

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Hani Almahariq

**Arterijska hipertenzija u bolesnika s
dijabetičkom nefropatijom**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkoj bolnici "Sestre milosrdnice", Klinici za unutarnje bolesti, Zavodu za nefrologiju i dijalizu pod vodstvom doc.dr.sc. Draška Pavlovića, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013/2014.

Popis kratica

DN : Dijabetička nefropatija

KBZ: Kronično bubrežno zatajenje

DM: Diabetes mellitus

KV: Kardiovaskularni

VSMC: vaskularne gladke mišične Stanice

KBB : Kronična bubrežna bolešt

ZSKBB: Završni stadij kronične bubrežne bolesti

NSAR: nesteroidni antireumatici

SSRI: Inhibitori ponovne pohrane serotonina

MAOI: Inhibitori monoamin-oksidade

ETA: Endotelin receptor tip A

SADRŽAJ :

1.SAŽETAK.....	i
2.SAMMARY.....	ii
3.UVOD.....	1
4.DIJABETIČKA NEFROPATIJA.....	2
4.1 Prirodni tijek dijabetičke nefropatije.....	3
4.2 Patologija.....	4
4.3 Patofiziologija dijabetičke nefropatije.....	7
5. DIJABETIČKA NEFROPATIJA I NJEN ODNOS PREMA HIPERTENZIJI.....	9
6.DIJABETIČKA NEFROPATIJA I HIPERTENZIJA.....	10
6.1 EPIDEMIOLOGIJA.....	10
6.2 ETIOLOGIJA.....	11
6.3 UPRAVLJANJE HIPERTENZIJE KOD DIJABETIČKE NEFROPATIJE.....	14
7. REZISTENTNA HIPERTENZIJA.....	22
8. ZAHVALE.....	23
9.LITARATURA.....	24
10. ŽIVOTOPIS.....	25

1. Sažetak

Arterijska hipertenzija u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom
Autor: Hani Almahariq

Šećerna bolest najčešći je uzrok kroničnog bubrežnog zatajenja u svijetu. Dijabetička nefropatija je bolest koju karakteriziraju perzistentna proteinurija, pad glomerularne filtracije (GF), povišenje krvnog tlaka i progresija u završnoj fazi zatajenja bubrega.

Hipertenzija je česta kod bolesnika s kroničnom bolesti bubrega (KBB) i šećerne bolesti . U ovoj populaciji hipertenzija povećava rizik za nastanak bolesti bubrega i napredovanja i kardiovaskularnog (KV) morbiditeta i mortaliteta. Dijabetička nefropatija (DN) je najčešći uzrok KBB u onih s dijabetesom.

Mehanizam hipertenzije dijabetičke nefropatije je složen, nedovoljno razjašnjen, a uključuje višak zadržavanja natrija, simpatički živčani sustav (SNS) i aktivaciju irenin - angiotenzin - aldosteron (RAAS) sistema, disfunkciju endotel-nih stanica .

Ti mehanizmi su odgovorni za nastanak i pogoršanje hipertenzije u ovoj populaciji i doprinijeli su povećanom riziku za nepovoljni KV ishod. Trenutno upravljanje hipertenzije kod dijabetičke nefropatije treba uključivati terapije koje blokiraju proizvodnju angiotenzina ili akciju i ciljeva liječenja krvnog tlaka s tim lijekova trebaju biti usmjereni na krvni tlak < 130/80 mmHg. Važno postizanje tog cilja će biti potrebno korištenje obje ne- farmakološke intervencije u kombinaciji s više antihipertenzivih lijekova. Nedavne studije istražuju korištenje kombiniranih terapija koje koriste više od jednog RAAS lijeka, te formalne preporuke čekaju svoje rezultate

KLJUČNE RIJEČI: albuminurija, arterijska hipertenzija, dijabetička nefropatija
šećerna bolest

2. Summery

Arterial hypertension in patients with diabetic nephropathy

Autor : Hani Almahariq

Diabetes mellitus is the most common cause of chronic renal failure in the world . Diabetic nephropathy is a disease characterized by persistent proteinuria , decreased glomerular filtration rate (GF) , blood pressure and progression to the final stage of kidney failure .

Hypertension is common in patients with chronic kidney disease (CKD) and diabetes . In this population, hypertension increases the risk of kidney disease and progression of cardiovascular (CV) morbidity and mortality . Diabetic nephropathy (DN) is the most common cause of CKD in patients with diabetes .

The mechanism of hypertension, diabetic nephropathy is complex and insufficiently understood , and includes the excess sodium retention , sympathetic nervous system (SNS) and the activation of Irene - angiotensin - aldosterone system (RAAS) system , dysfunction of the endothelium - muscle cells .

These mechanisms are responsible for the development and aggravation of hypertension in this population and have contributed to the increased risk of adverse CV outcome . Current management of hypertension in diabetic nephropathy should include therapies that block the production or action of angiotensin and blood pressure treatment goals with these drugs should be focused on blood pressure < 130/80 mmHg . Important to the achievement of this goal will be necessary to use both non - pharmacological intervention in combination with more antihipertenzivih drugs . Recent studies investigating the use of combination therapy using more than one drug RAAS , and formal recommendations await their results.

KEY WORDS : albuminuria , arterijal hypertension,diabetic nephropathy,diabetes mellitus

3. UVOD

Šećerna bolest predstavlja skupinu metaboličkih poremećaja karakteriziranih povećanjem razine glukoze u plazmi . Posljedično tome, dolazi do simptoma kao što su učestalo mokrenje, povećana žeđ i glad (poliurija, polidipsija i polifagija). Netretirana, šećerna bolest može prouzrokovati brojne komplikacije. Akutne komplikacije uključuju dijabetičku ketoacidozu i neketotičku hiperosmolarnu komu. Ozbiljne, dugoročne komplikacije uključuju bolesti srca, bubrežno zatajenje i oštećenje očiju.

Šećerna bolest nastaje ili zbog nedovoljne produkcije inzulina u gušterači, ili zbog nedovoljnog odgovora stanica na djelovanje inzulina. Postoje tri glavna oblika šećerne bolesti:

1. Tip 1, uzrokovan nemogućnošću organizma da proizvede inzulin.
2. Tip 2, proizašao iz otpornosti organizma na inzulin, a predstavlja stanje u kojem stanice nisu u mogućnosti adekvatno koristiti inzulin.
3. Gestacijski dijabetes, odlikuje se visokim razinama glukoze u plazmi trudnica bez prethodne dijagnoze šećerne bolesti.

