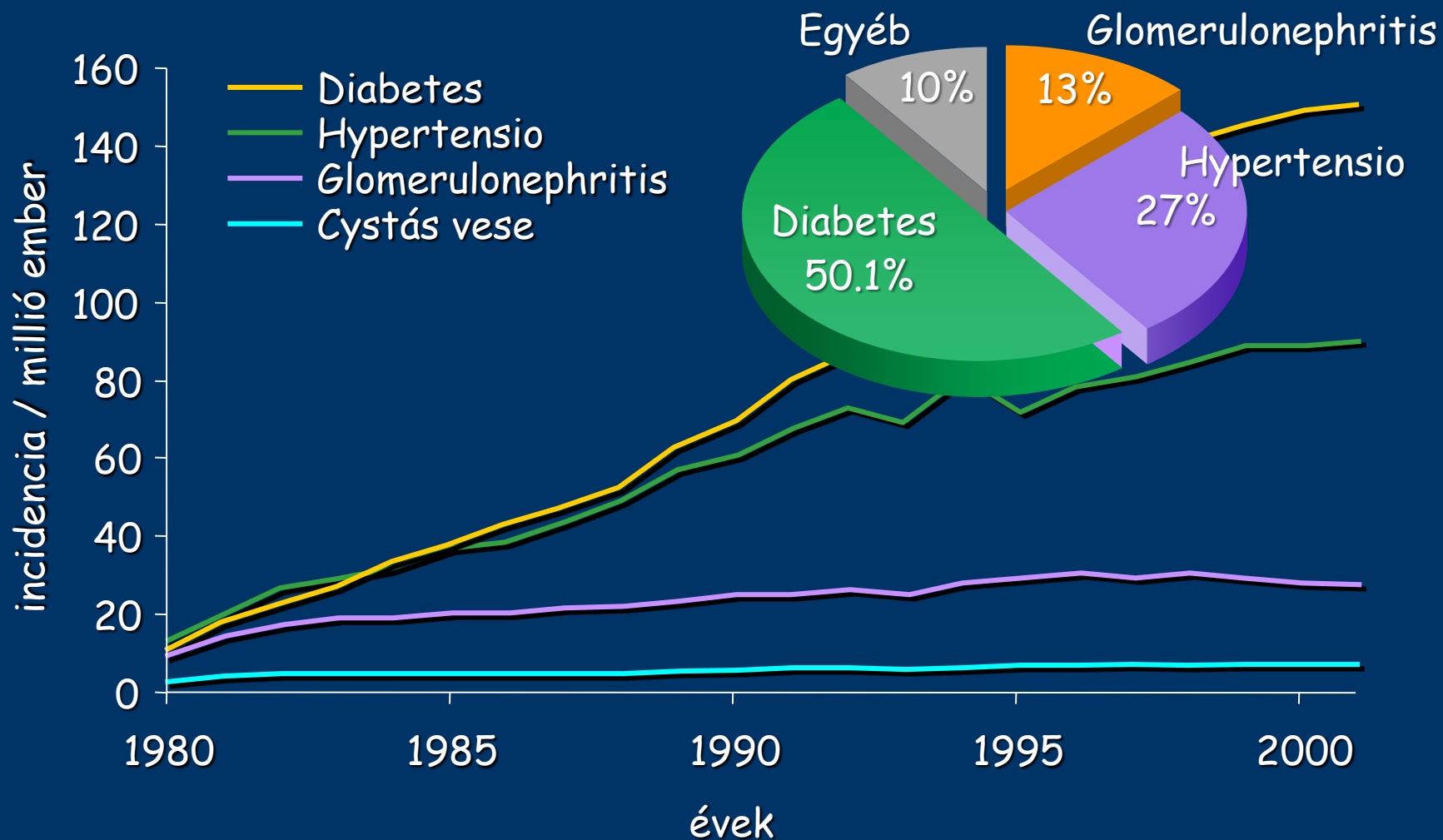


Dr. Légrády Péter Ph.D.
SZTE ÁOK I. sz. Belgyógyászati Klinika
Nephrologia-Hypertonia Centrum

