

ОЦЕНКА НА КЛИНИЧНИЯ ХОД НА ДИАБЕТНАТА БЪБРЕЧНА БОЛЕСТ

Мирослава Бенкова-Петрова, Светла Стайкова

*Клиника по нефрология, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна,
УС по нефрология и токсикология, Втора катедра по вътрешни болести,
Факултет по медицина, Медицински университет – Варна*

ASSESSMENT OF THE CLINICAL PROGRESSION OF DIABETIC KIDNEY DISEASE

Miroslava Benkova-Petrova, Svetla Staykova

*Clinic of Nephrology, St. Marina University Hospital, Varna
TS Nephrology, Hemodialysis and Toxicology, Second Department of Internal Diseases,
Faculty of Medicine, Medical University of Varna*

РЕЗЮМЕ

Диабетната микроангиопатия представлява специфично, генерализирано поражение на всички съдове от микроциркулаторния отдел на кръвоносната система (артериоли, капилляри и венули). Диабетната нефропатия е хронично микросъдово усложнение на захарния диабет, характеризиращо се с прогресираща протеинурия и влошаване на бъбречната функция, изразено в спад на глумерулната филтрация. През последните години диабетната бъбречна болест заема първо място сред причините за терминална бъбречна недостатъчност. Терминът диабетна бъбречна болест (ДББ) обикновено се използва, за да обхване спектъра от хора с диабет, които имат или албуминурия, или намалена гломерула филтрация. Рискът от развитие на диабетна нефропатия (ДН) варира между отделните индивиди и зависи не само от продължителността на захарния диабет, но също така се влияе от други фактори като гликемичен контрол, кръвно налягане и генетична предиспозиция. По-голямата част от хората, които развиват ДН, са със ЗД тип 2, т.к. той съставлява 90% от диабета в световен мащаб. ДН обикновено се свързва с артериална хипертония и повишена сърдечносъдова заболяемост и смъртност. Основната цел при лечението на диабетната нефропатия е да се предотврати прогресията на микроалбуминурията до макроалбуминурия, забавяне на спада на гломерулната филтрация и превенция на свързаните сърдечни заболявания.

Ключови думи: диабетна бъбречна болест, албуминурия, хронично бъбречно заболяване, захарен диабет тип 1 и тип 2, диабетна нефропатия

ABSTRACT

Diabetic microangiopathy is a specific, generalized damage of microcirculation (arterioles, capillaries and venules). Diabetic nephropathy is a chronic microvascular complication of diabetes mellitus, characterized by progressive proteinuria and deterioration of renal function, expressed in a decrease in glomerular filtration rate. In recent years, diabetic kidney disease has taken first place among the causes of end-stage renal disease. The term diabetic kidney disease (DKD) is generally used to cover the spectrum of people with diabetes who have either albuminuria or reduced glomerular filtration rate. The risk of developing diabetic nephropathy (DN) varies between individuals and depends not only on the duration of diabetes mellitus, but is also influenced by other factors, such as glycemic control, blood pressure, and genetic predisposition. While most DN cases arise in type 2 diabetes, which accounts for 90% of global diabetes cases, it is often linked to arterial hypertension and heightened cardiovascular morbidity and mortality. The main objective in managing diabetic nephropathy involves preventing the progression of microalbuminuria to macroalbuminuria, delaying the decline in glomerular filtration rate, and preventing associated cardiovascular complications.

Keywords: diabetic kidney disease, albuminuria, chronic kidney disease, type 1 and type 2 diabetes mellitus, diabetic nephropathy

ВЪВЕДЕНИЕ

Диабетната микроангиопатия представлява специфично, генерализирано поражение на всички съдове от микроциркулаторния отдел на кръвоносната система (артериоли, капиляри и венули). Известно е, че микроциркулацията осигурява доставката в клетките на кислород, енергийни и пластични субстрати, биологично активни вещества (хормони, медиатори, антитела и др.) и освобождава тъканите от въглероден диоксид, крайни продукти на обмяната на веществата и др. Терминът диабетна бъбречна болест (DKD) обикновено се използва, за да обхване спектъра от хора с диабет, които имат или албуминурия, или намалена гломерула филтрация.