Prevenција i liječenje uključuju zdravu prehranu, tjelesnu aktivnost, prestanak pušenja i regulaciju tjelesne težine. Šećerna bolest tip 1 se mora liječiti inzulinskim injekcijama, tip II se može liječiti lijekovima koji mogu ili ne moraju sadržavati inzulin, a gestacijski dijabetes se obično povlači nakon poroda.

Dijabetička nefropatija (nodularna dijabetička glomeruloskleroza ili interkapilarni glomerulonephritis) je progresivna bubrežna bolest čija patogeneza je vrlo složena, a posljedica je međudjelovanja brojnih hemodinamskih i metaboličkih čimbenika, koji uzrokuju angiopatiju glomerula . Karakterizirana je nefrotičkim sindromom i difuznom glomerulosklerozom, odnosno perzistentnom proteinurijom, padom glomerularne filtracije, povišenjem krvnog tlaka, te, u završnoj fazi, zatajenjem bubrega. Nastaje uslijed dugotrajne neregulirane šećerne bolesti i predstavlja jedan od najčešćih indikacija za nadomještanje bubrežne funkcije.

Navedeni čimbenici predstavljaju visoki rizik za razvoj srčanožilnih bolesti, te je hipertenzija česta kod bolesnika sa kroničnom bolesti bubrega i šećernom bolesti. Hipertenzija u ovoj populaciji povećava rizik za progresiju bubrežnog zatajenja i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

4. DIJABETIČKA NEFROPATIJA

Šećerna bolest najčešći je uzrok kroničnog zatajenja bubrega među stanovnicima razvijenih zemalja i zemalja u razvoju. Dijabetička nefropatija, koju još zovemo Kimmelstiel-Wilsonov sindrom, nodularna dijabetička glomeruloskleroza ili interkapilarni glomerulonefritis, klinički je sindrom koji obuhvaća pojavu albuminurije (> 300 mg/ dan ili > 200 mcg/min) potvrđene u najmanje dva mjerenja u razmaku od 3 do 6 mjeseci, trajno i nepovratno smanjenje glomerularne filtracije (tablica 1) , i arterijsku hipertenziju . Sindrom su otkrili britanski liječnik Clifford Wilson (1906. – 1997.) i američki liječnik Paul Kimmelstiel (1900. – 1970.), a prvi je put objavljen u literaturi 1936. godine. Dijabetička nefropatija kronična je komplikacija šećerne bolesti i većinom se javlja u šećernoj bolesti tipa 1 (uništenje beta stanica – apsolutni manjak inzulina) te šećernoj bolesti tip 2 (inzulinska rezistencija i/ili smanjeno lučenje inzulina). (Vujičić i suradnici 2010)

Tablica 1. Pad glomerularne filtracije u različitim stadijima oštećenja glomerularne membrane u šećernoj bolesti tip 1 i tip 2. prema: Vujičić i suradnici (2010) str .361.

	Pad glomerularne filtracije (ml/min/godina)	Pad glomerularne filtracije (ml/min/godina)
Šećerna bolest	Tip 1	Tip 2
Normoalbuminurija	1,2 – 3,6	0,96
Mikroalbuminurija	1,2 – 3,6	2,4
Proteinurija	9,6 – 12	5,4 – 7,2

4.1 Prirodni tijek dijabetičke nefropatije

Postoji samo nekoliko bolesti bubrega koje imaju predvidiv tijek kao DN-a. Prirodni tijek bolesti može se podijeliti u nekoliko stadija koji su prikazani u tablici 2, a vrijede za bolesnike sa šećernom bolesti tipa 1 i u manjoj mjeri za one koji imaju šećernu bolest tip 2 (Kes i Bašić-Jukić 2009).

Tablica 2 . Stadiji dijabetičke nefropatije . prema: Kes, Bašić-Jukić (2009) str.150.

Stadij	GF	Albuminurija	Krvni tlak	Razdoblje (god.)
Hiperfunkcija bubrega	Povećana	Odsutna	Normalan	Dijagnosticiranje
Klinička latencija	Visoka-normalna	Odsutna		
Mikroalbuminurija	Normalna	20–200 $\mu\text{g}/\text{min}$ (30–300 mg/dan)	Normalan ili povišen	5–15
Jasna dijabetička nefropatija	Snižena	200 $\mu\text{g}/\text{min}$ (300 mg/dan)	Povišen	10–15
Kronično zatajenje bubrega	Jako snižena	Masivna	Povišen	15–30

Na rani stadij hiperfunkcije bubrega nadovezuje se razdoblje kliničke latencije koje može trajati do 20 godina. Nakon toga slijedi razdoblje u kojem mikroalbuminurija napreduje do jasne nefropatije, brzog smanjivanja glomerularne filtracije u razdoblju od nekoliko godina i završnog stadija KZB-a. Brzina gubitka GF-e individualna je, a kreće se od 2 do 20 ml $\cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{god}^{-1}$. U 50% bolesnika sa šećernom bolesti tip 1 i DN-a završni stadij KZB-a nastane nakon 10 godina, a u 75% bolesnika nakon 20 godina. U mnogih bolesnika s dijabetesom tip 2 moguće je dijagnosticirati mikroalbuminuriju i očitu nefropatiju gotovo istovremeno s postavljanjem dijagnoze

šećerne bolesti, što je uglavnom posljedica kasnog prepoznavanja bolesti. Bez specifičnog liječenja u 20 do 40% bolesnika s dijabetesom tip 2 i mikroalbuminurijom razviti će se DN-a koja će tijekom sljedećih 20 godina u približno 20% bolesnika napredovati do završnog stadija KZB-a. Brzina progresije bolesti individualna je i ne razlikuje se bitno od one u bolesnika s dijabetesom tipa 1. Zbog pridružene koronarne bolesti koja je prisutna u ranim stadijima DN-a u starijih bolesnika s dijabetesom tipa 2, većina će ih umrijeti prije razvoja uremije.

Mikroalbuminurija se javlja u ranom stadiju nefropatije (tablica 3), a koristan je biljeg za srčano-žilni pobol i smrtnost bolesnika s oba tipa šećerne bolesti. Zbog toga bolesnike s mikroalbuminurijom treba ispitati na postojanje krvožilnih promjena i odlučno liječiti

sve srčanožilne rizike (sniziti LDL-kolesterol, regulirati arterijsku hipertenziju, zabraniti pušenje cigareta, preporučiti fizičku aktivnost i dr.) (Kes i Bašić-Jukić 2009).

Tablica 3. Klasifikacija dijabetičke nefropatije . prema : Kes i Bašić-Jukić (2009) str.150.

