

GLOMERULARNA FILTRACIJA KAO POKAZATELJ BUBREŽNE INSUFICIJENCIJE KOD DIJABETIČARA

Saša Đurišić

Dijabetesna nefropatija ima progredijantan tok ka terminalnoj bubrežnoj insuficijenciji, pa predstavlja vodeći uzrok za njen nastanak u razvijenim zemljama. Oko jedne trećine osoba koje se uključuju u program dijalize ili transplantacije u SAD čine oboleli od dijabetes melitusa (DM). Cilj rada bio je analizirati stepen bubrežne insuficijencije kod bolesnika obolelih od dijabetes melitusa posredstvom određivanja stepena glomerularne filtracije (GFR) i pokazati prednosti ove metode u odnosu na procenu stadijuma bubrežne insuficijencije pomoću vrednosti serumskog kreatinina. Ukupno je analizirano 23 bolesnika sa DM tip 1 ili 2 koji su kontrolisani jedanput mesečno tokom 6 meseci i određivan je stepen glomerularne filtracije. Prosečna vrednost izmerene GFR kod ispitivanih bolesnika iznosila je $53,23 \pm 15,48$ mL/min/1.73m². Analiza izmerenih vrednosti GFR prema definisanim CKD Care i ESRD preporukama ukazuje da je najveći broj bolesnika sa stadijumom 3 bubrežne insuficijencije dok stadijum jedan i stadijum 5 nisu registrovani. Jačina glomerularne filtracije je bitan pokazatelj za dijagnostiku i praćenje progresije bubrežne bolesti kod bolesnika sa dijabetes melitusom. Zbog toga, sistematski pregled dijabetičara obavezno treba dopuniti određivanjem GFR radi rane identifikacije i određivanja stadijuma bubrežne insuficijencije. Ujedno, treba insistirati na određivanju profila glikemije prema preporukama Nacionalnog vodiča i određivanju lipidnog statusa dva puta godišnje, pri čemu, uz primenu mera za postizanje adekvatne glikoregulacije, treba primeniti medikamentoznu prevenciju statinima i korigovanje hipertenzije ACE inhibitorima. *Acta Medica Medianae 2007;46(3):31-34.*

Ključne reči: glomerularna filtracija, bubrežna insuficijencija, dijabetes melitus

Dom zdravlja "Dr. Simo Milošević" u Beogradu

Kontakt: Saša Đurišić
Dom zdravlja "Dr. Simo Milošević"
11000 Beograd, Srbija
E-mail: drsasa.ur@ptt.yu

Uvod

Najnovije epidemiološke studije ukazuju da je broj insulin nezavisnih dijabetičara kod kojih se razvija dijabetesna nefropatija u stalnom porastu (1). Dijabetesna nefropatija ima progredijantan tok ka terminalnoj bubrežnoj insuficijenciji, pa predstavlja vodeći uzrok za njen nastanak u razvijenim zemljama. Oko jedne trećine osoba koje se uključuju u program dijalize ili transplantacije u SAD čine oboleli od dijabetesa (2,3). Loše regulisana bolest, tj. loša metabolička kontrola ubrzava proces nastajanja bubrežne insuficijencije. Faktori rizika su dužina trajanja dijabetesa, tip dijabetesa, hipertenzija, dislipidemija, starost bolesnika i dr.

Svetski trendovi ukazuju na povećanje učestalosti dijabetes melitusa, uz istovremeno smanjenje kardiovaskularnog mortaliteta koje je posledica savremenih terapijskih strategija. Posledica ovih trendova je sve veći broj bolesnika sa dijabetes melitusom koji razvija bubrežnu insuficijenciju. Bubrežna insuficijencija se dijag-

nostikuje u različitim fazama razvoja, pri čemu se najčešće koriste vrednosti serumskog kreatinina kao neadekvatnog markera glomerularne funkcije. Novija ispitivanja ukazuju da je stepen glomerularne filtracije (GFR) bolji parametar za determinaciju glomerularne funkcije bubrega nego vrednosti serumskog kreatinina (4). Ujedno, najnovije studije, izvedene na velikom broju ispitanika, potvrdile su povezanost između vrednosti GFR i incidence kardiovaskularnih i bubrežnih oboljenja (5,6). Glavna poruka ovih studija je isticanje značaja određivanja GFR kao mere glomerularne funkcije bubrega (7) i kao realnog indikatora progresije bubrežne bolesti i kardiovaskularnog rizika.

Cilj rada

Cilj rada bio je analizirati stepen bubrežne insuficijencije kod bolesnika obolelih od dijabetes melitusa posredstvom određivanja stepena glomerularne filtracije i pokazati prednosti ove metode u odnosu na procenu stadijuma bubrežne insuficijencije pomoću vrednosti serumskog kreatinina.

