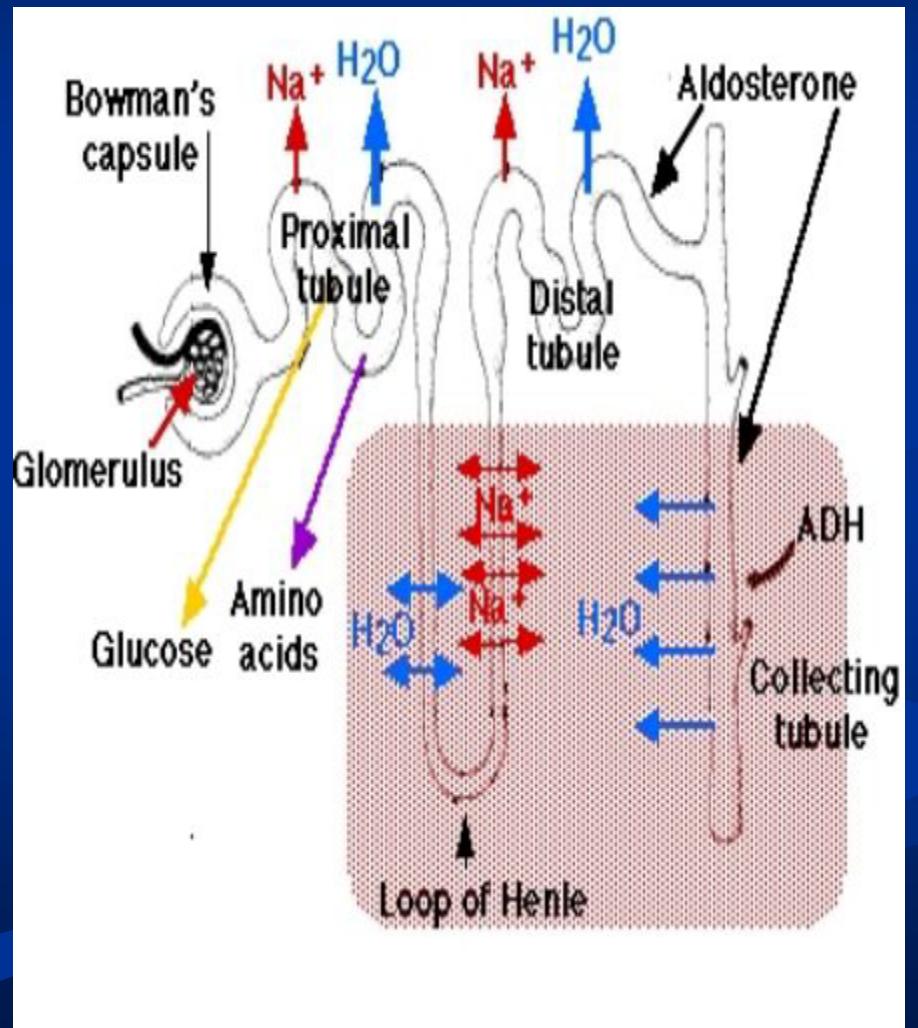
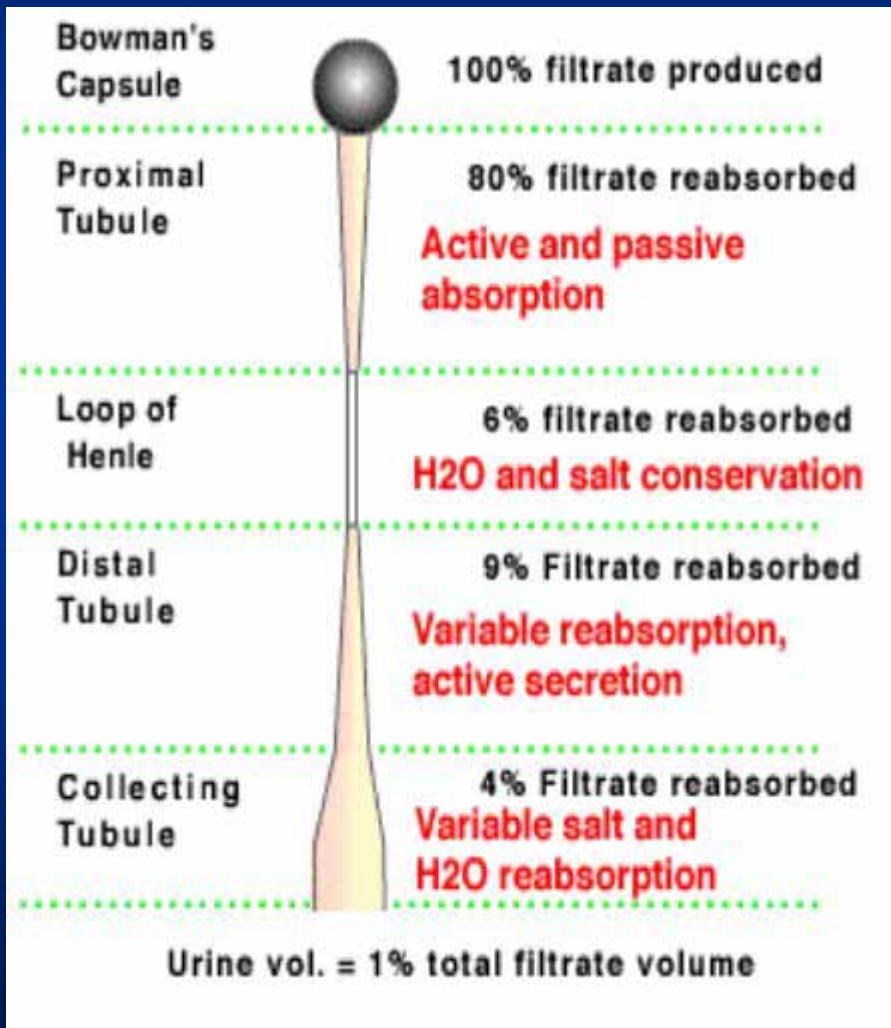
■ GLOMERULSKE BAZALNE MEMBRANE

- Glikacija
- Promjena energetskog potencijala GBM
- Glikacija albumina
- *Charge selectivity*
- *Size selectivity*
- *Shape selectivity*

DM i oštećenje bubrega (*glikacija*)