Stadij	Albuminurija (mg/l)	Klirens kreatinina (ml/min)
Bolest bubrega – normalna funkcija		
Mikroalbuminurija	20–200	>90
Makroalbuminurija	>200	>90
Smanjena funkcija bubrega		
Blaga	>200	60–89
Umjerena	>200	30–59
Uznapredovala	Smanjena	15–29
Završna	—	<15

4.2 Patologija

Težina oštećenja glomerula proporcionalna je GF, trajanju šećerne bolesti i regulaciji glikemije. Glavne patohistološke promjene u dijabetičkoj nefropatiji su: zadebljanje glomerularne bazalne membrane (GBM), ekspanzija mezangija, nodularna skleroza – Kimmelstiel-Wilsonova promjena, difuzna glomeruloskleroza, tubulointersticijska fibroza te arterioskleroza i hijalinoza žilja bubrega (slike 1 – 3). Od ostalih patoloških lezija treba spomenuti hijalinozu ili tzv. fibrinsku kapu koja predstavlja akumulaciju hijalinog materijala između endotelnih stanica i glomerularne bazalne membrane (slika 4). Fibrinska kapa javlja se u otprilike 60 % slučajeva, a vjeruje se da je povezana s kroničnom ishemijom. Postoji značajno preklapanje navedenih oštećenja u bolesnika s različitim stadijem albuminurije neovisno imaju li šećernu bolest tip 1 ili tip 2. Svi histološki obrasci imaju istovjetan prognostički značaj. No, ekspanzija mezangija i glomerularna skleroza ne razvijaju se paralelno, što ukazuje na međusobno različitu patogenezu u sklopu dijabetičke nefropatije. Svjetlosnom mikroskopijom lako se uočava i gubitak broja podocita glomerula bolesnika sa šećernom bolešću tip 1 i tip 2. Budući da se histološke promjene u šećernoj bolesti tip 1 i tip 2 u mnogočemu preklapaju, Znanstveni odbor Društva za patološku anatomiju bubrega utvrdio je Patološku klasifikaciju dijabetičke nefropatije prema kojoj se dijabetička nefropatija histološki dijeli u četiri stadija oštećenja glomerula . Ista je skupina međunarodnih stručnjaka utvrdila bodovni sustav za histološke

promjene intersticija i pripadajućeg žilja . Glomerularne skleroza može nastati i u drugim patološkim stanjima u dijabetičara, koja nisu dijabetička nefropatija:

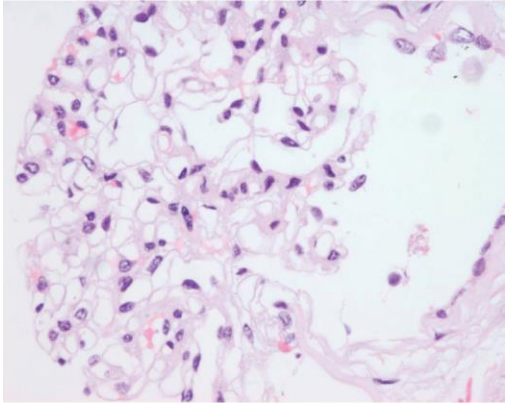
a) disproteinemije (amiloidoza i druge glomerulske bolesti s odlaganjem depozita)

b) stanja kronične ishemije (cijanotična kongenitalna srčana bolest)

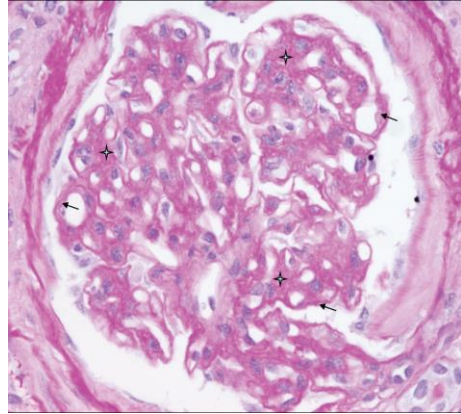
c) kronični membranoproliferativni glomerulonefritis

d) idiopatske bolesti najčešće udružene s pušenjem i povišenim arterijskim tlakom.

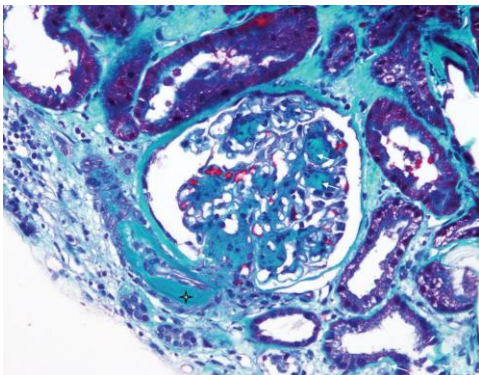
To znači da se patološki nalazi urina u dijabetičara (proteinurija i eritrociturija) ne moraju i ne smiju uvijek smatrati posljedicom dijabetičke nefropatije koja zbog toga postaje dijagnostički izazov i za kliničara i za patologa. Stoga, pri pojavi hematurije, težeg nefrotskog sindroma i/ili brzo napredujućeg pogoršanja bubrežne funkcije, a bez istodobno nazočne dijabetičke retinopatije u bolesnika sa šećernom bolešću, valja imati na umu da u podlozi može biti nedijabetička bubrežna bolest. Biopsija bubrega s kompletnom analizom dobivenog uzorka (svjetlosna, imunofluorescentna i elektronska mikroskopija) predstavlja zlatni standard za postavljanje dijagnoze nedijabetičke bubrežne bolesti. Otkrivanje primarne bolesti glomerula u bolesnika sa šećernom bolešću, sa ili bez razvijene dijabetičke nefropatije, može promijeniti terapijski pristup, tijek i ishod te bubrežne bolesti.(Vujičić i suradnici 2010).



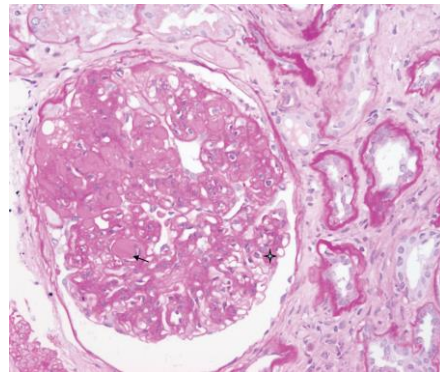
Slika 1. Mikrofotografija prikazuje nježnu strukturu normalnog glomerula s tankom glomerularnom bazalnom membranom i neprepoznatljivim mezangijem. Bojenje HE, X 400.



Slika 2. Stadij II b dijabetičke nefropatije. ekspanzija mezangija (zvjezdica) uz zadebljanje glomerularne bazalne membrane (strelica). Bojenje PAS, X 400.