Bolesnici i metodologija rada

Od ukupnog broja bolesnika sa dijabetes melitusom tipa 1 ili 2 koji su lečeni u Domu zdravlja Žarkovo tokom 2007. godine, izvršena je

selekcija bolesnika sa dijagnostikovanom bubrežnom insuficijencijom. Ukupno je analizirano 23 bolesnika (11 žena i 12 muškaraca) koji su ambulantno praćeni i kontrolisani jedanput mesečno tokom šest meseci. Za svakog bolesnika izračunavan je GFR upotrebom kalkulatora, pri čemu su potrebni parametri za izračunavanje bili:

- površina tela,
- vrednost telesne težine u kg,
- vrednost visine u cm,
- vrednost serumskog kreatinina,
- starost bolesnika i
- pol ispitanika.

Stadijumi bubrežne insuficijencije definisani su prema kriterijumima National Kidney Foundation (NKF) pri čemu je GFR izražavan u (mL/min/1.73m²) (8).

Tabela 1. Stadijumi hronične bubrežne insuficijencije

CKD CARE	Stadijum 1	Stadijum 1
	Stadijum 2	60-89
	Stadijum 3	30-59
	Stadijum 4	15-29
ESRD (terminalna bubrežna insuficijencija)	Stadijum 5	<15 (ili dijaliza)

Adapted from F Druke, WCN Presentation 2005.

Podaci su obradjeni korišćenjem standardnih deskriptivnih statističkih metoda (srednja vrednost, standardna devijacija i procentualna zastupljenost). Rezultati su analizirani upotrebom odgovarajućih testova, u zavisnosti od veličine grupe, vrste obeležija i tipa distribucije. Statistička obrada je urađena unutar i između definisanih grupa. U radu je primenjeno više vrsta testova: Student-ov t test za uparene i neuparene uzorke, Hi² test, Fisher-ov test egzaktno verovatnoće, Pearson-ov koeficijent linearne korelacije.

Statistička obrada je urađena programima Excel 7.0 i SPSS 11.0 u Windows 98 okruženju, pri čemu su rezultati prikazani tabelarno i grafički.

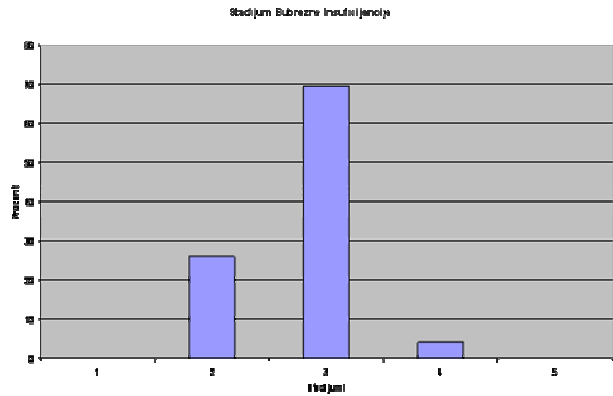
Rezultati

Od ukupno ispitana 23 bolesnika sa dijabetes melitusom tipa 1 i 2, njih 11 (48%) je ženskog i 12 (52%) je muškog pola. Prosečna starost ispitivanih bolesnika iznosila je 66.8±8.9 godina. Najmlađi bolesnik je imao 23 a najstariji 84 godina. Najveći broj ispitivanih bolesnika imao je oko 66 godina. Prosečna starost bolesnika ženskog pola iznosila je 68.2±7.3 godina a muškaraca 64.9±9.7 godina, pri čemu urađeni Studentov t test nije pokazao značajnost ove razlike u starosti između polova.

Prosečna vrednost izmerene GFR kod svih ispitivanih bolesnika sa dijabetes melitusom tipa 1 ili 2 iznosila je 53,23±15,48 mL/min/1.73m², pri čemu je minimalni GFR iznosio 28,8 a maksimalni 86,5 mL/min/1.73m². Prosečna vrednost izračunate GFR spada u stadijum 3 u odnosu na definisane kriterijume.

Analiza izmerenih vrednosti GFR prema definisanim CKD Care i ESRD preporukama ukazuje da je najveći broj bolesnika sa stadijumom 3 bubrežne insuficijencije, dok stadijum jedan i stadijum 5 nisu registrovani kod ispitivanih bolesnika sa dijabetes melitusom (Grafikon 1).

Na Grafikonu 1 se uočava da je sa drugim stadijumom bubrežne insuficijencije registrovano 26,1%, sa trećim 69% od ukupnog broja, a u četvrtom stadijumu 4,3%.