Bubreg - tubuli

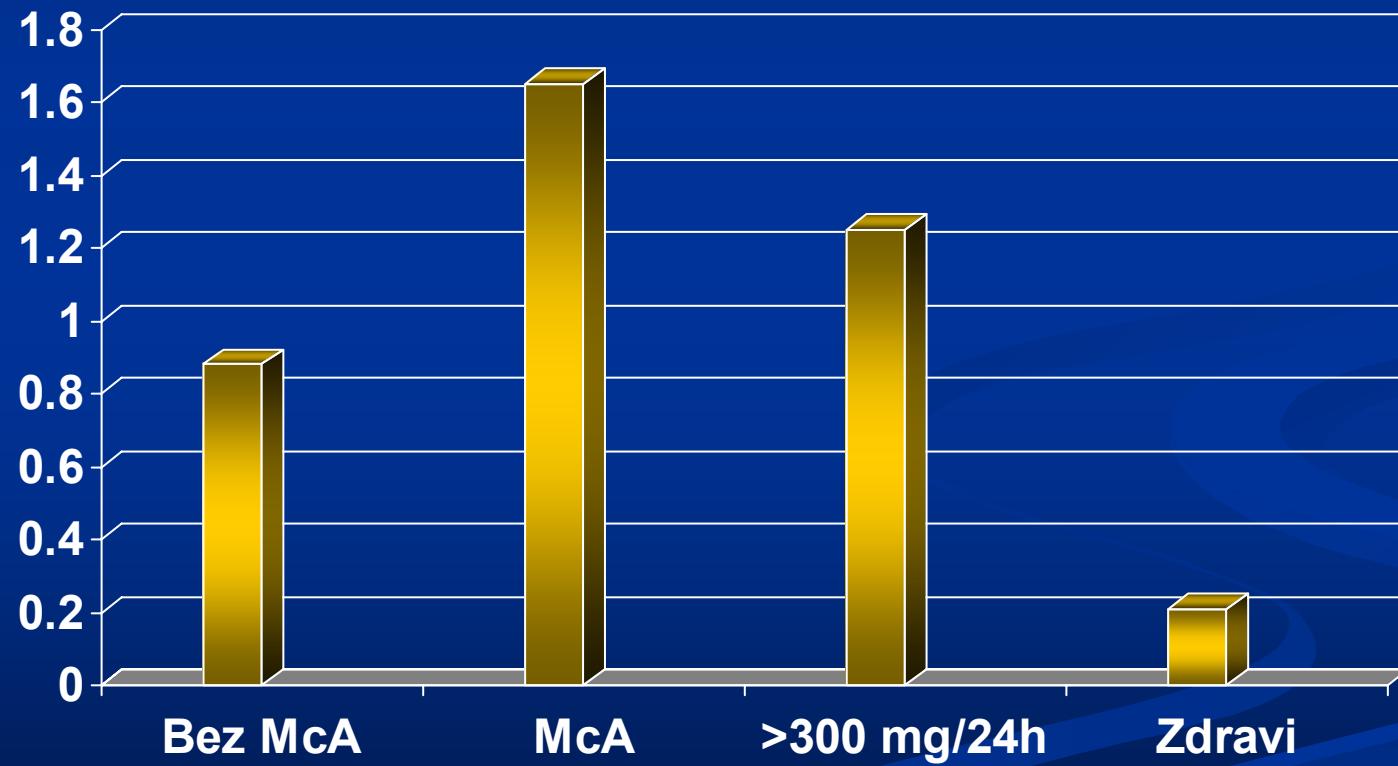


Mehanizmi nastanka oštećenja

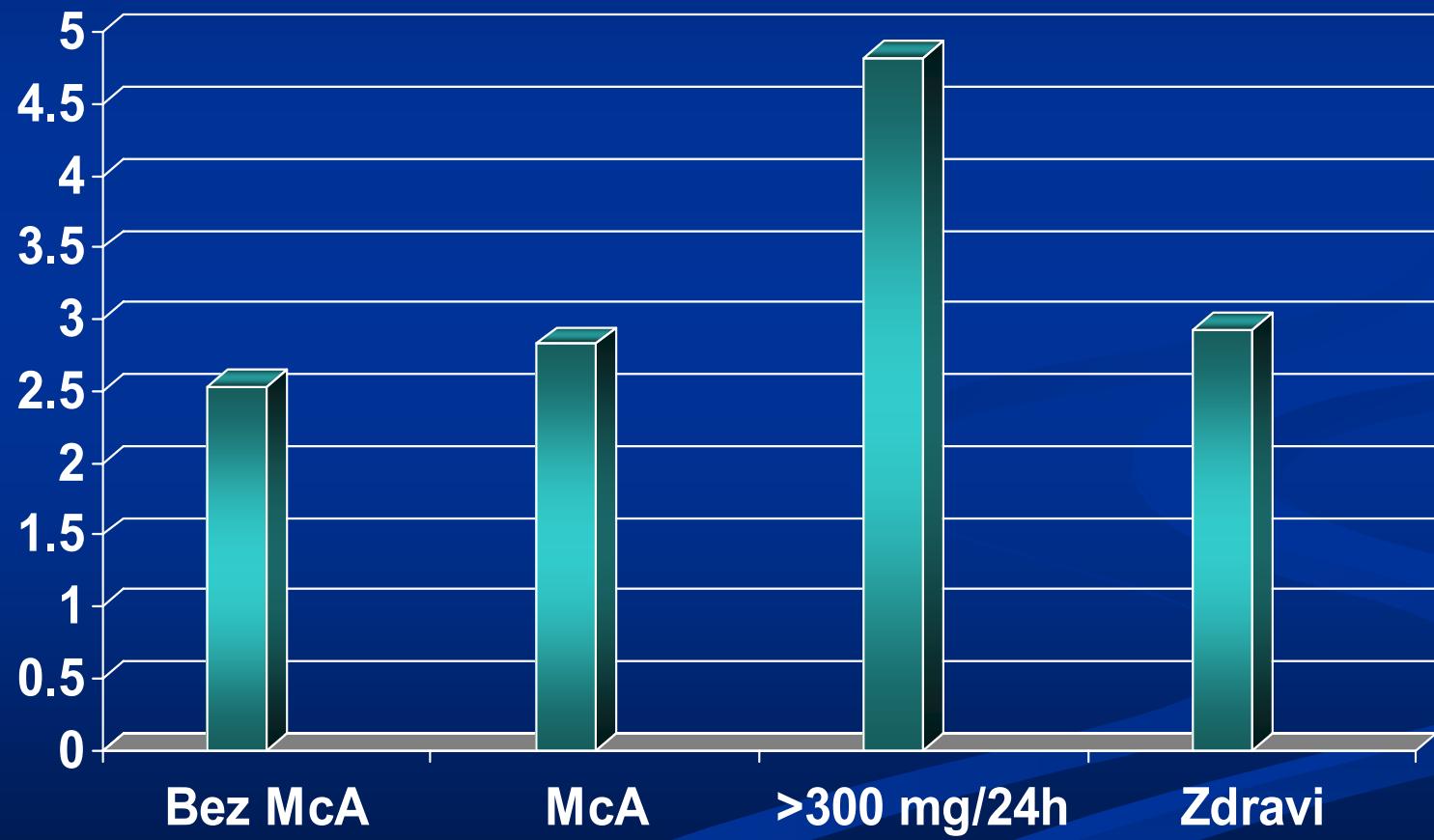
■ BUBREŽNIH TUBULA

- Isti mehanizam glikacije
- Preopterećenje reapsorptivnog kapaciteta
- ‘Poruke’ iz proksimalnih tubula
 - ↑ *selektivna proteinurija*
 - ↑ *aktivnost katalitičkih enzima*

Katalitička aktivnost β -NAG u urinu



Katalitička aktivnost γ -GT u urinu



Inflamatorno oštećenje *(epitelnih ćelija)*

membranozni GN
GN sa minimalnim promjenama
FSGS
membranoproliferativni GN
dijabetesna nefropatija
nefropatija lakih lanaca
lupus nefritis V

Inflamatorno oštećenje (mezangijuma)