Slika 3. Stadij III dijabetičke nefropatije. Strelice pokazuju sklerotične noduse u nodularnoj dijabetičkoj nefropatiji (Kimmelstiel–Wilson). Hijalinoza aferentne i eferentne arteriole karakteristična je za dijabetičku nefropatiju (zvjezdica). U donjem desnom uglu strelica pokazuje zadebljanu tubularnu bazalnu membranu. Bojenje Mallory, X 100.



Slika 4. Fibrinska kapa (strelica) karakteristična za dijabetičku nefropatiju uzrokovanu insudacijom i akumulacijom glikoliziranih proteina plazme između endotela i GBM. Zvjezdica označava difuznu ekspanziju mezangija Bojenje PAS, X 200.

Slike (1-4) prema : Vujičić i suradnici (2010) str.363.

4.3 Patofiziologija dijabetičke nefropatije

Glomerularna filtracija povećana je u bolesnika sa šećernom bolesti bez obzira radi li se o dijabetesu tipa 1 ili 2. Hiperfiltracija i hiperperfuzija posljedice su povišenog hidrauličkog tlaka u glomerulima , do kojeg dolazi uslijed vazodilatacije aferentne i vazokonstrikcije eferentne arteriole, odnosno poremećaja u autoregulaciji protoka krvi kroz bubrege. Uslijed dilatacije preglomerulskih krvnih žila tlak iz aorte se prenosi

u glomerule i nastaje glomerulska hipertenzija. Istovremeno zbog manjka nefrina, proteina koji kontrolira propustljivost glomerularne membrane odnosno proliferaciju podocita, povećava se njezina propustljivost. Apoptoza, nekroza, propadanje podocita i oštećenje bazalne membrane glomerula mogu uzrokovati glomeruloskleroza. Eksperimentalna istraživanja, a kasnije i klinička praksa utvrdili su da proteinurija (uglavnom oksidirani lipidi, faktori komplementa, bjelančevine koje sadrže željezo) može potaknuti promjenu proksimalnih stanica tubula u fenotip upalnih stanica, te potaknuti ekspresiju angiotenzinogena, endotelina i citokina. Ove tvari mogu u intersticiju aktivirati peritubularne fibroblaste i potaknuti nastanak fibroze intersticija. Zbog lokalne sinteze angiotenzinogena u proksimalnim stanicama tubula i njegove pretvorbe u angiotenzin II, raste njegova koncentracija u tubularnoj tekućini i u intersticiju (viša je od one u sistemske cirkulaciji). Dolazi do ekspresije receptora za angiotenzin II (podtip 1) zbog čega u dijabetičara (u stanju hiperglikemije) usprkos niskoj koncentraciji renina u plazmi, blokada sustava renin-angiotenzin (RAS) uzrokuje značajni porast protoka plazme kroz bubrege. U dijabetičara je povećana reapsorpcija natrija (Na) u proksimalnim tubulima, što je posljedica povećane aktivnosti Na-kotransportera glukoze. Posljedično tome, u distalnim tubulima koncentracija Na je smanjena, te uz pomoć povratne veze dolazi do povećanja GF-e i hiperfiltracije. Ostali mehanizmi koji dovode do hipernatijemije inzulinom su potaknuta reapsorpcija Na u distalnim tubulima i aktiviranje Na prolaza u sabirnim kanalima bubrega uz pomoć visoke koncentracije angiotenzina II. Navedeni mehanizmi dovode do retencije Na, zadržavanja tekućine, hipervolemije i porasta krvnog tlaka. (Kes i Bašić-Jukić 2009).

5. DIJABETIČKA NEFROPATIJA I NJEN ODNOS PREMA HIPERTENZIJU

Dijabetička nefropatija je poražavajuća komplikacija koja čini važan dio visoke smrtnosti dijabetičara, možda čak i više od hipertenzije. Za oba tipa (1 i 2), se vjeruje da je dijabetička nefropatija najvažniji uzrok morbiditeta i mortaliteta. Na primjer, kod pacijenata sa šećernom bolešću tip I s perzistentom proteinurijom, smrtnost je 37 do 80 puta više nego kod nedijabetičke populacije. To se odnosi i na kardiovaskularne bolesti i završni stadij zatajenja bubrega.

Kako dijabetička nefropatija napreduje, prevalencija hipertenzije dramatično se povećava. Istodobno, raspoloživi podaci snažno upućuju na to da je dijabetičke nefropatije pogoršana koegzistiranjem hipertenzije. (Epstein and Sowers 1992). Rezultati su pokazali da je arterijska hipertenzija rani znak razvoja dijabetičke nefropatije s arterijskim tlakom koji raste prije pojave kliničke proteinurije. Porast krvnog tlaka je usko povezan s početkom dijabetičke nefropatije. (Feldt-Rasmussen i suradnici 1985).

Perzistentna mikroalbuminurija upozorava na dijabetičku nefropatiju kod oko 80% tipa I i možda 25% kod tipa II pacijenata. Mikroalbuminurija je, uz neznatno povišen sistolički arterijski tlak i smanjen klirens kreatinina (ili možda supranormalnu stopu glomerularne filtracije u ranijoj fazi), jedan od glavnih prediktora dijabetičke nefropatije i rane smrtnosti kod pacijenata tipa I i II. Također najavljuje razvoj kardiovaskularnih bolesti.

Utvrđivanje da li mikroalbuminurija označava dijabetičku nefropatiju ili se to može pripisati hipertenzije je nejasno. Kod esencijalne hipertenzije, povišeno izlučivanje albumina urinom može rezultirati iz sistoličkog arterijskog tlaka koji je veći od 170 i 180 mmHg ili dijastoličkog arterijskog tlaka koji je veći od 100 mmHg. . Pri srednjim arterijskim tlakom od 125 mm Hg, dijabetes uzrokuje prosječno izlučivanje albumina približno stotruko više nego kod bolesnika s esencijalnom hipertenzijom. Slično tome, u prosječnoj brzini izlučivanja albumina od 100 / ug / min, srednji tlak je oko 70 mm Hg viši kod ne-dijabetičnih pacijenata s esencijalnom hipertenzijom nego kod pacijenata s dijabetičkom hipertenzijom .(Epstein and Sowers 1992).