Grafikon 1. Zastupljenost stadijuma bubrežne insuficijencije

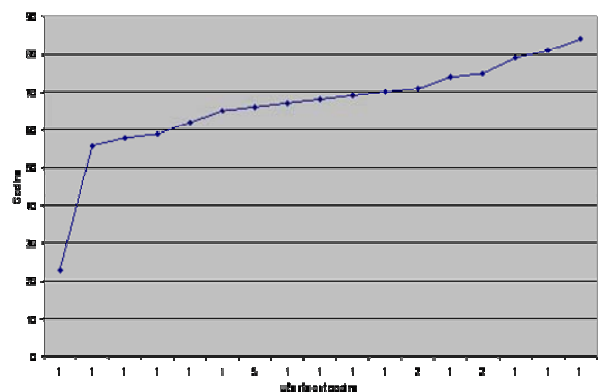
Urađena analiza stadijuma bubrežne insuficijencije prema polu ispitivanih bolesnika prikazana je u Tabeli 2.

Tabela 2. Poređenje po polu i stadijumu bubrežne insuficijencije

	žene	muškarci	ukupno
Stadijum 2	3	7	11
Stadijum 3	7	9	16
Stadijum 4	1	0	12
ukupno	11	12	23

Najveći broj ispitivanih bolesnika oba pola je u trećem stadijumu bubrežne insuficijencije. Urađeni Fisherov test egzaktno verovatnoće nije potvrdio postojanje značajnije razlike u zastupljenosti pojedinih stadijuma između polova.

Analiza vrednosti GFR u odnosu na starost bolesnika prikazana je na Grafikonu 2.



Grafikon 2. Starost bolesnika i vrednosti GFRa

Iz grafikona se uočava da vrednost GFR opada sa porastom broja godina. Urađena analiza uz pomoć Pearson-ovog koeficijenta linearne korelacije pokazuje značajnu pozitivnu povezanost težine bubrežne insuficijencije sa starošću bolesnika ($C=0.49$, $p<0.05$). Ujedno urađena analiza je potvrdila i značajnu povezanost dužine trajanja dijabetes melitusa sa sniženjem GFR ($C=0.62$, $p<0.01$).

Diskusija

Dijabetesna nefropatija udružena sa dijabetes melitusom je glavni uzrok za nastanak bubrežne insuficijencije u razvijenim zemljama i dovela je do značajnog porasta bolesnika na programu dijalize i bubrežne transplantacije. Određivanje i praćenje GFR kod bolesnika sa bubrežnim oboljenjem je primarni cilj svake studije koja želi da pokaže progresiju bubrežne bolesti. Ovo proizilazi iz činjenice da u vreme kada serumski kreatinin počinje da raste oko 50% bubrežne funkcije je već izgubljeno. Šta više, klirens kreatinina ima lošu reproducibilnost i nije primenljiv u naučnim istraživanjima i nekim kliničkim situacijama (9).

Srednja vrednost glomerularne filtracije GFR koja je registrovana kod ispitivanih bolesnika je 53,2391 mL/min/1.73m², tj. spada u treći stadijum bubrežne insuficijencije. Ovaj stadijum ukazuje na razvijenu nefropatiju dijabetesnog porekla i zahteva lečenje i kontinuirano praćenje bolesnika. Ono što je nepovoljno kod ispitivanih bolesnika je da preko 70% njih ima bubrežnu bolest, a da je manje od 30% u početnim fazama dijabetesne nefropatije.

Bubrežna insuficijencija je hronična komplikacija dijabetesa koja je u pozitivnoj korelaciji sa dužinom trajanja DM i prisutnim komorbiditetima: hipertenzijom, gojaznošću i hiperlipoproteinemijom. U ovom ispitivanju je potvrđeno da bubrežna insuficijencija pozitivno korelira sa starošću bolesnika i da vrednosti GFR značajno opadaju sa starošću bolesnika (Grafikon 2). Ujedno, slična relacija jačeg intenziteta postoji između dužine trajanja dijabetes melitusa i GFR. Treba napomenuti da uloga pola nije značajan faktor koji deluje na vrednosti GFR, što je po-

kazano sličnim vrednostima GFR u oba pola bolesnika (Tabela 2).