IgA GN

IgM GN

hipertenzivna nefropatija

dijabetesna nefropatija

amiloidoza

nefropatija lakih lanaca

Sekundarni GN

■ Autoimune bolesti

- imuni kompleksi oštećuju glomerule

■ Metaboličke bolesti

- različiti mehanizmi oštećenja glomerula i tubula

■ Vaskularne bolesti

- različiti mehanizmi oštećenja glomerula

Sekundarni GN

(metabolicke bolesti)

- Dijabetesna nefropatija
 - značajan broj bolesnika sa DM
 - Amiloidoza bubrega
 - gotovo svi bolesnici sa sistemskom amiloidozom
-
- *klinička proteinurija*
 - *nefrotski sindrom*
 - *HBI*

Mikroalbuminurija i DN

- Mikroalbuminurija: ekskrecija albumina urinom od 20–200 mg/min ili 30–300 mg/24 h
 - Znak progresivne bubrežne slabosti
 - 30% bolesnika sa DM tip I i 5–11% sa DM tip II
 - 75–100% bolesnika sa mikroalbuminurijom progresivno povećavaju proteinuriju i uporedo smanjuju bubrežnu funkciju
 - U bolesnika sa DM tip II znak je ne samo progresivne bubrežne slabosti; već i povećanog kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta

Proteinurija i DN

- Proteinurija: ekskrecija proteina urinom $>200 \text{ mg/min}$ ili $>300 \text{ mg/24 h}$

- Veza između smanjenog nivoa GFR i stepena proteinurije
- Bolesnici sa proteinurijom $<1,9 \text{ g/24 h}$ imaju niži stepen smanjenja GFR i sporiji razvoj THBI
- Bolesnici sa nefrotskim stepenom proteinurije imaju brže pogoršanje bubrežne funkcije i oko $1/3$ završi sa THBI
- Proteini plazme (albumini, transferin, lipoproteini) prisutni u lumenu tubula deluju štetno na ćelije tubula

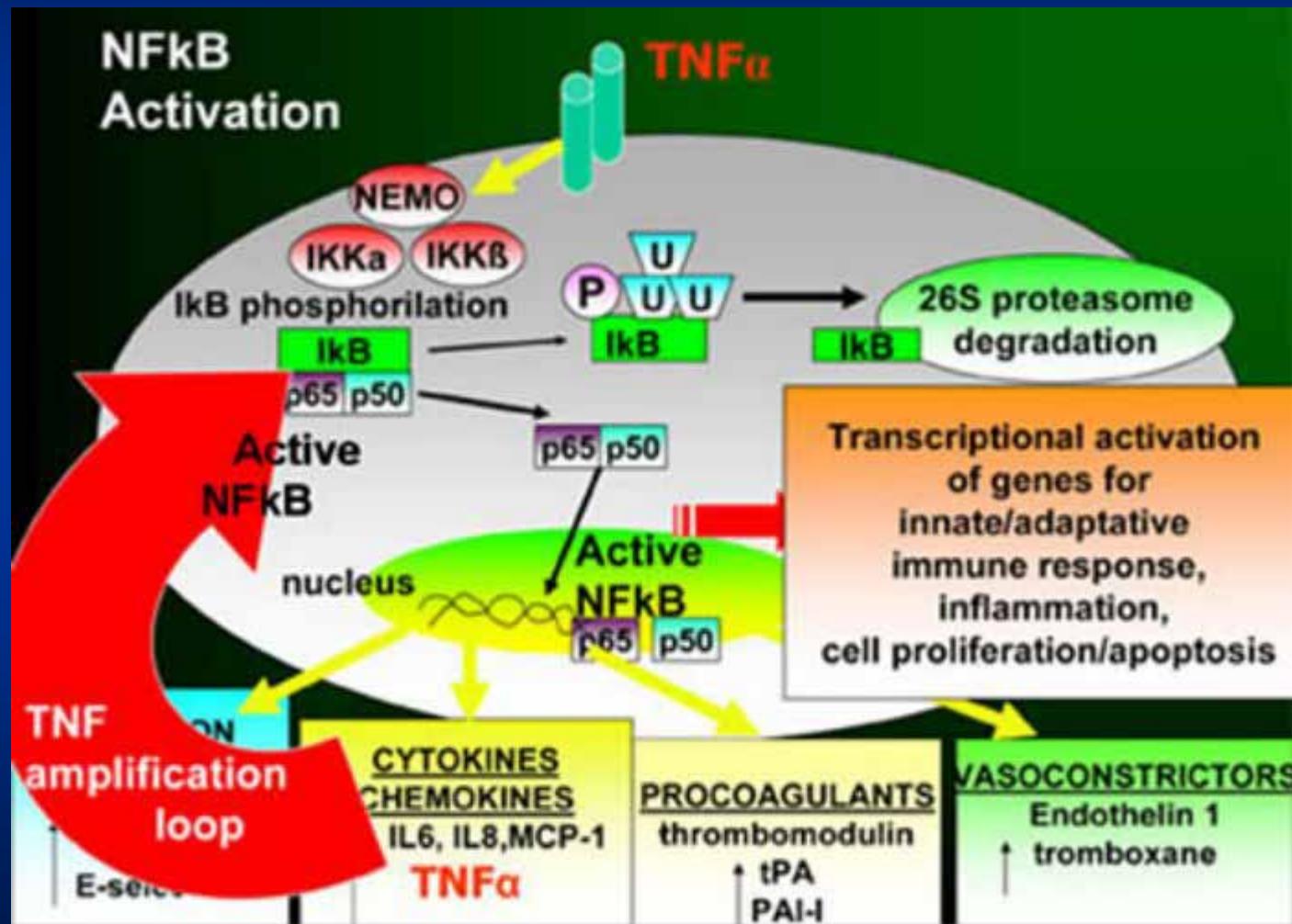
Medijatori koje stvaraju epitelne ćelije proksimalnih tubula

Komponente komplementa	C₂, C₃, C₄, faktor H
Citokini	IL-6, IL-15, TNF-α, GM-CSF
Hemokini	IL-8, ENA 78, MCP-1, RANTES
Vazoaktivni peptidi	Angiotenzin II, endotelin 1
Faktori rasta	TGF-β, bFGF, PDGF
Komponente matriksa	Kolagen tipa I, III i IV, fibronektin, laminin
Receptori na ćelijskoj površini	ICAM, VCAM, MHC klase II, CD 40

Inflamatorni mehanizmi

1. Povećano izlučivanje proteina urinom opterećuje reapsorpciju u epitelnim ćelijama proksimalnih tubula i dovodi do oslobađanja lisozomalnih degradativnih enzima i komplementa.
2. Povećan unos albumina u ćelije tubula dovodi do udruživanja albumina i masnih kiselina i oslobađanja epitelnih hemotaktičkih lipida.