Цел на настоящата публикация е да се направи обзор и анализ по данни от литературата за патогенезата и клиничния ход на диабетната бъбречна болест.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Данните от проведени морфологични и ултраструктурни изследвания доказват, че при диабетната микроангиопатия е налице увреждане на всички съдове от микроциркулацията. В ендотелните клетки се установява увеличаване на клетъчните органели, изобилие от микропиноцитозни везикули, микровилозни образувания по луменалната повърхност, смятани за морфологичен белег на повишена функционална активност. Ядрата имат диспергиран хроматин и нагъната ядрена мембрана. В периендотелното пространство се установява отлагане на материал, който по структура и електронна плътност наподобява базална мембрана. Този материал се представя като многослойни образувания с неравномерна дебелина, разположени около базалната мембрана. Между тези псевдомембрани се разполагат както хомогенни безструктурни, така и фино гранулирани отлагания. Често към тях се прибавят и колагенови фибрили, разположени концентрично, образувайки „маншони“ около съдовете (8,47,20). В засегнатите тъкани се наблюдават исхемични зони с рязко нарушена обмяна. Увреждането на съдовете от микроциркулаторния отдел на кръвоносната система затруднява адаптацията им към обичайни и особено към повишени изисквания. Диабет-

ната микроангиопатия затруднява развитието на колатерално кръвообращение, намалява резултата от провежданото лечение и влошава прогнозата (9).

Патогенезата на диабетната микроангиопатия не е напълно изяснена. Няколко хипотези (метаболитна, генетична, имунна и др.) дават обяснение на механизмите, водещи до развитие на съдови усложнения. Според метаболитната хипотеза съдовите усложнения са вторични, резултат на инсулинов дефицит и нарушена обмяна. Хипергликемията играе важна роля за развитие на диабетната микроангиопатия. Тя се свързва с усилена пролиферация на ендотелни клетки, увеличена продукция на патологичен матрикс и тежки дегенеративни изменения (10,41,50).

Диабетната нефропатия (ДН) е хронично микросъдово усложнение на захарния диабет, характеризиращо се с прогресираща протеинурия и влошаване на бъбречната функция, изразено в спад на гломерулната филтрация. През последните години диабетната бъбречна болест заема първо място сред причините за терминална бъбречна недостатъчност (29). Смята се, че около една трета от пациентите със захарен диабет тип 2 в крайна сметка достигат до хемодиализа (7). През 2015 г. International Diabetic Federation изчислява, че разпространението на диабета е 8,8% на възраст от 20 до 79 г., което засяга население от приблизително 440 милиона души (22). Предвижда се този брой да нарасне до над 550 милиона души до 2035 г. (6). Терминът диабетна бъбречна болест (ДББ) обикновено се използва, за да обхване спектъра от хора с диабет, които имат или албуминурия, или намалена гломерула филтрация (40).

Редица епидемиологични проучвания сочат, че етническата принадлежност, фамилната анамнеза, гестационният диабет, повишеното кръвно налягане, дислипидемията, затлъстяването и инсулиновата резистентност са основните рискови фактори за диабетна нефропатия (25). Други предполагаеми рискови фактори включват повишено ниво на гликирания хемоглобин (HbA1c), повишеното систолно артериално налягане, протеинурията и тютюнопушенето (17).

Въпреки че нефропатията е най-силният предиктор за смъртност при пациенти с диа-

бет, нейното развитие включва важни междуиндивидуални вариации. Изследванията на транскриптомите в целия геном (19) и високопроизводителните технологии (23) показват активирането на възпалителните сигнални пътища и оксидативния стрес, подчертавайки ролята на генетичните фактори. Доказателствата показват, че епигенетичните механизми като метилиране на ДНК, некодиращи РНК и хистонови модификации също могат да играят основна роля в патогенезата на диабетната нефропатия. Съответно полиморфизмите на промоторния ген за цитокин TNF алфа, IL-6 и IL-1 бета и модуляцията в експресията му са свързани с predisпозицията към развитие на ДН при субектите.