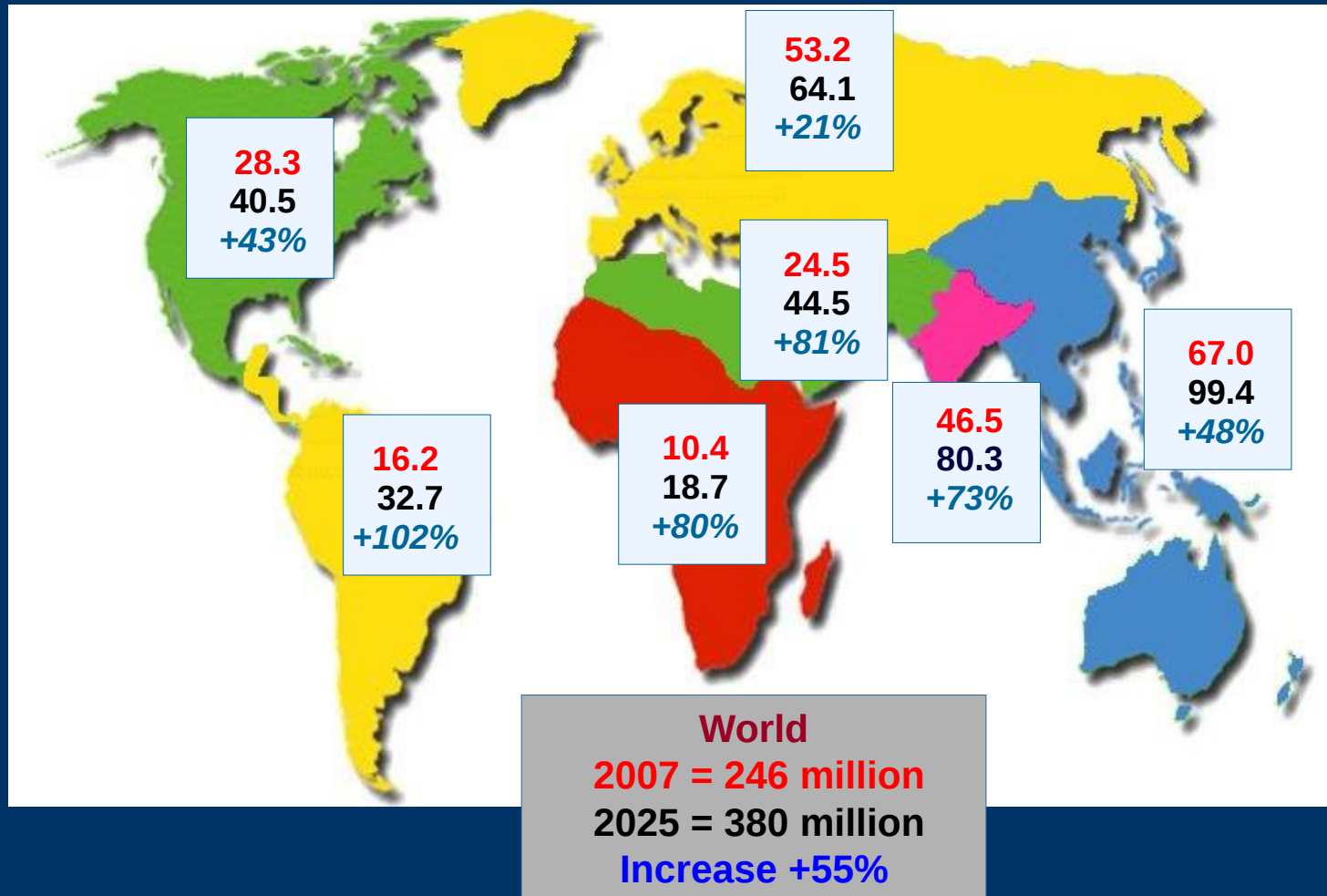
Diabéteszes nefropátia

Budapest
2015. április 16.