6.DIJABETIČKA NEFROPATIJA I HIPERTENZIJA

6.1 EPIDEMIOLOGIJA

Arterijska hipertenzija je otprilike dvostruko češća kod bolesnika s dijabetesom u odnosu na opću populaciju . U DM1, hipertenzija se obično javlja kod pacijenata s mikroalbuminurijom ili s vidljivom nefropatijom . Procjene učestalosti hipertenzije kod normoalbuminuričnih bolesnika s DM1 su različiti: starije studije koje koriste definiciju hipertenzije 160/95 mmHg pokazale su učestalost od 19% . Jedna velika danska studija koja je obuhvatila više od 1700 dijabetičara i 10.000 kontrola pokazala je da je kod bolesnika s DM1, bez mikro ili makroalbuminurije, učestalost hipertenzije (opet definirana kao 160/95 mmHg) slična onoj u općoj populaciji (3,9%

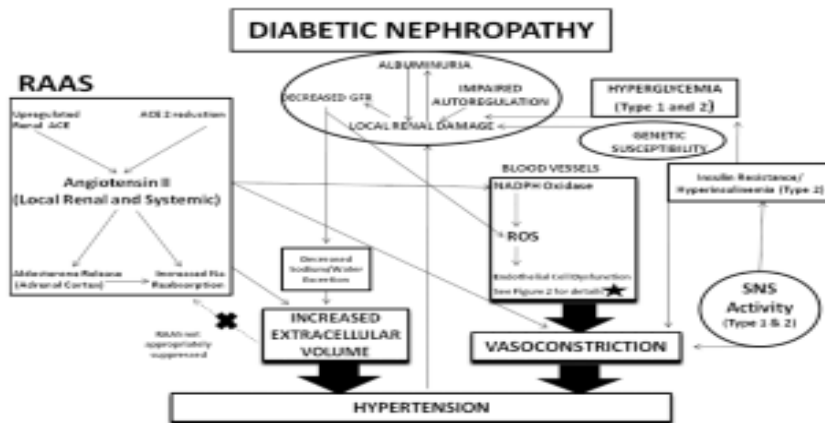
vs . 4,4%) . Ispitanici s DM1 u drugoj studiji bili su mlađi u prosjeku od onih u bivšem, što može objasniti manju učestalost povišenog arterijskog tlaka. Međutim, vrijednost noćnog krvnog tlaka u normoalbuminuričnih pacijenata DM1 predviđa budućnost mikroalbuminurije, uz mogućnost identifikacije pacijenata s visokim rizikom od razvitka bubrežne bolesti. Prije nego što se dogodila mikroalbuminurija, dnevno povišen sistolički krvni tlak još nije bio prisutan.

U DM2, hipertenzija najčešće postoji prije bolesti bubrega. Zajednički čimbenici rizika za netoleranciju glukoze i hipertenzije (tj. pretilosti) mogu objasniti tu povezanost. U jednoj studiji, 58% bolesnika s novo dijagnosticiranim DM2 (bez proteinurije) su već imali hipertenziju, a druge studije pokazuju i do 70% . Trajanje dijabetesa ne povećava učestalost hipertenzije, iako prisutnost poremećene funkcije bubrega povećavaju. Hipertenzija dovodi do daljnje progresije bolesti bubrega i pridonosi povećanom učestalošću KV bolesti u ovoj populaciji. (Buren i Toto 2011)

6.2 ETIOLOGIJA

Brojni čimbenici doprinose povećanju arterijskog tlaka kod bolesnika s dijabetesom i nefropatijom. Glavni uzroci hipertenzije u DM1 i DM2 uključuju povećanje volumena zbog povećane bubrežne reapsorpcije natrija i periferne vazokonstrikcije zbog disregulacije čimbenika koji reguliraju periferni vaskularni otpor (slika 5). Aktiviranje RAAS-a, pojačana produkcija endotelina 1 i reaktivnih spojeva kisika te smanjena produkcija dušikovih spojeva uzrokuju hipertenziju. Važno je naglasiti da su mnogi od tih patogenih čimbenika imaju lokalne ne hemodinamske učinke koji mogu ubrzati

pogoršanje bolesti bubrega i KV bolesti kod pacijenata s dijabetesom i bolesti bubrega.



Slika 5. Mehanizmi hipertenzije kod dijabetesa i bubrežne bolesti. prema: Van Buren i Toto (2011) str.18.

6.2.1. Renin-angiotenzin-aldosteron sustav (RAAS) Angiotenzin II (Ang II) je odgovoran za mnoge učinke RAAS-a. Ang II veže se na angiotenzin tipa 1 (AT1) receptora koji u mnogim tkivima uzrokuje vazokonstrikciju glatkih mišićnih stanica (VSMC), povećanje reapsorpcije natrija u proksimalnim tubulima i stimulira oslobađanja aldosterona iz kore nadbubrežne žlijezde. Aktivnosti ANG II aldosteronom stimulirane resorpcije natrija u sabirnom kanaliću služi za povećanje vazokonstrikcije, resorpciju natrija, a time i povećanje arterijskog tlaka. Osim ovih

učinaka, ANG II također povećava proizvodnju superoksida aktivacijom NADPH oksidaze u krvnim žilama srca i bubrega .

6.2.2. Disfunkcija endotelnih stanica - Aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteron sustava nadopunjuju i uzrokuju protutežu supstancama otpuštenim iz vaskularnih endotelnih stanica. Disfunkcija endotelnih stanica uključuje neravnoteže u proizvodnji ili funkcije endogenih vazokonstriktora i vazodilatatora. Endotelne stanice sadrže dušikov oksid sintazu (NOS), koja proizvodi NO-a od L-arginina. NO uzrokuje opuštanje glatkih mišićnih stanica i vazodilataciju. ET-1 se također oslobađa iz endotela i uzrokuje vazokonstrikciju vezanjem na endotelin receptor na VSMC. Prisutnost asimetričnih dimetilarginin (ADMA), kompetitivnog inhibitora NO proizvodnje, smanjuje količinu NO raspoloživu da uzrokuje vazodilataciju. Kisikovi radikali također smanjuju vazodilatatorna djelovanja NO. Neto učinak neravnoteža tih sustava u dijabetičke nefropatije je kontinuirana vazokonstrikcija.

6.2.3. Asimetrični dimetil arginin (ADMA): U istraživanje na zdravim ljudima, ADMA infuzija je povećala i arterijski tlak i ukupni periferni otpor . Ova studija je također potvrdila da ADMA metabolizira putem dimetilarginin dimetilaminohidrolaze (DDAH). Povećana razina ADMA se vidi kod bolesnika s DM2.

6.2.4. Endotelin-1: ET-1 je potentni vazokonstriktor proizveden u vaskularnom endotelu koji uzrokuje vazokonstrikciju nakon vezanja na ETA receptore u VSMC. Inzulin može povećati endotelna proizvodnja NO i ET-1 kroz odvojene putove. Rezistencija na inzulin u DM2 rezultira selektivnim povećanjem ET-1, a smanjuje produkciju NO .