Дисрегулацията на локалната метаболитна среда, предизвикана от възпалението и последващото тъканно ремоделиране, също могат да инициират увреждане на бъбреците (53). Доказано е, че излишната вътреклетъчна глюкоза активира клетъчни сигнални пътища като диацилглицерол (DAG)-протеинкиназа C (PKC), образуване на крайни продукти на напредналото гликиране (AGE), полиолов път, хексозаминов път и оксидативен стрес (39). Много проучвания свързват тези пътища с ключови стъпки в развитието на гломерулосклероза. В допълнение Rho-киназа, ефектор на малък GTPase свързващ протеин Rho, участва в различни стъпки от ултраструктурното увреждане при диабетната нефропатия, като предизвиква ендотелна дисфункция, прекомерна продукция на екстрацелуларен мезангиален матрикс, подоцитни аномалии и тубулоинтерстициална фиброза (24).

ДН се проявява рядко при хора със ЗД тип 1 през първите 10 години след поставянето на диагнозата, но между 10 и 20 години честотата на ДН е приблизително 3% годишно. Като цяло приблизително 15% от пациентите със ЗД тип 1 имат масивна (A3) албуминурия и още 15% показват умерена (A2) албуминурия (28). След 20 години честотата на ДН намалява, така че хората с нормална бъбречна функция и нормално отделяне на албумин в урината след 30-годишна давност на ЗД тип 1 са с по-нисък риск от развитие на ДН (44). Следователно рискът от развитие на ДН варира между отделните индивиди и зависи не само от продължителността на ЗД тип 1, но също така се влияе от

други фактори като гликемичен контрол, кръвно налягане и генетична predisпозиция.

По-голямата част от хората, които развиват ДН, са със ЗД тип 2, т. к. той съставлява 90% от диабета в световен мащаб (45).

Въпреки че микроалбуминурията е потвърждаващ тест за диагностициране на диабетна нефропатия, не всички пациенти прогресират до макроалбуминурия. Всъщност някои пациенти могат да регресират до нормоалбуминурия (13). Прогресирането на бъбречното заболяване при захарен диабет тип 1 е непредсказуемо и изглежда е свързано с нивата на кръвната захар и контрола на артериалното налягане. Докато първоначалните проучвания са сочели, че ~80% от пациентите с микроалбуминурия прогресират до протеинурия за 6–14 години (42,48), то настоящите съобщават за регресия в степента на албуминурия в резултат на подобрения на гликемичния контрол, хипертонията и липидния профил (15,21).

За разлика от това прогресията и регресията на бъбречното заболяване при ЗД тип 2 са силно променливи, тъй като обикновено се диагностицират с вторични заболявания, чието начало не е регистрирано. Проучването UKPDS съобщава за микроалбуминурия и намалена гломерулна филтрация съответно при 38% и 29% от пациенти след средно проследяване от 15 години (43). По отношение на прогресията същото проучване съобщава за промяна от микроалбуминурия към макроалбуминурия и ESKD съответно с 2,8% и 2,3% годишно. Отчита се и постепенна загуба на бъбречната функция с времето, тъй като 7,3% от пациентите са били диагностицирани с микроалбуминурия в началото, 17,3% на 5 години, 24,9% на 10 и 28% на 15 години.

Препоръките на Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) от 2012 г. за ХБЗ предлагат използването на три категории за описание на тежестта на албуминурията: „нормално или леко повишено“ (A1) съотношението албумин/креатинин в урината (ACR) <30 mg/g, „умерено повишени“ (A2) от 30 до 300 mg/g (съответстващо на микроалбуминурия) и стойности на ACR >300 mg/g, съответстващи на макроалбуминурия, наричана „силно повишена“ (A3) (30).

Оценката на албуминурията е сложна поради изразените индивидуални вариации в ек-

скрецията на албумин. В група от пациенти с протеинурия и ХБЗ, които са представили три отделни проби от урина, коефициентът на вариация за ACR е 29,7% (в произволни проби) и 32,5% (в проби от ранна сутрешна урина) (49). Тази вариабилност се наблюдава и поради затрудненията в точното събиране на 24-часовите уринни проби и неудобствата при измерването на албуминурията (31). Това означава, че ACR е предпочитаният метод за оценка на албуминурията в клиничната практика. Повечето насоки, включително тези на American Diabetes Association (ADA), National Institute for Health and Care Excellence (NICE) и European Association for the Study of Diabetes (EASD), предлагат годишен скрининг с ACR за откриване на умерена (A2) албуминурия при всички хора с диабет, с изискване за повторно изследване за потвърждаване на повишените стойности (5,14,38).