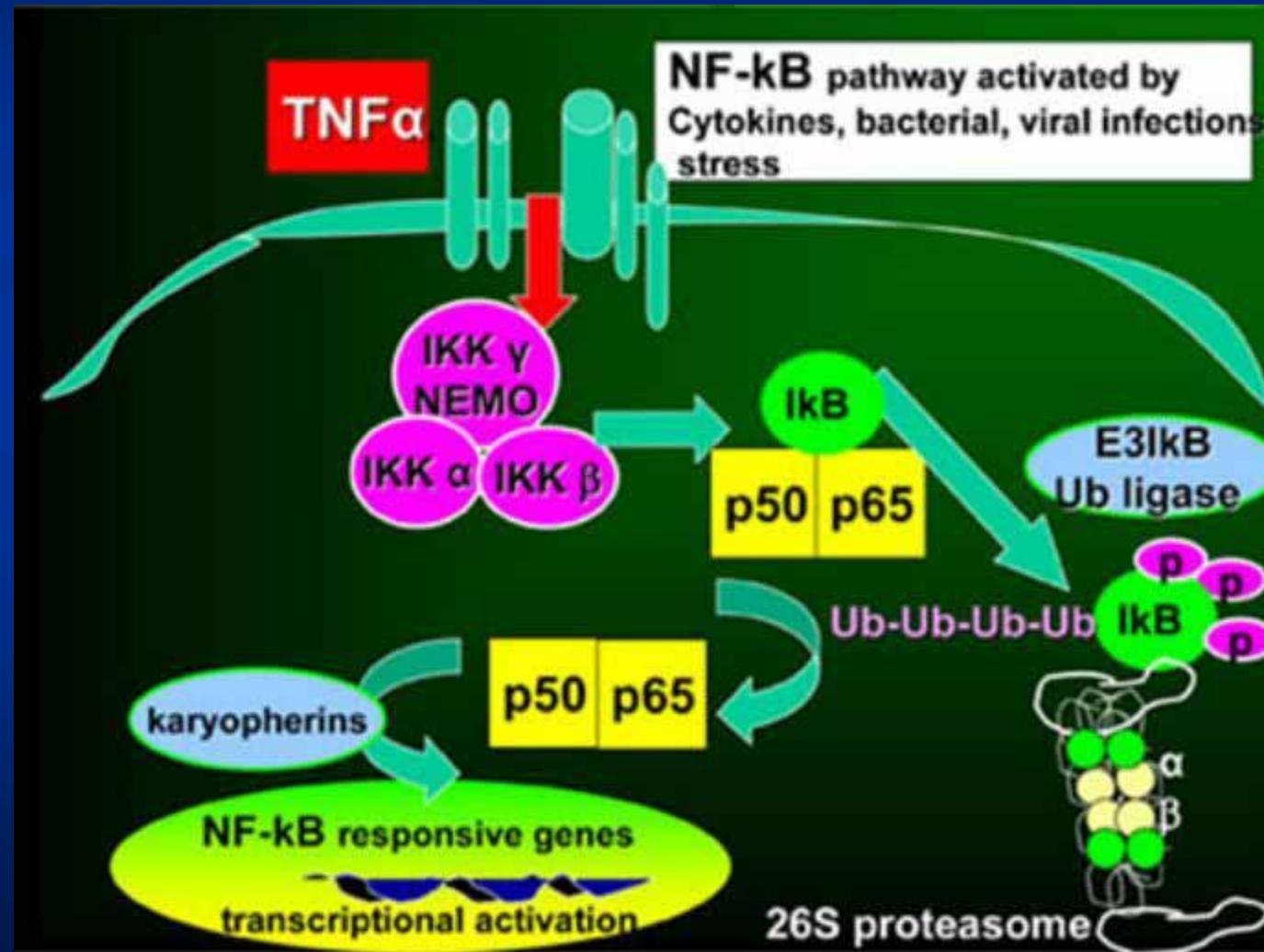
Inflamatorni mehanizmi u glomerulu u IgA nefropatiji, SLE, vaskulitisu, dijabetesnoj nefropatiji, FSGS, oštećenju TI u proteinuriji i opstruktivnoj nefropatiji



Inflamatorni mehanizmi

3. Povećano izlučivanje komplementa urinom stimuliše njegovu aktivaciju na površini proksimalnih tubula alternativnim putem.
4. Metabolička razgradnja povećane količine filtrovanih proteina dovodi do povećanog stvaranja amonijaka i posledičnog povećanja C_3 .

Inflamatorni mehanizmi u glomerulu u IgA nefropatiji, SLE, vaskulitisu, dijabetesnoj nefropatiji, FSGS, oštećenju TI u proteinuriji i opstruktivnoj nefropatiji



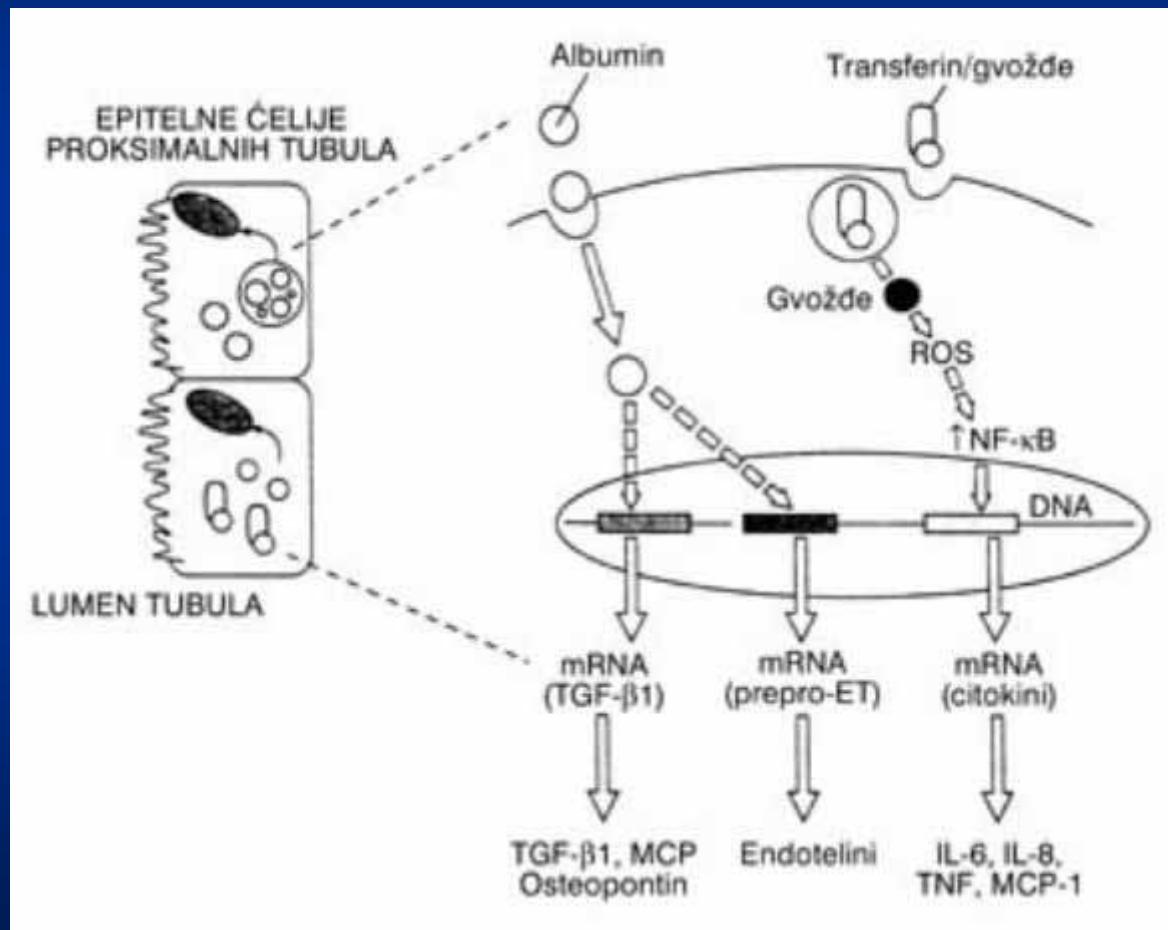
Inflamatorni mehanizmi

5. Citokini prouzrokuju zapaljenske procese i stvaranje azot-oksida u tubulskim ćelijama.
6. Povećano izlučivanje transferina urinom dovodi do oslobođanja Fe, koje oštećuje ćelije tubula stvaranjem hidroksilnih jona.