6.2.5. Dušikov oksid: točna uloga NO u patogenezi arterijske hipertenzije kod dijabetičke nefropatije je manje dobro definirana. Intrarenalne razine NO te različite izoforme NOS su povećane u ranim fazama hiperfiltracije bubrega kod dijabetesa, a smanjuju se kako bolest napreduje do jasne dijabetičke nefropatije. (Van Buren i Toto 2011)

6.3 UPRAVLJANJE HIPERTENZIJE KOD DIJABETIČKE NEFROPATIJE

Osnovni ciljevi liječenja u kontroliranju dijabetičke nefropatije su liječenje hipertenzije i redukcija albuminurije. Prisustvo mikroalbuminurije je prva klinička manifestacija bubrežne bolesti kod bolesnika s dijabetesom. Nakon što se mikroalbuminurija verificira kao stalna kod bolesnika sa DM1, očekivano je da će bez liječenja, kod 80% njih ona progredirati u klinički manifestnu nefropatiju s makroalbuminurijom. Unutar ove grupe, 50-75% njih će progredirati u ESRD unutar sljedećih 10-20 godina (bez liječenja).

S druge strane, kod neliječenog DM2 sa mikroalbuminurijom, za 40% bolesnika je očekivano da će razviti klinički primjetnu manifestnu nefropatiju, a 20% njih će razviti ZSKBB u sljedećih 20 godina.

Hipertenzija vodi ka progresiji bubrežne bolesti i povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti kod ovih bolesnika. Uprkos visokoj incidenciji manifestne nefropatije i ZSKBB-a kod neliječenih slučajeva, farmakološko snižavanje krvnog tlaka pokazalo se kao korisno u usporavanju progresije bubrežnog zatajenja kod bolesnika sa DM1, prije više od 20 godina. U ovim istraživanjima, dodatak antihipertenzivnih lijekova

snizio je stopu pada GF sa prosječnih 1,23 (kod 5 od 6 slučajeva), 0,94 i 0,91 ml/min/mjesec na 0,49, 0,1-0,29 i 0,39 ml/min/mjesec, pripadno. Nekoliko novijih studija pokazalo je ulogu lijekova koji blokiraju RAAS kao ključnu u daljnjem usporavanju progresije dijabetičke nefropatije. Postavljanjem strožijih kriterija u održavanju arterijskog tlaka, bolesnici sa DM1 koji su primali placebo imali su prosječni pad klirensa kreatinina sa 17 mL/min/godina, u usporedbi sa 11 mL/min/godina, kod bolesnika koji su primali kaptopril. Kod bolesnika sa DM2, uporaba irbesartana rezultirala je prosječnim padom klirensa kreatinina od -5,5 mL/min/godina, u usporedbi sa -6,5 i -6,8 mL/min/godina u grupama sa placebom i amlodipinom. Ove studije pokazale su da se korist ovakve terapije ne može objasniti samo na osnovu snižavanja arterijskog tlaka. Stoga su, inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACEi) i blokatori angiotenzinskih receptora (ARB) postali standard u liječenju bolesnika sa dijabetičkom nefropatijom.

6.3.1. Inhibitori renin-angiotenzin-aldosteron sustava

ACE inhibitori i ARB kao monoterapija - Sadašnje preporuke navode korištenje ili ACEi ili ARB i kao prvu liniju lijekova u terapiji arterijske hipertenzije kod bolesnika sa dijabetičkom nefropatijom, osim terapije snižavanja arterijskog tlaka. ACEi usporavaju pad GF i sprječavaju porast albuminurije kod bolesnika sa DM1 sa dijabetičkom nefropatijom.

Studije pod nazivima "Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial" (IDNT) i "Reduction in Endpoints in NIDDM with the Angiotensin Antagonist Losartan" (RENAAL) su bile osnovne studije koje su ustanovile efikasnost ARB kod bolesnika sa DM2 i nefropatijom. Ove studije specificirale su složenost dupliranja serumskog

kreatinina, ZSKBB i smrt kao primarni ishod, ali najviše koristi došlo je od ishoda povezanih s bubrezima.

Studija IDNT randomizirala je 1714 bolesnika sa nefropatijom u grupe koje su primale ili 300 mg irbesartana, ili 10 mg amlodipina, ili placebo jednom dnevno. Broj složenih ishoda se značajno smanjio u grupi koja je primala irbesartan, u odnosu na one koje su primale amlodipin ili placebo. Bilo je značajno manje ispitanika sa dupliranjem serumskog kreatinina i značajno manje porasta serumskog kreatinina u grupama koje suprimale irbesartan u usporedbi i sa grupama sa amlodipinom i placebo. Međutim, stope ZSKBB-a nisu bile drugačije. Postignuti arterijski tlakovi u ovom istraživanju bili su 140/77 mmHg, 141/77 mmHg i 144/80 mmHg za irbesartan, amlodipin i placebo.

Studija RENAAL imala je 1513 ispitanika sa DM2 i nefropatijom sa istim primarnim složenim ishodom kao i IDNT. Ispitanici su bili randomizirani u grupe sa ili losartanom (50-100 mg dnevno), ili placebo, a losartan se pokazao povezan s nižom incidencijom primarnog složenog ishoda. Slično kao i kod IDNT, postignuta je značajna redukcija u dupliranju serumskog kreatinina, ali ne i smrtnih ishoda. Nasuprot IDNT, rizik za ZSKBB bio je značajno snižen tijekom liječenja losartanom, kao i rizik sekundarnih hospitalizacija zbog srčanog zatajenja. Nije se pokazalo da liječenje losartanom ima korist za kardiovaskularne događaje. Srednji arterijski tlakovi (SAT) nisu bili drugačiji među grupama, niti na početku, niti na kraju istraživanja, međutim, isti je bio niži u grupi sa losartanom nakon godinu dana. Postignuti krvni tlakovi u RENAAL bili su 140/74 i 142/74 mmHg za losartan i placebo.

Studija pod nazivom "IRbesartan in MicroAlbuminuria" (IRMA) evaluirala je 590 bolesnika s hipertenzijom, DM2 i mikroalbuminurijom, te pokazala da je progresija makroalbuminurije značajno usporena administriranjem 300 mg irbesartana u odnosu na placebo. Iako su razlike u SAT statistički bile niže u onih ispitanika kojima je dodijeljeno 300 mg irbesartana dnevno u usporedbi s placebom, studija je i dalje podržavala ulogu ARB, čak i u odnosu na pojavnost nefropatije.