Имайки предвид и биологичните вариации на ACR, изследването на серийните уринни проби е по-надеждният подход. Клиницистите също трябва да бъдат наясно със състояния, които могат да доведат до преходно повишаване на албуминурията и риск от поставяне на грешна диагноза - инфекции на пикочните пътища; активна системна инфекция/възпаление; тежки физически упражнения през предходните 12 до 24 часа; сърдечна недостатъчност; тежка хипертония; менструация; тежка хипергликемия и наличие на постоянни уретрални катетри (37).

Все повече се признава, че намаляването на eGFR може да възникне в условията на нормална екскреция на албумин в урината както при ЗД тип 1, така и при ЗД тип 2 (16,26). Като цяло непротеинуричното ХБЗ често сочи към етиологии, които са исхемични по природа или при които преобладават тубулоинтерстициални патологии (46,18). Въпреки това при непротеинуричната ДН също са наблюдавани типичните хистопатологични промени на диабетната гломерулопатия (11).

Yamanouchi et al. ретроспективно разглеждат 526 бъбречни биопсии от пациенти със стойности на eGFR <60 mL/min/1,73m², които имат типичните патологични находки за ДН. От тях 88 (16,7%) са имали непротеинурична ДН (ACR <300 mg/g) и 438 (83,3%) са имали протеинурична ДН (ACR ≥300 mg/g). Пациентите с непротеинурична ДН са имали по-леко изра-

зени патологични лезии и по-ниски стойности на кръвното налягане. Освен това непротеинуричната група е имала много по-добра 5-годишна преживяемост без прогресия на ХБЗ от 86,6% (95% CI 72,5–93,8) в сравнение с 30,3% (95% CI 22,4–38,6) за протеинуричната група (P < 0,001) (51). По-ниският риск от прогресия на ХБЗ или развитие на краен стадий на ХБЗ при неалбуминурична ДББ срещу ДН със значителна албуминурия е докладван и в редица други проучвания (27,35). Въпреки това пациентите с неалбуминуричната ДББ имат значително по-висок риск за смърт и сериозни сърдечносъдови събития в сравнение с тези без бъбречно заболяване; отново рисковете са още по-големи, когато е налице и албуминурия (12). Има няколко възможности, които могат да обяснят появата на непротеинурична ДН. Те включват съпътстващо съдово заболяване или тубулоинтерстициална фиброза, които всъщност са доминиращите процеси, че намаляването на гломерулната филтрация е в резултат от предишни епизоди на ОБУ (разпознати или субклинични) или че албуминурията е била намалена поради лечението с инхибитори на RAAS (33).

Тъй като албуминурията има определени ограничения, е необходимо откриване на по-надеждни серумни и бъбречни биомаркери с по-висока чувствителност и специфичност при диабетна нефропатия. Motawi et al. оценяват три обещаващи биомаркера: neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), beta-trace protein (beta TP) и microRNA-130b (miR-130b) при пациенти със ЗД тип 2. Те заключават, че серумните NGAL и betaTP са значително повишени при тази група болни и могат да служат като ранни биомаркери за тубулна и гломерулна увреда (36).

Съществува хетерогенност в клиничната картина и в основните патологични лезии на диабетното бъбречно заболяване при ЗД тип 2. До 3% от пациентите със ЗД тип 2 вече са развили албуминурия по време на диагнозата, което обикновено се дължи на предшестваш недиагностициран диабет или преддиабет (4), а понякога може да означава алтернативна бъбречна патология.

В много случаи диабетната бъбречна болест е клинична диагноза. Бъбречната биопсия е „златният стандарт“ за диагностична и

прогностична информация, но в повечето центрове обикновено се извършва само когато се подозира алтернативна бъбречна патология.