Sprečavanje razvoja bubrežne insuficijencije kao krajnjeg stadijuma dijabetesne nefropatije potrebno je pre svega vršiti uz pomoć edukacije. Bolesnike sa dijabetes melitusom treba upoznati sa značajem dobre metaboličke kontrole i korekcije svih promenljivih faktora rizika. Najnovija saznanja ukazuju da regulacija pratećih poremećaja koji se sreću udruženi u metaboličkom sindromu X i dijabetes melitusu (hipertenzija, gojaznost, hiperglikemija, hiperurikemija, hiperlipidemija i dr) može usporiti progresiju dijabetesne nefropatije (7,9). Velike epidemiološke studije sprovedene kod bolesnika sa dijabetes melitusom tip 2 DCCT (10) i bolesnika sa dijabetes melitusom tip 1 UKPDS (11) ukazuju na značaj intenzivne metaboličke kontrole u prevenciji dijabetesne nefropatije kod obe ove grupe bolesnika. Terapija ACE inhibitorima kod bolesnika sa dijabetes melitusom tip 2 i normoalbuminurijom može smanjiti rizik od nastanka mikroalbuminurije i razvoja dijabetesne nefropatije (12). Bitno je napomenuti da vrednosti glikoziliranog hemoglobina HbA_{1c} predstavljaju prosečne vrednosti glikemije unazad šest nedelja i da su zato najbolji marker dugoročne metaboličke kontrole, sa preporukom za njihovim određivanjem. Noviji rezultati ukazuju da svako sniženje HbA_{1c} ispod 7% umanjuje rizik za razvoj mikro i makrovaskularnih komplikacija (10,11).

Zaključak

Jačina glomerularne filtracije je bitan pokazatelj za dijagnostiku i praćenje progresije bubrežne bolesti kod bolesnika sa dijabetes melitusom. Zbog toga, sistematski pregled dijabetičara obavezno treba dopuniti određivanjem GFR radi rane identifikacije i određivanja stadijuma bubrežne insuficijencije. Ujedno, treba insistirati na određivanju profila glikemije prema preporukama Nacionalnog vodiča i određivanju lipidnog statusa dva puta godišnje, pri čemu uz primenu mera za postizanje adekvatne glikoregulacije treba primeniti medikamentoznu prevenciju statinima i korigovanje hipertenzije ACE inhibitorima.

Literatura

1. Szybinski Z. Polish Multicenter Study on Diabetes Epidemiology (PMSDE)-1998-2000. *Pol Arch Med Wewn* 2001;106(3):751-8.
2. American Diabetes Association. Position statement on diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 1):S69-72.
3. Gitter J, Langefeld CD, Rich SS, Pedley CF, Bowden DW, Freedman BI: Prevalence of nephropathy in black patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Nephrol* 2002; 22(1):35-41.
4. Wittmann I, Molnar G, Degrell P, Wagner Z, Tamaso M, Laczky B, et al. Prevention and treatment of diabetic nephropathy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2005; 68S1: S36-S42.
5. Go AS, Chertow G.M, Fan D, McCulloch C.E, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization, *N Engl J Med* 2004;351:1296-1305.
6. Anavekar N.S, McMurray J.J, Velazquez E.J, Solomon S.D, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:1285-95.
7. Hostetter T.H, Chronic kidney disease predicts cardiovascular disease. *N Engl J M* 2004;351:1344-6.
8. National Kidney Foundation (NKF). *Am J Kidney Dis* 2002;39(Suppl1):S1-S266
9. Chowdhury TA, Dyer PH, Bartlett WA, Legge ES, Durbin SM, Barnett AH, Bain SC. Glomerular filtration rate determination in diabetic patients using iothexol clearance - comparison of single and

- multiple plasma sampling methods. *Clinica Chimica Acta* 1998;277:153–8.
10. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, The effect of intensive therapy of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–86.
 11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–53.
 12. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Preventing microalbuminuria in Type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351:1941–51.

GLOMERULAR FILTRATION RATE AS INDICATOR OF RENAL FAILURE IN DIABETICS

Saša Đurišić

Diabetic nephropathy is a progredient disease which leads to the end stage renal disease and stands for a leading cause of its development in western countries. About one third of patients included in the dialysis program or transplanation program in the USA are diabetics. The aim of the paper was to analyze the degree of renal failure in diabetics by measuring the glomerular filtration rate (GFR) and to show the advantages of this method comparing with serum creatinine levels. Total numbers of 23 patients with diabetes mellitus type 1 or type 2 were analyzed and controlled monthly during 6 months. Average GFR in the examined patients was $53,23 \pm 15,48$ mL/min/1.73m². Obtained values for GFR according to CKD Care and ESRD recommendations showed that the great number of diabetics had stage 3 renal failure while stages 1 and 5 were not registred. GFR is an important marker for diagnostics and estimation of renal failure progression in diabetics. Bearing in mind this facts, periodical controls in diabetics must be supplemented by measuring GFR, so as to perform early indentification and determination of severity of renal failure. Measuring of lipoprotein levels and determination of glycemic profile must be done according to the National recommendations twice a year. Besides adequate glycoregulation, diabetics need statins therapy and antyhipertensive tratment with ACE inhibitors. *Acta Medica Medianae* 2007;46(3):31-34.

Key words: glomerular filtration rate, renal failure, diabetes mellitus