Rezultati istraživanja koja su istraživala primarnu prevenciju mikroalbuminurije su različiti. Faza A studije "Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial" (BENEDICT) randomizirala je hipertenzivne bolesnike s DM2 i normoalbuminurijom u grupe koje su dobivale ili trandolapril, dugodjelujući verapamil (Verapamil SR), kombiniranu terapiju ili placebo. Postojala je značajna redukcija u arterijskom tlaku u grupama sa trandolaprilom i kombiniranom terapijom u odnosu na placebo, ali ne i u odnosu na verapamil i placebo. Incidencija mikroalbuminurije bila je 10% u placebo grupi, 6,0% u trandolapril grupi, 5,7% u kombiniranoj, te 11,9% u grupi s verapamilom. Čak i onda ako se uzmu u obzir razlike u sistoličkim i dijastoličkim krvnim tlakovima, faktor ubrzanja progresije mikroalbuminurije bio je značajno manji u grupi sa trandolaprilom i u grupi s kombiniranom terapijom u odnosu na placebo, ali ne i u odnosu na verapamil i placebo. Zaključak glasi da liječenje bazirano na ACEi može odgoditi pojavnost mikroalbuminurije kod hipertenzivnih bolesnika sa DM2. (Van Buren i Toto 2011).

Rezultati su pokazali da *kaptopril - terapija* štiti bubreg u bolesnika sa inzulinskim dijabetesom kod kojih se razvila nefropatija. Prednost ove terapije je u tome što ne dolazi do pojave ozbiljnih nuspojava. Predloženo je da se ova terapija koristi

u normotenzivnih i hipertenzivnih pacijenata koji boluju od dijabetesa i nefropatije.(Lewis i suradnici 1993).

Studija pod nazivom "Randomized Olmesartan And Diabetes MicroAlbuminuria Protection" (ROADMAP) nedavno je proučavala efekte olmesartana, dugodjelujućeg ARB na razvoj mikroalbuminurije kod hipertenzivnih bolesnika sa DM2 i normoalbuminurijom. Ovo istraživanje je imalo 4447 bolesnika koji su dobivali 40 mg olmesartana ili placebo, a ciljani sistolički krvni tlak bio je <130/80 mmHg. Istraživanje je pokazalo da je grupa sa olmesartanom imala manji rizik od razvoja mikroalbuminurije. Više ispitanika postiglo je ciljni sistolički tlak nego ispitanici sa placeboom (80% naspram 71%), što otvara mogućnost da je zapaženi rezultat proizašao čak samo iz spuštanja krvnog tlaka.

Integriranje svih ovih rezultata promoviralo je ACEi i ARB u prvu liniju terapije za hipertenzivne bolesnike sa dijabetičkom nefropatijom, no nije pružilo dokaze o većoj koristi jednih u odnosu na druge. Srednji sistolički tlak u većini grupa u ovim istraživanjima bio je >140 mmHg , ukazujući na to da je daljnje snižavanje tlaka moguće. (Van Buren i Toto 2011).

ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora kao dvojna terapija -Budući da ACEi i ARB individualno zaštitno djeluju na bubrege, postavilo se pitanje u vezi korisnosti kombinacije ova dva lijeka u terapiji. Princip iza ove strategije leži u potpunijoj inhibiciji Ang II, koja se može ostvariti kroz ne-ACE mehanizme. Većina starijih istraživanja koja su istraživala kombinacijz ACE inhibitora i ARB u

dijabetičkoj nefropatiji sui mala manji uzorak i dulji period liječenja, iako su rezultati bili obećavajući. Dvojna terapija kod bolesnika sa DM1 i DM2 sa nefropatijama pokazala je značajne redukcije albuminurije i/ili arterijskog tlaka, te je bila općenito dobro podnošljiva. Studija pod nazivom “Candesartan and Lisinoril Microalbuminuria” (CALM II) bila je nešto veća i duža studija koja je upoređivala efekat dodatka ili kandesartana ili dodatnih 20 mg lizinopriila na režim koji je već uključivao 20 mg lizinopriila dnevno. Rezultati dvojne terapije u vidu arterijskog tlaka izmjerenog u ordinaciji, kliničkog arterijskog tlaka ili albuminurije nakon 12 mjeseci nisu bili drugačiji od rezultata sa maksimalnom terapijom. Osim toga, svi bolesnici nisu imali albuminuriju u početku, a očuvanost bubrežne funkcije nije bila različita u dvije navedene grupe.

6.3.2. Izravni inhibitori renina u dijabetičkoj nefropatiji—Uporaba ACEi ili ARB povisuje nivo renina, te može producirati Ang II kroz ne-ACE puteve. Aliskiren je izravni inhibitor renina koji snižava krvni tlak i smanjuje albuminuriju kod bolesnika sa dijabetičkom nefropatijom. Iako je neizvjesno da li bi ovakvo liječenje moglo zamijeniti trenutni standard skrbi, njegova korist kao dodatna terapija je još uvijek pod istragom. U usporedbi sa losartan + placebo kombinacijom, kombinacija losartan + aliskiren smanjuje albuminuriju kod bolesnika sa DM2 i nefropatijom. Konzistentno ostalim istraživanjima na sličnim populacijama, manje od 50% ispitanika je postiglo ciljne sistoličke krvne tlakove od <130 mmHg. Slično istraživanje je upoređivalo djelovanje aliskiren + irbesartan kombinacije i istih lijekova kao monoterapija sa placebom. I ovdje je veće sniženje albuminurije

pokazala kombinirana terapija u usporedbi s monoterapijom, međutim bez značajnih razlika u arterijskim tlakovima. Ova, naizgled o tlaku neovisna smanjenja albuminurije predstavljaju područje interesa, jer nije jasno kakve dugoročne posljedice na bubreg ili KV sustav bi imalo ovakvo liječenje.

6.3.3. Antagonisti mineralkortikoidnih receptora u dijabetičkoj nefropatiji—

Uporabom ACEi i ARB očekuje se snižavanje plazmatskih nivoa aldosterona. Kod nekih bolesnika na terapiji održavanja ovim lijekovima, nivo aldosterona se često povisi do predterapijskog nivoa, usljed fenomena nazvanog “aldosteronski bijeg”. Aldosteronski bijeg pojavljuje se u do 40% bolesnika na ACEi ili ARB i može doprinijeti lokalnom bubrežnom oštećenju, povećanju albuminurije, te također i sistemske hipertenziji. Ovo se događa neovisno o vrsti lijeka ili dozi. Zanimanje za uporabom antagonista mineralkortikoidnih receptora (MRA) je opravdano njihovom mogućnošću snižavanja proteinurije u dijabetičkoj nefropatiji, kada se koriste u kombinaciji sa ostalim RAAS blokatorima.