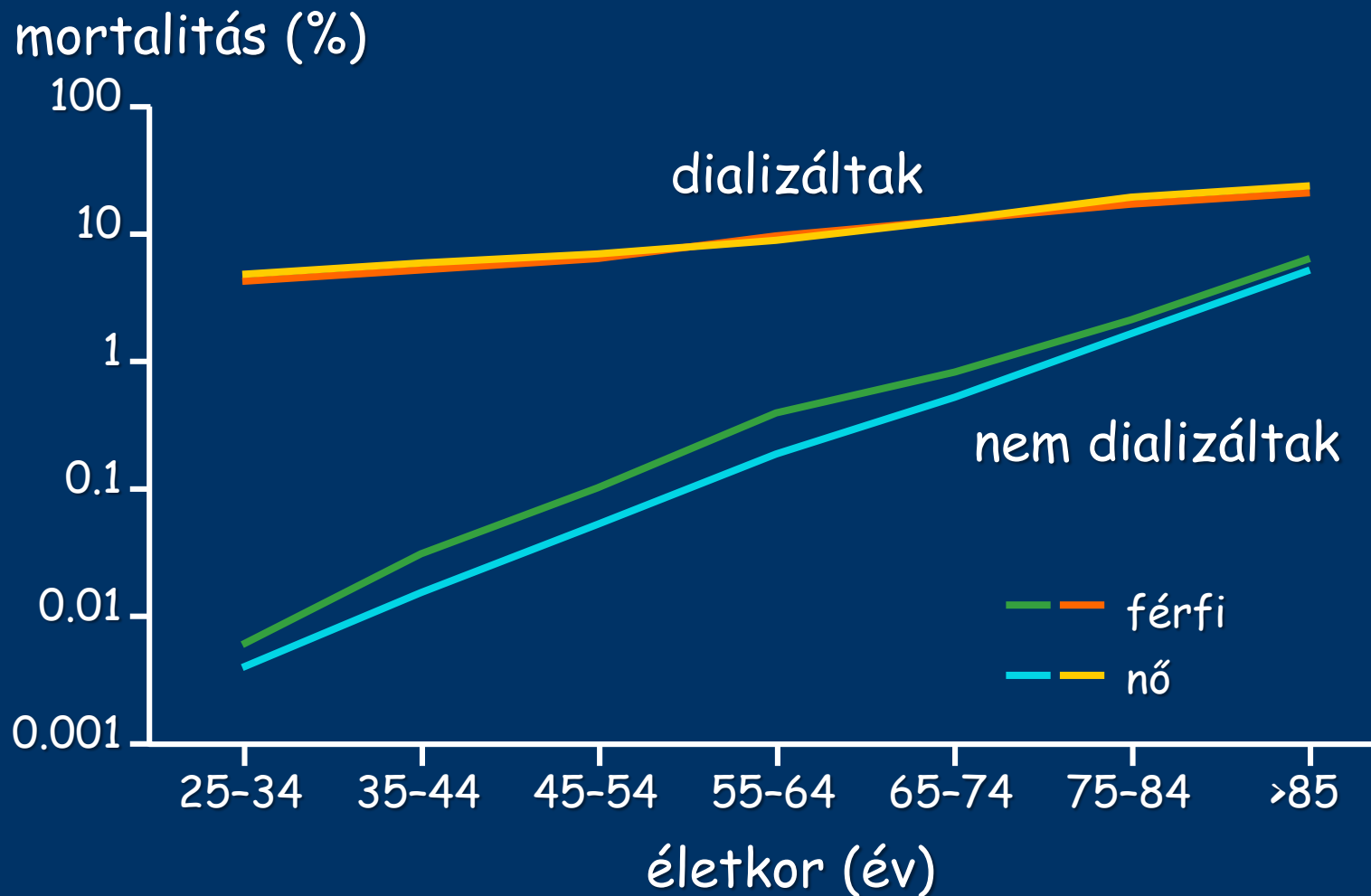
Az ESRD incidenciája növekszik



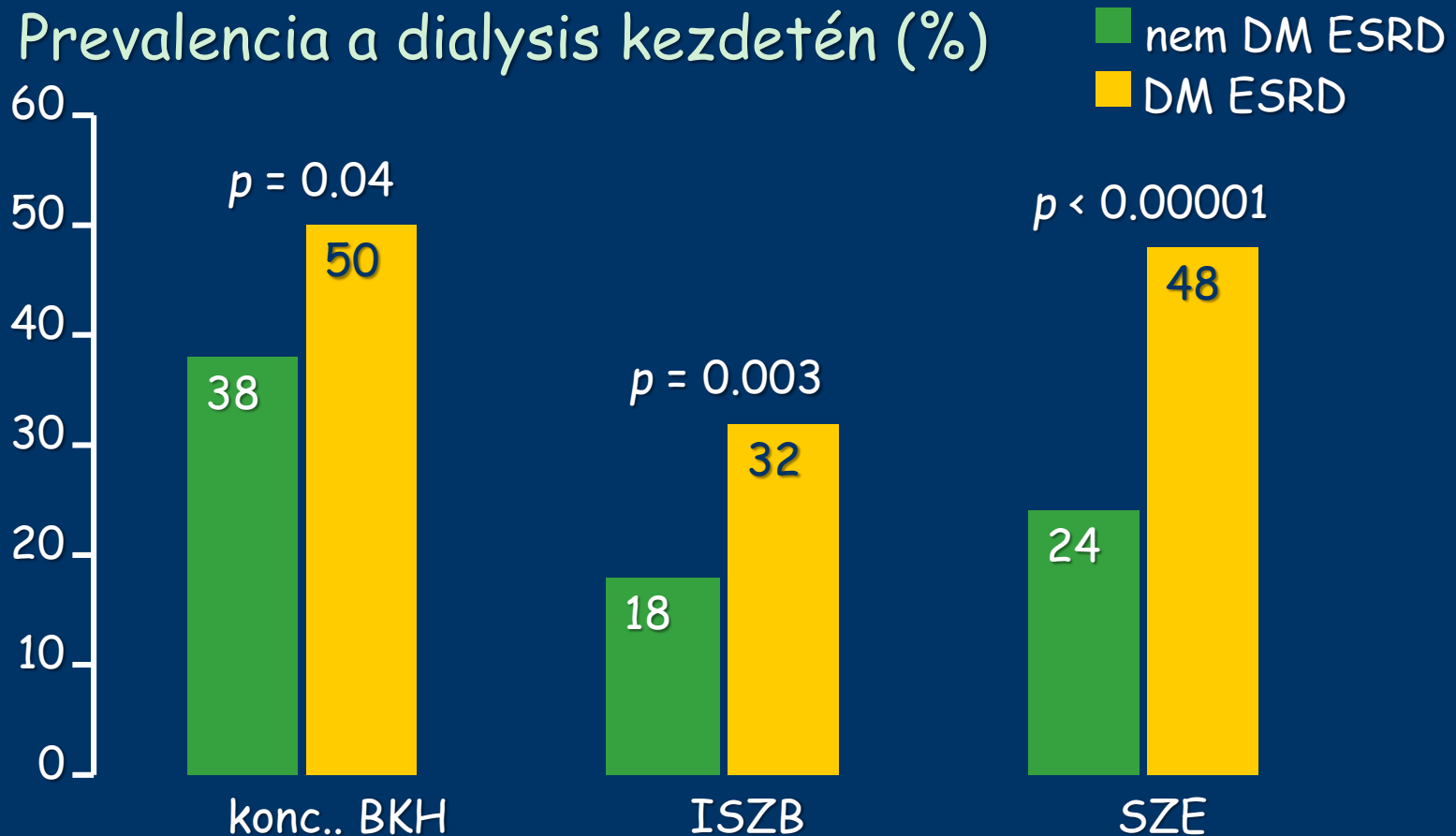
A cukorbetegség prognosztizált előfordulása