Glavni reaktivni kiseonični radikali

Vrsta reakcije	Vrsta radikala
Redukcija molekularnog kiseonika $O_2 + e^- \rightarrow O_2^-$	Superoksidni anjon
Dizmutacija superoksidnog anjona $O_2^- + O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2$	Vodonik peroksid
Haber-Weiss-ova reakcija $H_2O_2 + O_2^- \rightarrow OH^- + O_2 + OH^-$	Hidroksilni radikal
Fenton-ova reakcija $H_2O_2 + Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + OH^-$	Hidroksilni radikal
Mijeloperoksidazna reakcija $H_2O_2 + Cl^- + H \rightleftharpoons H_2O + HOCl$	Hipohlorna kiselina

Inflamatorni mehanizmi

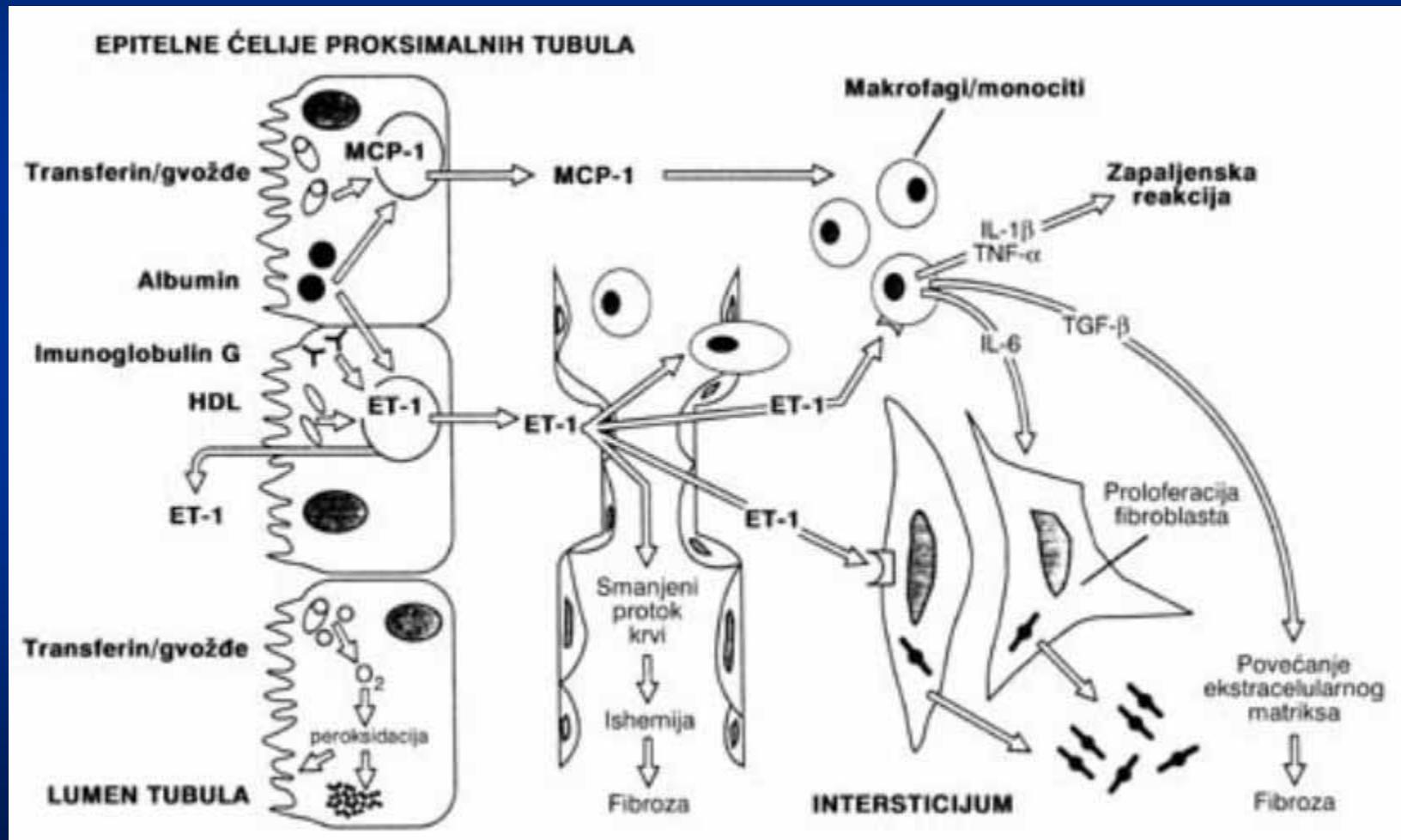


Inflamatorni mehanizmi

7. Masivna proteinurija opstavlja nefrone interakcijom sa *Tamm-Horsfallovim* glikoproteinom iz distalnih tubulskih ćelija.
8. Čuvani podociti GBM-e omogućavaju prolaz komponenata koje se stvaraju u ćelijama GBM u urinarni prostor i njihovu apsorpciju u proksimalnim tubulima.
9. Oštećenje glomerulskih kapilara dovodi do smanjenja postglomerulskog dotoka krvi u intersticijum.