Malo randomizirano presječno istraživanje o bolesnicima sa DM1 i dijabetičkom nefropatijom koji već uzimaju ACEi ili ARB, pokazalo je 30% redukciju albuminurije ($p < 0.001$) uporabom spironolaktone u dozi od 25 mg dnevno, te placebo. Značajna razlika u 24-satnom ordinacijskom arterijskom tlaku nije nađena, iako je dnevni ordinacijski arterijski tlak bio niži sa spironolaktonom ($p < 0.02$).

Još jedno malo istraživanje, koje uključuje bolesnike sa DM1 i DM2 i nefrotskom proteinurijom, pokazalo je slično sniženje albuminurije.

Dvadesetčetvorosatni i dnevni sistolički i dijastolički arterijski tlak su bili značajno sniženi uporabom MRA, iako je noćni arterijski tlak ostao nepromijenjen.

Paralelno, jedno veće randomizirano istraživanje upoređivalo je djelovanje spironolaktona, losartana i placeba kao dodatne terapije bolesnicima sa dijabetičkom nefropatijom, a koji već uzimaju 80 mg Lisinopрила dnevno. Primjećen je 34% pad albuminurije u grupi sa spironolaktonom u odnosu na grupu sa placebo, te 17% pad u grupi sa losartanom u odnosu na placebo. Niti ordinacijski niti klinički arterijski tlak nisu bili značajno promijenjeni među ovim grupama.

U svim ovim istraživanjima djelovanja na albuminuriju se čine neovisna o arterijskom tlaku. Postoji povećani rizik od hiperkalemije kada se MRA kombinira sa ostalim RAAS blokatorima, ili sa ACE/ARB kombinacijom. Čini se da je rizik povezan sa ishodišnjim nivoem kalija, ishodišnjom GF, te promjenama GF tijekom istraživanja. Savjetuje se detaljniji nadzor bolesnika liječenih kombinacijom lijekova, u svrhu smanjenja rizika od gorenavedenih stanja. (Van Buren i Toto 2011).

Istraživanja su pokazala da dugoročno agresivno liječenje antihipertenzivima izaziva usporavanje progresivnog zatajenja bubrega, čime se odgađa renalna insuficijencija u bolesnika koji boluju od dijabetesa tip 1 i koji imaju dijabetičku nefropatiju.(Parving i suradnici 1987)

7. REZISTENTNA HIPERTENZIJA

Postoje minimalni podaci o učestalosti dodatnim sekundarnim uzrocima hipertenzije u bolesnika s već postojećim KBB, s izuzetkom opstruktivne sleep apnea-e.

Međutim ako nisu ostvarene ciljne vrijednosti krvnog tlaka u roku od 4-6 mjeseci prikladnom terapijom unatoč primjeni maksimalne podnošljive doze 3 do 4 različita antihipertenziva uključujući i diuretik treba procijeniti otpornost na terapiju. Ova procjena uključuje: optimalnost terapije, procjena lijekova koji mogu pogoršati hipertenziju (NSAR, simpatomimetici, SSRI, MAOI, oralna kontracepcija, metoklopramid, inhibitori ciklooksigenaza tipa 2, alkohol, inhibitori kalcineurina (ciklosporin, takrolimus), kokain , velika doza glukokortikoidnih steroida, GABA (gamma aminobuterična kiselina)). 24-satno skupljanje urina za natrij, kalij i kreatinin. Smanjenje unosa natrija na <100 mEq / dan. Također se preporučuje evaluacija:

apneja za vrijeme spavanja ili sna, hipotireoza, hipertireoza, Cushingov-og sindroma feokromocitom, sindrom policističnih jajnika, primarni aldosteronizam u bilo kojem obliku.

Primarni aldosteronizam, iako je prisutan u 10-20% slučajeva rezistentnih hipertenzija, je teško dijagnosticirati u naprednijim KBB, jer aldosteron u plazmi može biti povišen a renin snižen. Hipokalijemija, hipernatrijemija, ili metabolička alkalozna su tragovi za dijagnozu. (Steigerwalt 2008).

8. ZAHVALE

Zahvaljujem mentoru doc.dr.sc. Drašku Pavloviću, i dr.Dajani katičić na ukazanom strpljenju i neizmjernoj pomoći pruženoj pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se mojim roditeljima i mojoj obitelji a posebno svom bratu Fadiju na podrešci tijekom ovih šest godina studiranja

9.LITARATURA

M Epstein and J R Sowers (1992) Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 19:403-418

B Feldt-Rasmussen, K Borch-Johnsen and E R Mathiesen (1985) Hypertension in diabetes as related to nephropathy. Early blood pressure changes. *Hypertension* 7:1118

Petar Kes, Nikolina Bašić-Jukić (2009) Šećerna bolest – rano otkrivanje, prevencija i liječenje ,dijabetička nefropatija. M E D I X .veljača 2009 .GOD . X V . broj 80 /81 149-157

Edmund j. Lewis M.D , Lawrence G.Hunsicker M.D , Raymond P.Bain PhD and Richard D.Rohde B.S for the collaborative study group* (1993)The effect of Angiotensin-Converting-Enzyme inhibition on Diabetic Nephropathy .The new england journal of medicine 329:1456-1462

Hans-Henrik Parving, Allan R Andersen, Ulla M Smidt, Eva Hommel, Elisabeth R Mathiesen, Per A Svendsen (1987) Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. BRITISH MEDICAL JOURNAL 294:1443-1447

Susan Steigerwalt, MD, FACP (2008) Management of Hypertension in Diabetic Patients With Chronic Kidney Disease. *Diabetes Spectrum* 21:30-36

Peter N Van Buren and Robert Toto (2011) Hypertension in Diabetic Nephropathy: Epidemiology, Mechanisms, and Management. *Adv Chronic Kidney Dis* 18: 28–41

Božidar Vujičić, Tamara Turk, Željka Crnčević-Orlić, Gordana Đorđević, Sanjin Rački (2010) *medicina fluminensis* 46:360-375

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

- *Ime i prezime:* Hani Almahariq
- *Datum i mjesto rođenja:* 18.11.1990. Dubai.
- *Mobitel:* +385 997221318
- *e – mail:* hani.almahariq@gmail.com

ŠKOLOVANJE:

- 2008. - 2014. Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu
- 2005. – 2008. opća gimnazija, Dubai
- 1996. - 2005. osnovna škola, Dubai

POZNAVANJE RADA NA RAČUNALU:

- Word, Excel, Power Point , Internet

POZNAVANJE JEZIKA

- Arapski
- Engleski
- Hrvatski