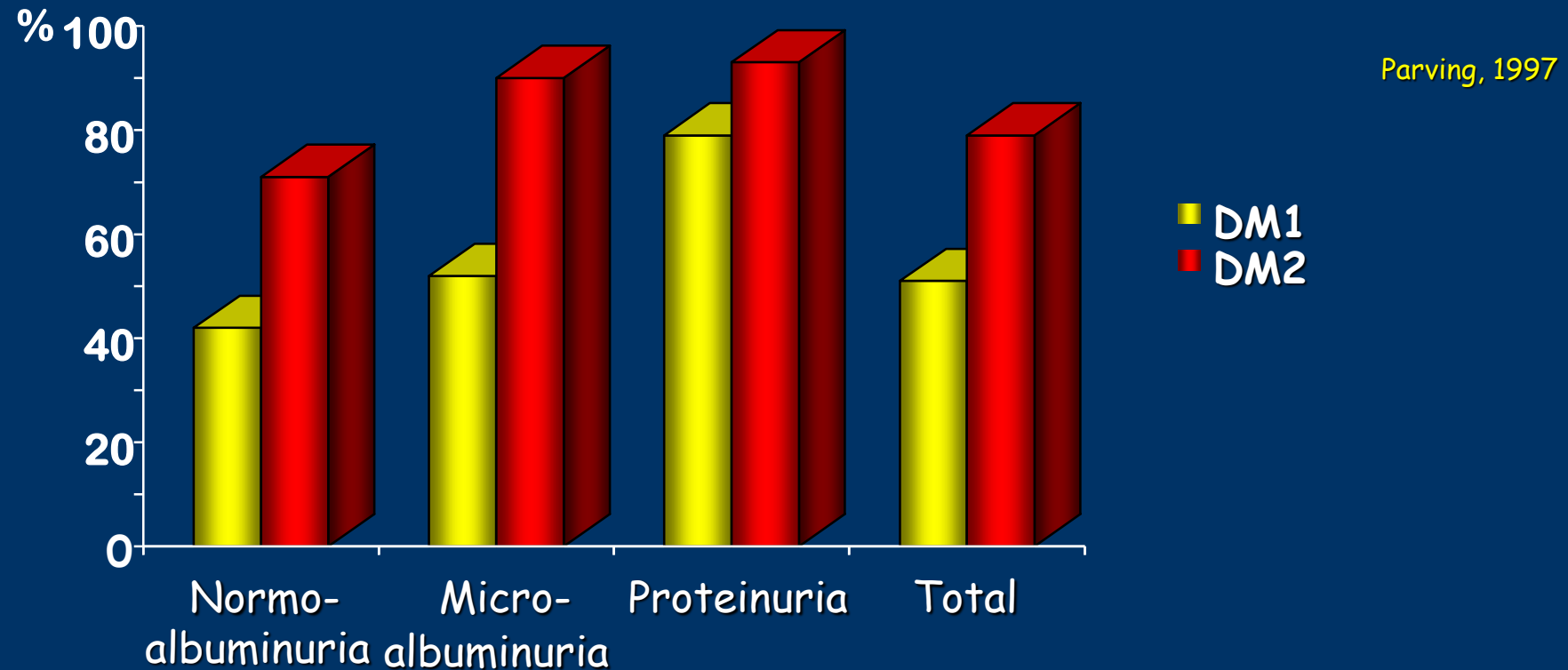
A kardiovaszkuláris mortalitás aránya nagyobb a dializált betegek között