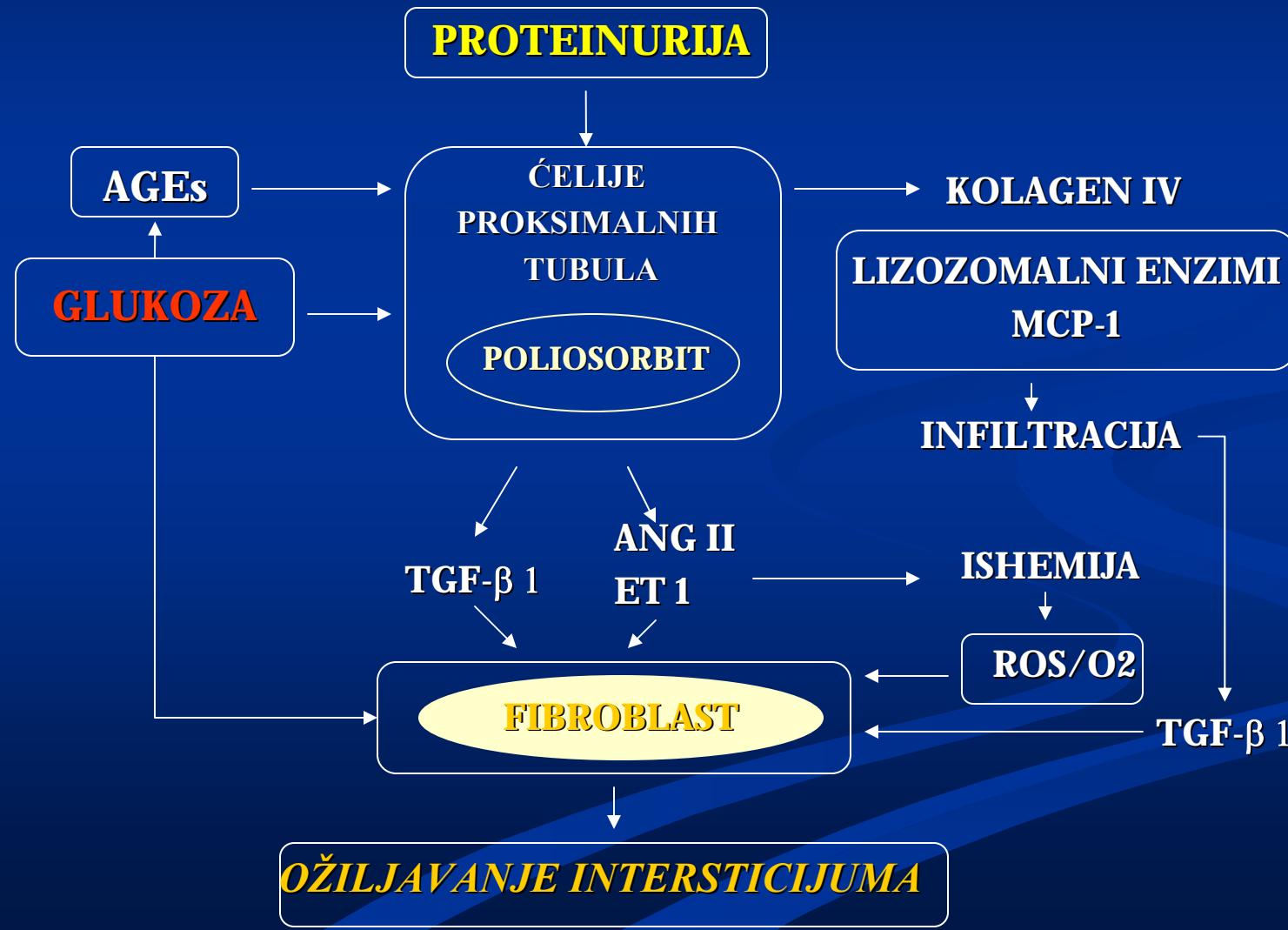
Inflamatorni mehanizmi

Oštećenje TI

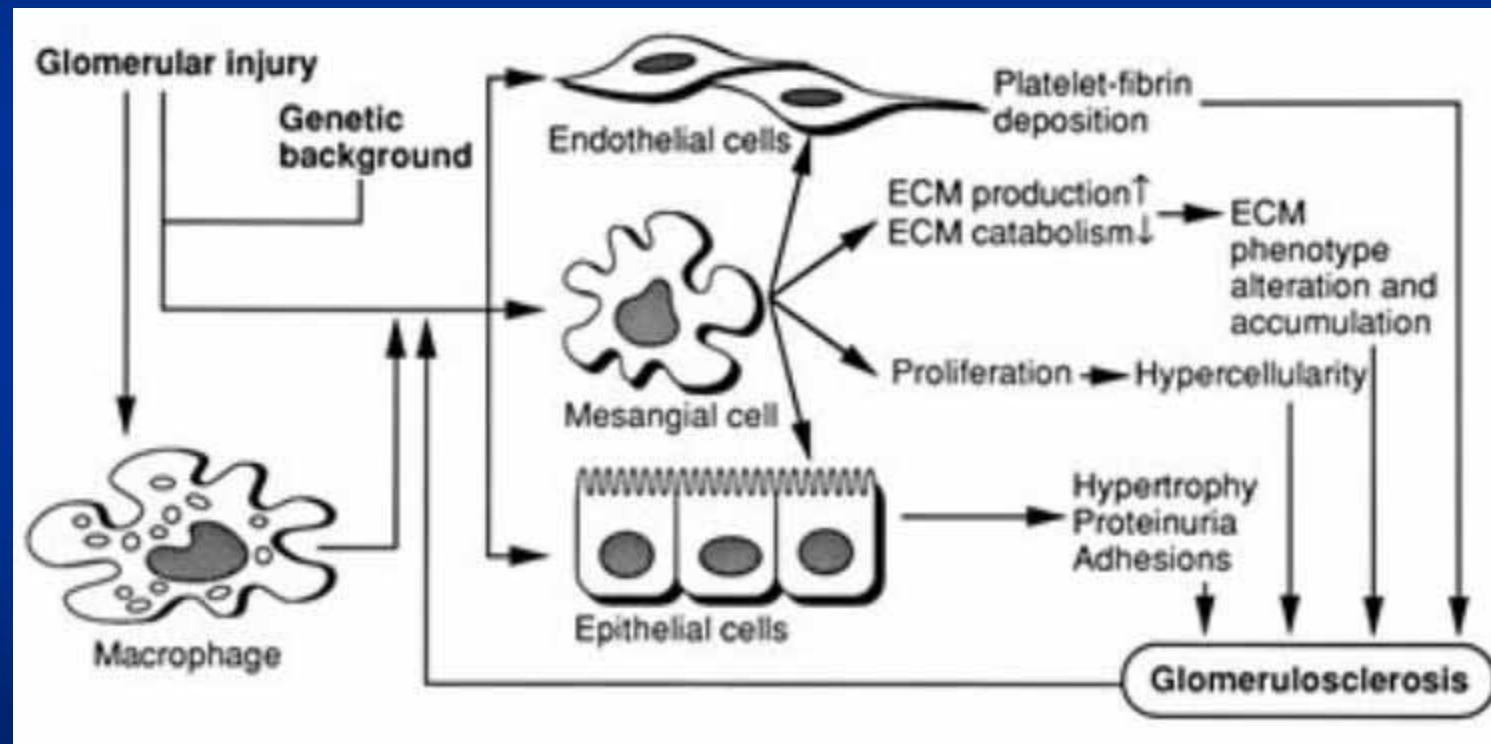


Inflamatorni mehanizmi

Oštećenje TI



Oštećenje TI - glomeruloskleroza



Glomeruloskleroza → HBI

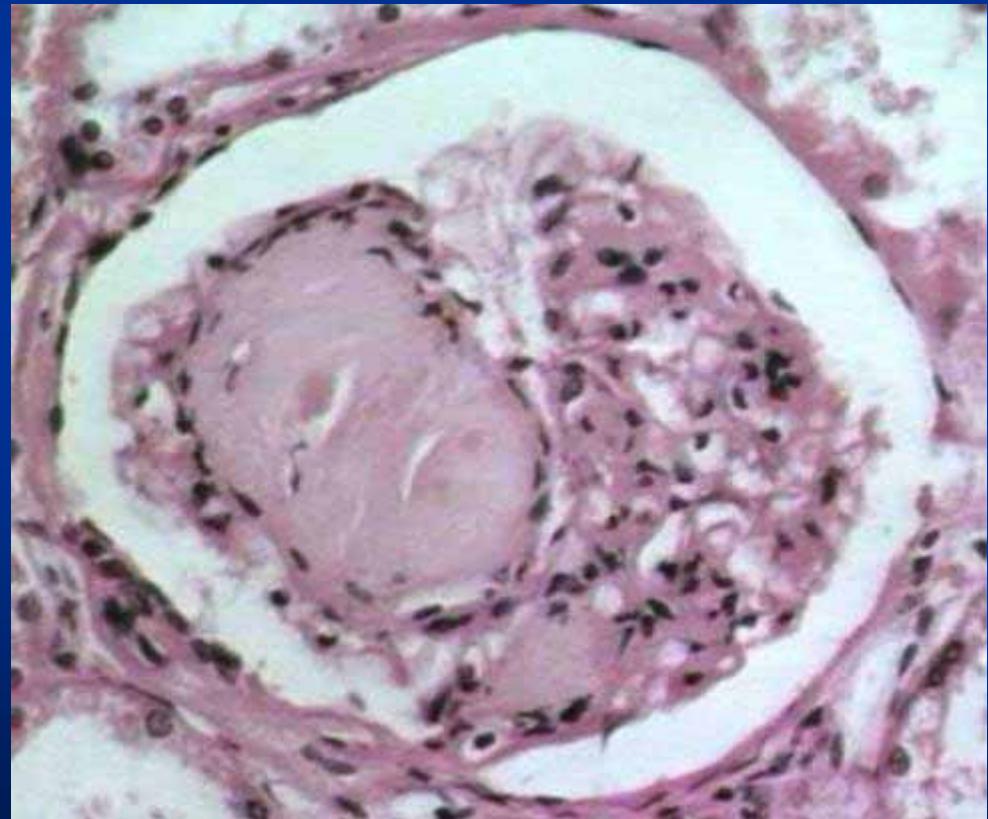
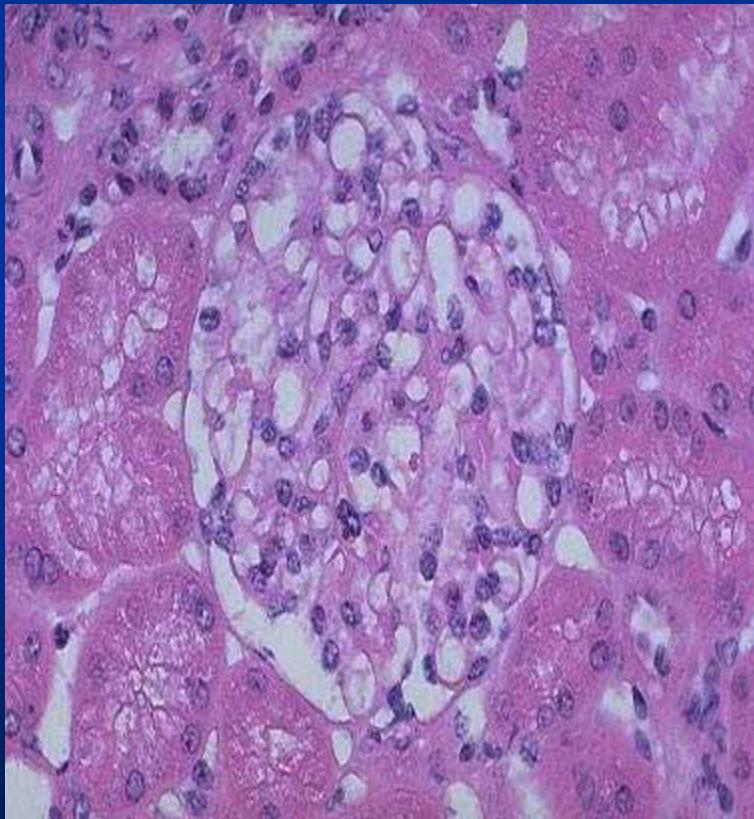
- uzrok lezije
- težina procesa
- dužina trajanja
- genetska podloga

hiperglikemija → proteinurija → inflamacija → skleroza

Histopatologija

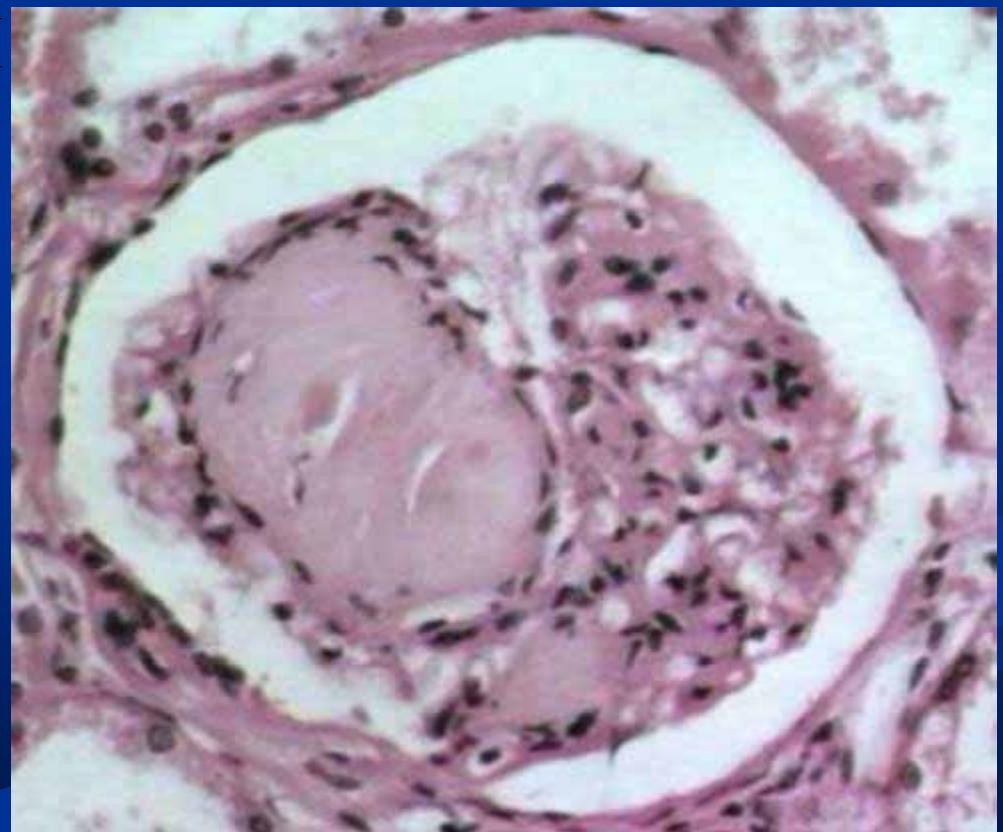
- Glomeruloskleroza
 - difuzna i nodularna
- Arterionefroskleroza
- Hronični intersticijski nefritis
- Papilarna nekroza
- Lezije tubula

Histopatologija



Dijabetesna nodularna glomeruloskleroza (lezija *Kimmelsteil-Wilson*)

- najspecifičnija za DM
- tip I vodi u HBI



The Sad Truth About Hemodialysis in Diabetic Nephropathy

Mehdi Ghavamian, MD; Charley F. Gutch, MD; Klaus F. Kopp, MD; and Willem J. Kolff, MD, PhD

Nine patients with renal failure resulting from diabetic nephropathy were treated by hemodialysis. Average duration of diabetes was 21 years, and mean duration of nephropathy was 26 months. One patient survives after more than three years. Others survived for 9, 20, 19, and 13 months, respectively. Overall mortality was 78% at the end of one year.