Диабетната нефропатия (ДН) се характеризира с редица морфологични промени, настъпващи в бъбречните структури - задебеляване на гломерулната базална мембрана, нодуларна (лезия на Kimmelstiel-Wilson) и дифузна гломерулосклероза, тубулна атрофия, интерстициална фиброза, артериоларна хиалиноза и артериосклероза (22,6,52,34).

ДББ обикновено протича безсимптомно, така че ADA и KDIGO препоръчват при всички хора с диабет да се измерват бъбречна функция и албуминурия при поставяне на диагнозата и ежегодно след това при ЗД тип 2; при ЗД тип 1 това може да започне от 5-ата година след поставянето на диагнозата (5,32). Албуминурията се оценява най-добре чрез измерване на ACR на случайни порции урина (в идеалния случай ранна сутрешна урина). Бъбречната функция трябва да се оцени с помощта на изчисление на гломерулната филтрация (eGFR) на базата на серумен креатинин (препоръчва се формулата CKD-EPI поради превъзходната му ефективност в диапазона на eGFR 60-90 mL/min/1.73 m²). Ако се установи намаляване на eGFR или повишаване на албуминурията, това трябва да се потвърди при повторно изследване в продължение на 3 до 6 месеца. Необходими са минимум две повишени нива на ACR с интервал от повече от 3 месеца, преди да се приеме, че индивидът има повишена албуминурия (5).

Редовната физическа активност и здравословният хранителен режим са неотменна част от профилактиката на всички усложнения на ЗД (1). ДН обикновено се свързва с артериална хипертония и повишена сърдечносъдова заболеваемост и смъртност. Основната цел при лечението на диабетна нефропатия е да се предотврати прогресията на микроалбуминурията до макроалбуминурия, забавяне на спада на гломерулната филтрация и превенция на свързаните сърдечни заболявания. Следователно интензивният гликемичен контрол, антихипертензивното лечение чрез блокиране на RAAS системата и липид-модифициращата статинова терапия са основните крайъгълни камъни на лечението (2). През последните 30 години с въвеждането на редица нови гру-

пи антидиабетни перорални лекарства и обучението при пациентите са постигнати значителни успехи в контрола на болестта, като е намаляла честотата на сърдечносъдовите усложнения, смърт от остри усложнения, инсулт, загуба на зрение и ампутации (7). За съжаление тази статистика се отнася в най-малка степен за бъбречното засягане, където прогнозата остава относително непроменена (7). Друг сериозен проблем е късното диагностициране на нефропатията (29). Сред водещите причини за развитие на диабетна нефропатия са голяма давност на заболяването, лош гликемичен контрол, дислипидемия, артериална хипертония, наднормено телесно тегло (3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диабетната бъбречна болест е основно предизвикателство за здравеопазването и основна причина за достигане до краен стадий на ХБЗ. Сред водещите причини за развитието ѝ са голяма давност на заболяването, лош гликемичен контрол, дислипидемия, артериална хипертония, наднормено телесно тегло. Сериозен проблем остава късното диагностициране на диабетната нефропатия. Наличието на ДББ е силно свързано с кардиоваскуларните събития и има голямо влияние върху продължителността на живот на тази група пациенти. Основната цел при лечението на диабетна нефропатия е да се предотврати прогресията на микроалбуминурията до макроалбуминурия, забавяне на спада на гломерулната филтрация и превенция на свързаните сърдечни заболявания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Златанова, Е., Христов, К. Захарен диабет и COVID-19, Medinfo, БРОЙ 1, 2021
2. Златанова, Е., Христов, К. Гликемичен контрол и съвременна инсулинова терапия ПИ, година III брой 4, 32-35
3. Танкова, Ц. Диабетна нефропатия. Захарен диабет. Парадигма, 2013, 300-313.)
4. Ali MK, Bullard KM, Saydah S, Imperatore G, Gregg EW. Cardiovascular and renal burdens of prediabetes in the USA: analysis of data from serial cross-sectional surveys, 1988-2014. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6(5): 392- 403
5. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes Care.* 2019; 42(Suppl 1): S124-S138.

6. Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T. Diabetic nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia*. 1983;25:496–501. doi: 10.1007/BF00284458
7. Bakris G. Update on reducing the development of diabetic kidney disease and cardiovascular death in diabetes. *Kidney Intern Suppl.*, 2018; 8(1):1
8. Bento CF, Pereiza P. Regulation of hypoxia-inducible factor and the loss of the cellular response to hypoxia in diabetes, *Diabetologia* 2011, 54:1946-1956.
9. Brownlee M, The pathobiology of diabetic complications. Aunifying mechanism. *Diabetes* 54: 2005, 1615-1625.
10. Brownlee M, Diabetic complications: Pathobiology of hyperglycemic damage and potential impact on treatment. Interatriol expert workshop, 2008, Rome, Italy, 1-8.
11. Budhiraja P, Thajudeen B, Popovtzer M. Absence of albuminuria in type 2 diabetics with classical diabetic nephropathy: clinical pathological study. *Journal of Biomedical Science and Engineering*. 2013; 6: 20- 25.
12. Buyadaa O, Magliano DJ, Salim A, Koye DN, Shaw JE. Risk of rapid kidney function decline, all-cause mortality, and major cardiovascular events in nonalbuminuric chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2020; 43(1): 122- 129
13. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes*. 2000;49:1399–1408. doi: 10.2337/diabetes.49.9.1399]
14. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the task force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2020; 41(2): 255- 323.
15. De Boer IH, Afkarian M, Rue TC, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, et al. Renal outcomes in patients with type 1 diabetes and macroalbuminuria. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:2342–2350. doi: 10.1681/ASN.2013091004.
16. Dwyer JP, Lewis JB. Nonproteinuric diabetic nephropathy: when diabetics don't read the textbook. *Med Clin North Am*. 2013; 97(1): 53- 58.
17. Eberhard R. Diabetic nephropathy. *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 2006;17:481–490]
18. Ekinci EI, Jerums G, Skene A, et al. Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function. *Diabetes Care*. 2013; 36(11): 3620- 3626
19. Hameed I, Masoodi SR, Malik PA, Mir SA, Ghazanfar K, Ganai BA. Genetic variations in key inflammatory cytokines exacerbates the risk of diabetic nephropathy by influencing the gene expression. *Gene*. 2018;661:51–59. doi: 10.1016/j.gene.2018.03.095
20. Hansen MB, Jansen ML, Carstensen B (2012) Causes of death among diabetic patients in Denmark, *Diabetologia* 55:294-302
21. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I, et al. Predictors for the developmental of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ*. 2004;328(7448):1105–1108. doi: 10.1136/bmj.38070.450891.FE.
22. International Diabetes Federation IDF Diabetes Atlas. International Diabetes Federation. 2015; 7ed, Brussels, Belgium.
23. Kato M, Natarajan R. Diabetic nephropathy—emerging epigenetic mechanisms. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(9):517–530. doi: 10.1038/nrneph.2014.116
24. Kawanami D, Matoba K, Utsunomiya K. Signaling pathways in diabetic nephropathy. *Histol Histopathol*. 2016;31(10):1059–1067
25. Klemens R, Angela G, Sabine H, et al. Diabetic nephropathy in 27,805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: effect of diabetes duration, A1C, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset and sex. *Diabetes Care*. 2007;30:2523–2528. doi: 10.2337/dc07-0282.].
26. Krolewski AS, Niewczas MA, Skupien J, et al. Early progressive renal decline precedes the onset of microalbuminuria and its progression to macroalbuminuria. *Diabetes Care*. 2014; 37(1): 226- 234.
27. Koye DN, Magliano DJ, Reid CM, et al. Risk of progression of nonalbuminuric CKD to end-stage kidney disease in people with diabetes: the CRIC (chronic renal insufficiency cohort) study. *Am J Kidney Dis*. 2018; 72(5): 653- 661.
28. Koye DN, Shaw JE, Reid CM, Atkins RC, Reutens AT, Magliano DJ. Incidence of chronic kidney disease among people with diabetes: a systematic review of observational studies. *Diabet Med*. 2017; 34(7): 887- 901
29. Kyriakos I. Diabetic nephropathy: is it always there? Assumptions, weaknesses and pitfalls in the diagnosis. *Hormones*, 2017; 16(4):351-361).
30. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013; 3: 1- 150.
31. Leong A, Ekinci EI, Nguyen C, et al. Long-term intra-individual variability of albuminuria in type 2 diabetes mellitus: implications for categorization of albumin excretion rate. *BMC Nephrol*. 2017; 18(1): 355.
32. Levey AS, Atkins R, Coresh J, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from kidney disease improving global outcomes. *Kidney Int*. 2007; 72(3): 247- 259.
33. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(1): 195- 200.
34. Magee C, Grieve DJ, Watson CJ, Brazil DP. Diabetic nephropathy: a tangled web to unweave. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(5–6):579–592. doi: 10.1007/s10557-017-6755-9)
35. Molitch ME, Steffes M, Sun W, et al. Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes

- in the diabetes control and complications trial and the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2010; 33(7): 1536- 1543.
36. Motawi TK, Shehata NI, ElNokeety MM, El-Emady YF. Potential serum biomarkers for early detection of diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;136:150–158. doi: 10.1016/j.diabres.2017.12.007.]
 37. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. Clinical guideline [CG182]. 2015
 38. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline [NG28].2015
 39. Ni WJ, Tang LQ, Wei W. Research progress in signaling pathway in diabetic nephropathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015;31(3):221–233. doi: 10.1002/dmrr.2568.].
 40. Nicholas M. Selby BMedSci BMBS MRCP DM, Maarten W. Taal MB An updated overview of diabetic nephropathy: Diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines, *Diabetes, Obesity and Metabolism* First published: 08 April 2020 <https://doi.org/10.1111/dom.14007>
 41. Nishikawa T, Edelstein D, Du X Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage, 2000, *Nature* 404: 787-790.
 42. Parving HH, Oenboll B, Syendsen PA, Christiansen JS, Andersen AR. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy: a longitudinal study of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982;100:550–555. doi: 10.1530/acta.0.1000550
 43. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: UK prospective diabetes study 74. *Diabetes*. 2006;55:1832–1839. doi: 10.2337/db05-1620.
 44. Rossing P, Hougaard P, Parving HH. Progression of microalbuminuria in type 1 diabetes: ten-year prospective observational study. *Kidney Int*. 2005; 68(4): 1446- 1450
 45. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019; 157: 107843.)
 46. Shimizu M, Furuichi K, Yokoyama H, et al. Kidney lesions in diabetic patients with normoalbuminuric renal insufficiency. *Clin Exp Nephrol*. 2014; 18(2): 305- 312.
 47. Tepper DM, Galiano RD, CaplaJMetal (2002). Human endothelia progenitor cells from type 2 diabetes mellitus exhibit impaired proliferation, adhesion and incorporation into vascular structures. *Circulation* 106: 2781-2786
 48. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*. 1982;1:1430–1432. doi: 10.1016/S0140-6736(82)92450-3.],
 49. Waikar SS, Rebholz CM, Zheng Z, et al. Biological variability of estimated GFR and albuminuria in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2018; 72(4): 538- 546
 50. Wlassara H, Kuberi I, Glycoxiation and diabetic complications: modern lessons and working, *Revtudocs Metab Disord*, 2004, 5: 181-188.
 51. Yamanouchi M, Furuichi K, Hoshino J, et al. Nonproteinuric versus proteinuric phenotypes in diabetic kidney disease: a propensity score-matched analysis of a nationwide, biopsy-based cohort study. *Diabetes Care*. 2019; 42(5): 891- 902
 52. Zhang J, Liu J, Qin X. Advances in early biomarkers of diabetic nephropathy. *Rev Assoc Med Bras*. 2018;64(1):85–92. doi: 10.1590/1806-9282.64.01.85.
 53. Zheng Z, Zheng F. Immune cells and inflammation in diabetic nephropathy. *J Diabetes Res*. 2016;2016:1841690. doi: 10.1155/2016/1841690

Адрес за кореспонденция:*Д-р Мирослава Бенкова**Клиника по нефрология**бул. „Хр. Смирненски“ 1**Варна, 9000**e-mail: benkova_miroslava@yahoo.com*