A cukorbeteg ESRD betegek között nagyobb a cardiovascularis komplikációk előfordulása



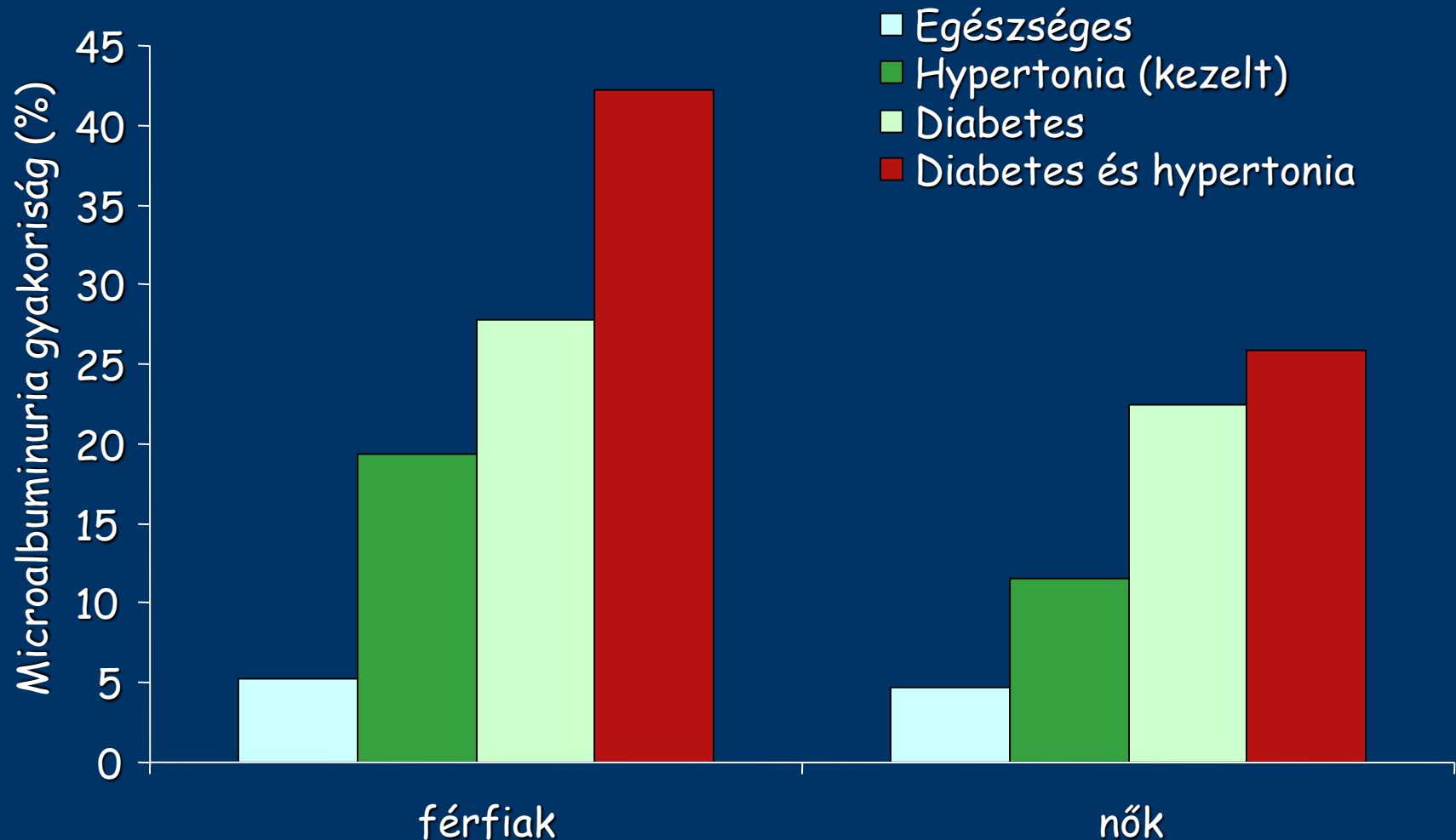
Hypertonia gyakorisága diabetesben



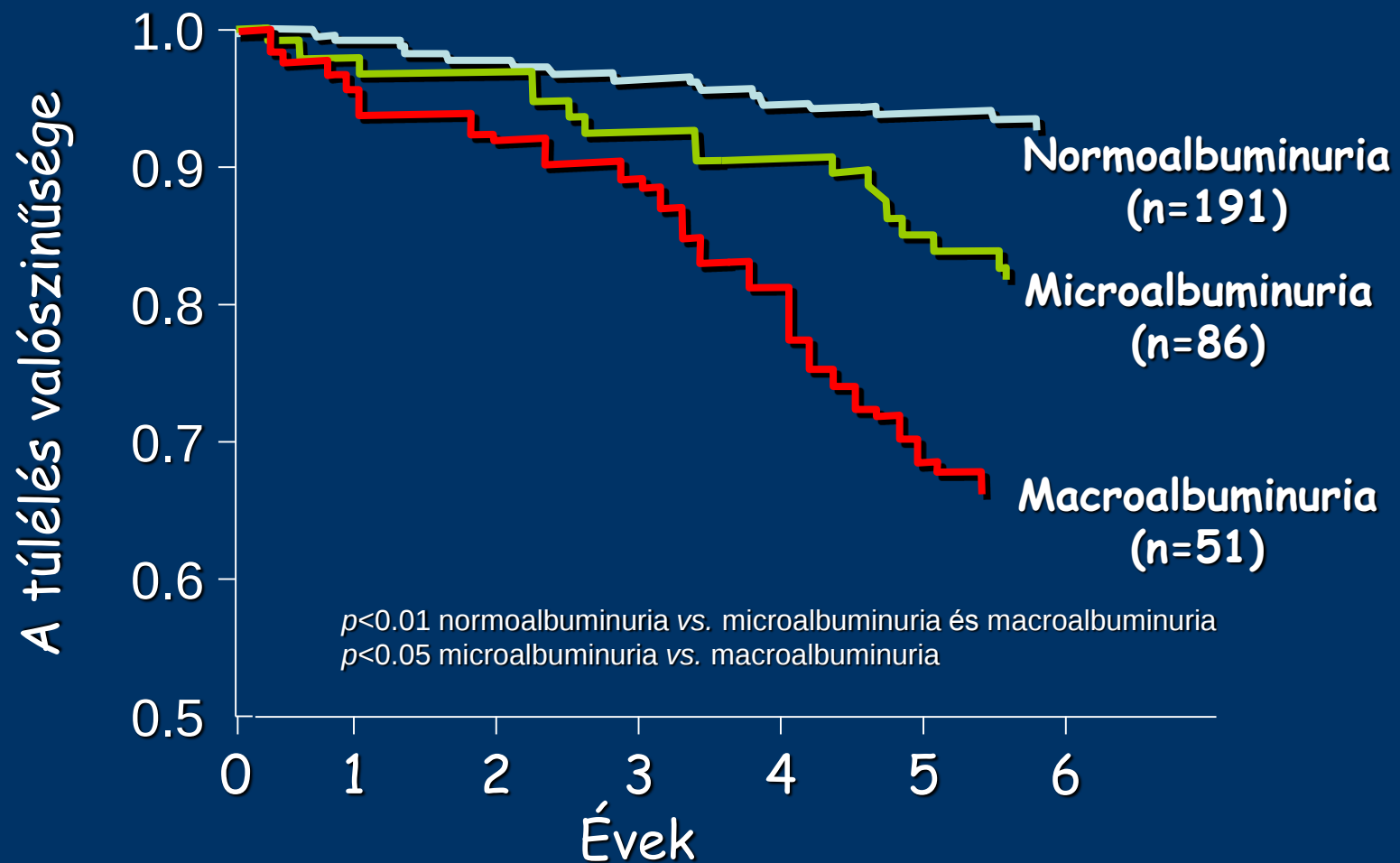
High BP is a common feature of both type 1 and type 2 diabetes and masked hypertension is not infrequent, so that monitoring 24-h ambulatory BP in apparently normotensive patients with diabetes may be a useful diagnostic procedure. (*ESH 2013 ajánlás, Journal of Hypertension 2013, 31:1281–1357.*)



A hypertonia és a cukorbetegség a microalbuminuria rizikótényezői



A proteinuria az ösztmortalitás független kockázati tényezője DM2-ben



A diabeteses nephropathia története

Contunnius (1794) és Rollo (1798):
egyes cukorbetegnek vizeletében fehérje

Richard Bright (1836)
albuminuria a vesebetegek egy csoportjának alapvető tünete,
köztük voltak cukorbeteg is