All patients had problems with clotting or infection of bloodstream access routes or both. All had further visual deterioration. Neuropathy was not accelerated. Muscle-wasting, hypoproteinemia, and fluid overload were common. Dialysis for such patients may be considered as a palliative measure with little likelihood of long-term survival or improvement in quality of life.

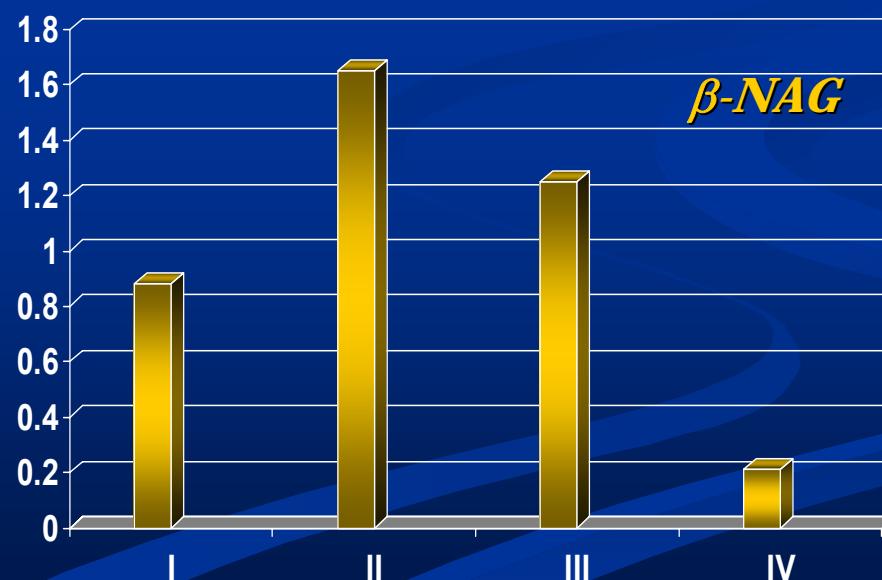
Although it has been assumed that persons with chronic renal failure due to diabetic nephropathy do poorly with long-

al,¹ also in 1971, described 12 diabetics accepted into a home dialysis training program. Nine of these were juvenile diabetics. The authors believed dialy-

25 years, and its duration was from 14 to 30 years (average, 21 years). All had had moderate to severe proteinuria for one to five years prior to terminal renal failure. Peripheral neuropathy, present for two to eight months, was demonstrable in seven patients at the time dialysis was begun. Whether this was diabetic or uremic in origin, or a combination of the two, could not be determined. Advanced retinopathy with hemorrhage was present in all, and seven were blind. A 41-year-old woman had previously undergone bilateral above-knee amputation, and a 38-year-old man had had a toe amputation. Hypertension, severe proteinuria, ane-

Terapija

- U dijabetesnoj nefropatiji glavni zadatak je da se zaustavi progresija od mikroalbuminurije do potrebe za dijalizom



Terapija

- Poboljšanje kontrole glikemije
- Poboljšanje kontrole hipertenzije
- Poboljšanje lipidnog statusa
- Multifaktorske intervencije

Terapija

- Kontrola glikemije
- ACE inhibitori i angiotenzin II blokatori
- Statini

Terapija

- Antihipertenzivi smanjuju albuminuriju i do 20%
- Specifični antihipertenzivi, kao što su ACE inhibitori i antagonisti angiotenzina II smanjuju ekskreciju albumina i do 50%
- Na albuminuriju se može uticati i sa
 - Niskoproteinskim dijetama (0.8 g/kg T.T.)
 - ...

Uticaj angiotenzina II na ćelije bubrega (*inflamatorno*)

Tip ćelija	Faktor
Mezangijumske i endotelne ćelije glomerula	Endotelin-1
Mezangijumske ćelije	Interleukin-6, MCP-1, PAF, PAI-1, PDGF
Endotelne ćelije glomerula	RANTES
Mezangijumske i ćelije proksimalnih tubula	TGF- β_1

Prevencija dijabetesne nefropatija

Prevencija HBI

The Sad Truth About Hemodialysis in Diabetic Nephropathy

Mehdi Ghavamian, MD; Charley F. Gutch, MD; Klaus F. Kopp, MD; and Willem J. Koif, MD, PhD

Nine patients with renal failure resulting from diabetic nephropathy were treated by hemodialysis. Average duration of diabetes was 21 years, and mean duration of nephropathy was 26 months. One patient survives after more than 10 years, two after 5 years, and three after 13 months, respectively. Overall mortality was 78% at the end of one year.

All patients had problems with clotting or infection of bloodstreams across routes of entry. All had visual disturbances. Neuropathy was frequently reported. Muscle wasting, edema, and hypertension were common. Dialysis for such patients may be considered as a palliative measure with little likelihood of long-term survival or improvement in quality of life.

Although it has been assumed that persons with chronic renal failure due to diabetic nephropathy do poorly with long-

al¹ also in 1971 described 12 diabetic patients accepted into a home dialysis training program. Six of them were previously healthy, and six had a history of diabetes. The authors believed dialy-

JAMA, Dec 11, 1972, Vol 222, No 11: 1288-1289

BEZ ZNAKOVA
BOLESTI

→ MANIFESTNA
NEFROPATIJA

THBI

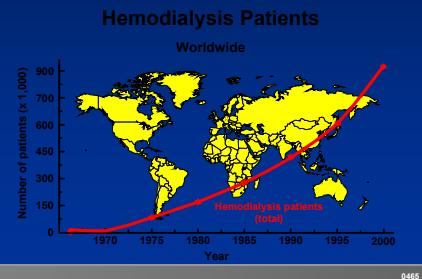
1960 - 1980 ...

TERCIJARNA
PREVENCIJA

*Prevencija od
THBI*

Prevencija dijabetesne nefropatija

Prevencija HBI



BEZ ZNAKOVA
BOLESTI

MANIFESTNA
NEFROPATIJA

THBI

1980 – 2000...

SEKUNDARNA
PREVENCIJA

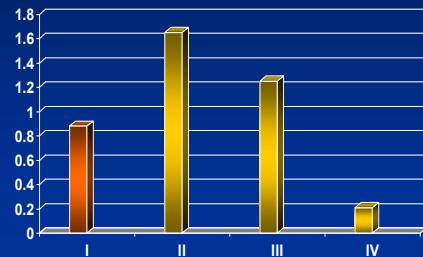
TERCIJARNA
PREVENCIJA

*Prevencija od
progresije
ka THBI*

*Prevencija od
THBI*

Prevencija dijabetesne nefropatija

Prevencija HBI



**BEZ ZNAKOVA
BOLESTI**

**MANIFESTNA
NEFROPATIJA**

THBI

2000...

**PRIMARNA
PREVENCIJA**

*Prevencija oštećenja
i gubitka bubrežne
funkcije*

**SEKUNDARNA
PREVENCIJA**

*Prevencija od
progresije
ka THBI*

**TERCIJARNA
PREVENCIJA**

*Prevencija od
THBI*