Rayer (1840)
cukorbetegség képes un. Bright-betegséget okozni

Kimmelstiel és Wilson (1936)
nodularis intercapillaris glomerulosclerosis + proteinuria,
veseelégtelenség és hypertonia



A diabeteses nephropathia definíciója

Diabeteses nephropathiások azok a cukorbeteg, akiknél a felgyorsult **vesefunkció-vesztés** mellett a **fehérjevizelés** valamelyik stádiuma (microalbuminuria, macroalbuminuria, proteinuria, nephrosis sy) áll fenn, vagy tartós és jelentős RAAS-gátlás mellett, **normoalbuminuria** jelenlétében következik be a **vesefunkció-vesztés** és más vesebetegség gyanúja nem merül fel, illetve a vese **hisztológiai** vizsgálata során diabeteses nephropathiára utaló eltéréseket találunk.



A diabeteses nephropathia néhány jellemzője

1-es típusú cukorbetegségben a proteinúria előre jelzi a mortalitás 20-50-szeres növekedését.

Dialysisre kerülő cukorbetegek mortalitása 50 %-kal meghaladja a dialysáltak átlagát.

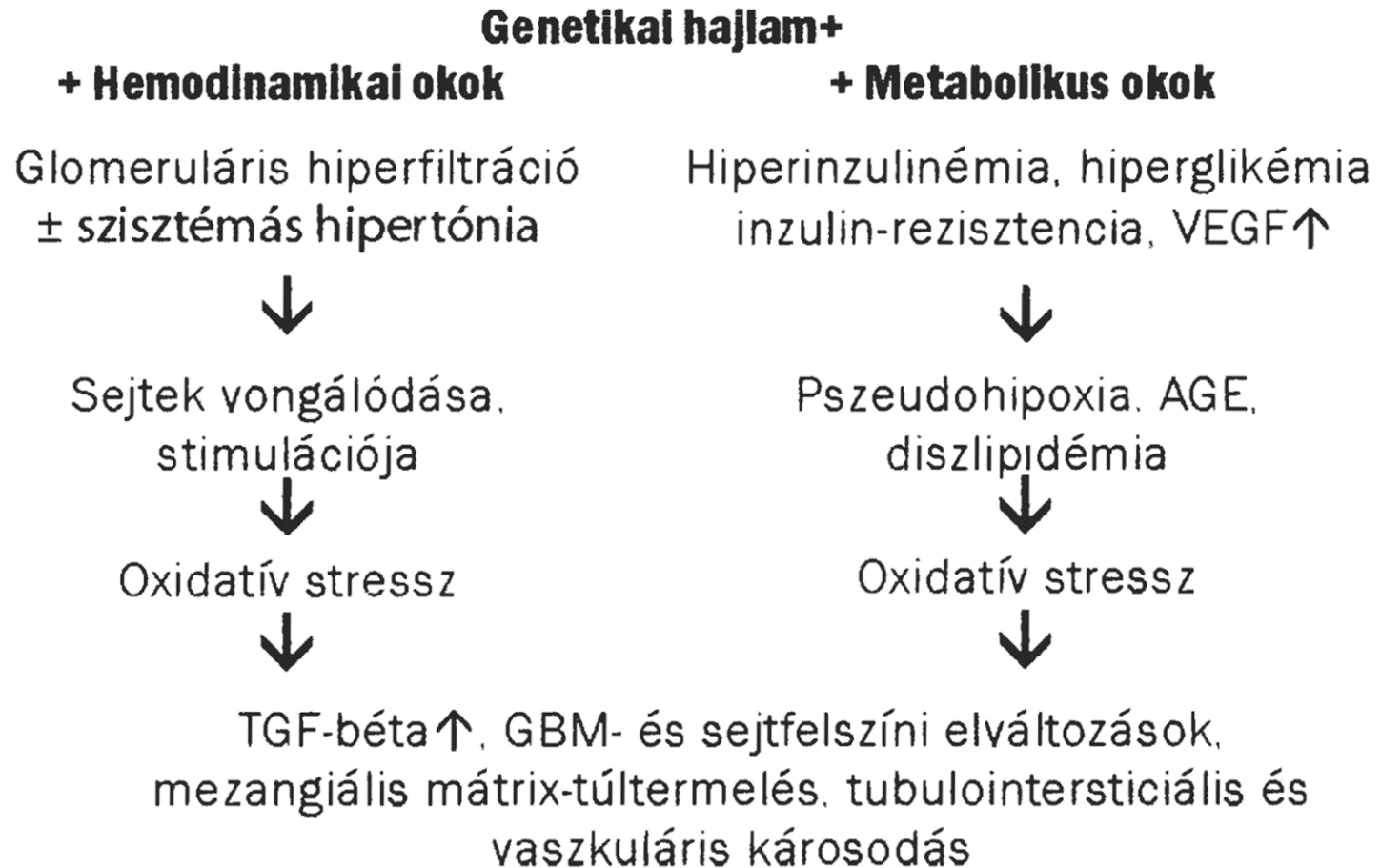
Kumulatív incidencia 20 - 40%

Cukorbetegség kezdete
-pubertás előtt → ND
 átlag 12 év múlva
-12-20. életév között →
 ND átlag 8 év múlva

1-es típusú diabetesben 40 éves fennállás után a nephropathia férfiakban 46, nőkben 32 %-ban alakul ki.



A diabeteses nephropathia pathogenesisének sémás összefoglalása

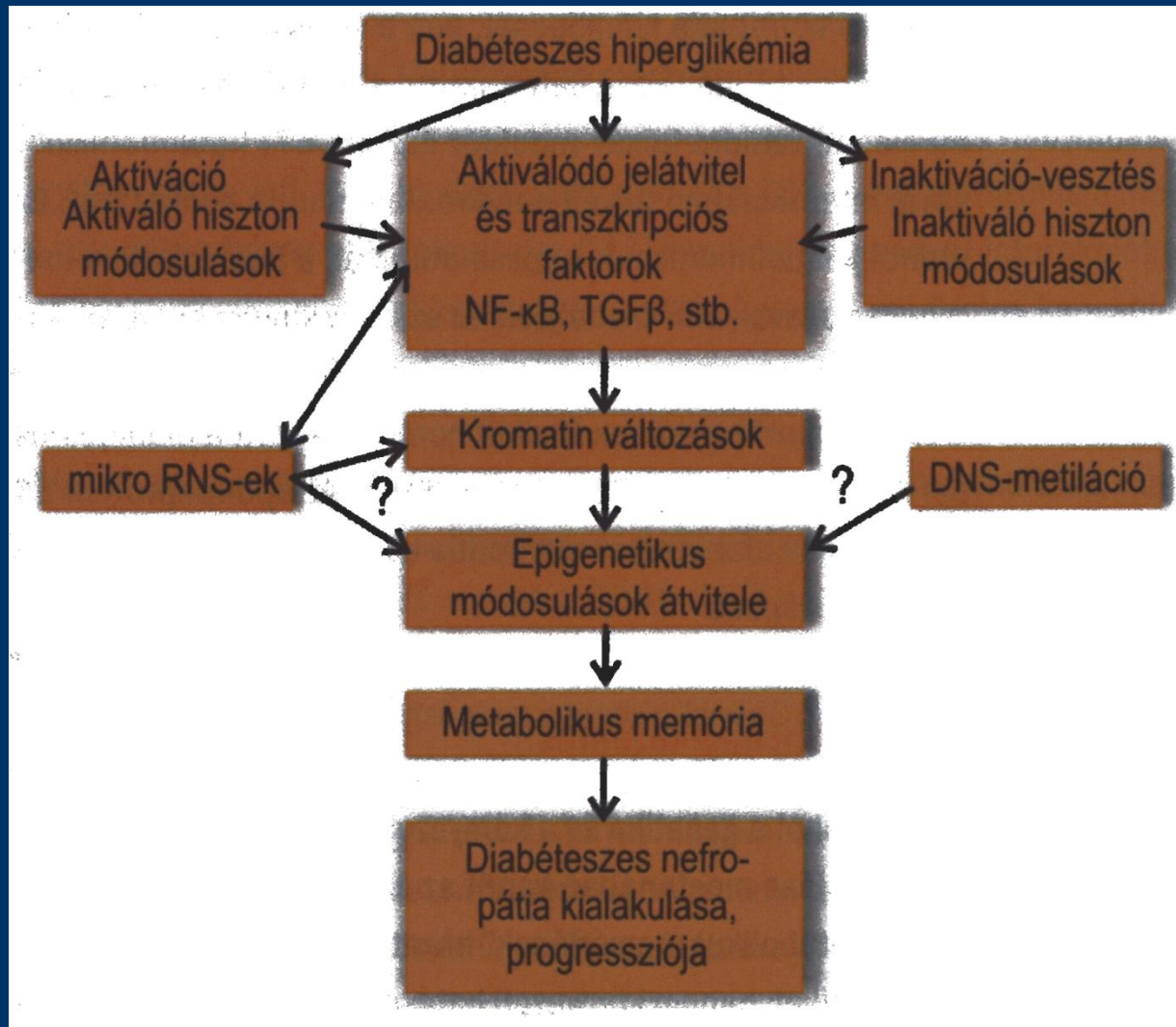


A diabeteses nephropathia szempontjából fontos génpolimorfizmusok

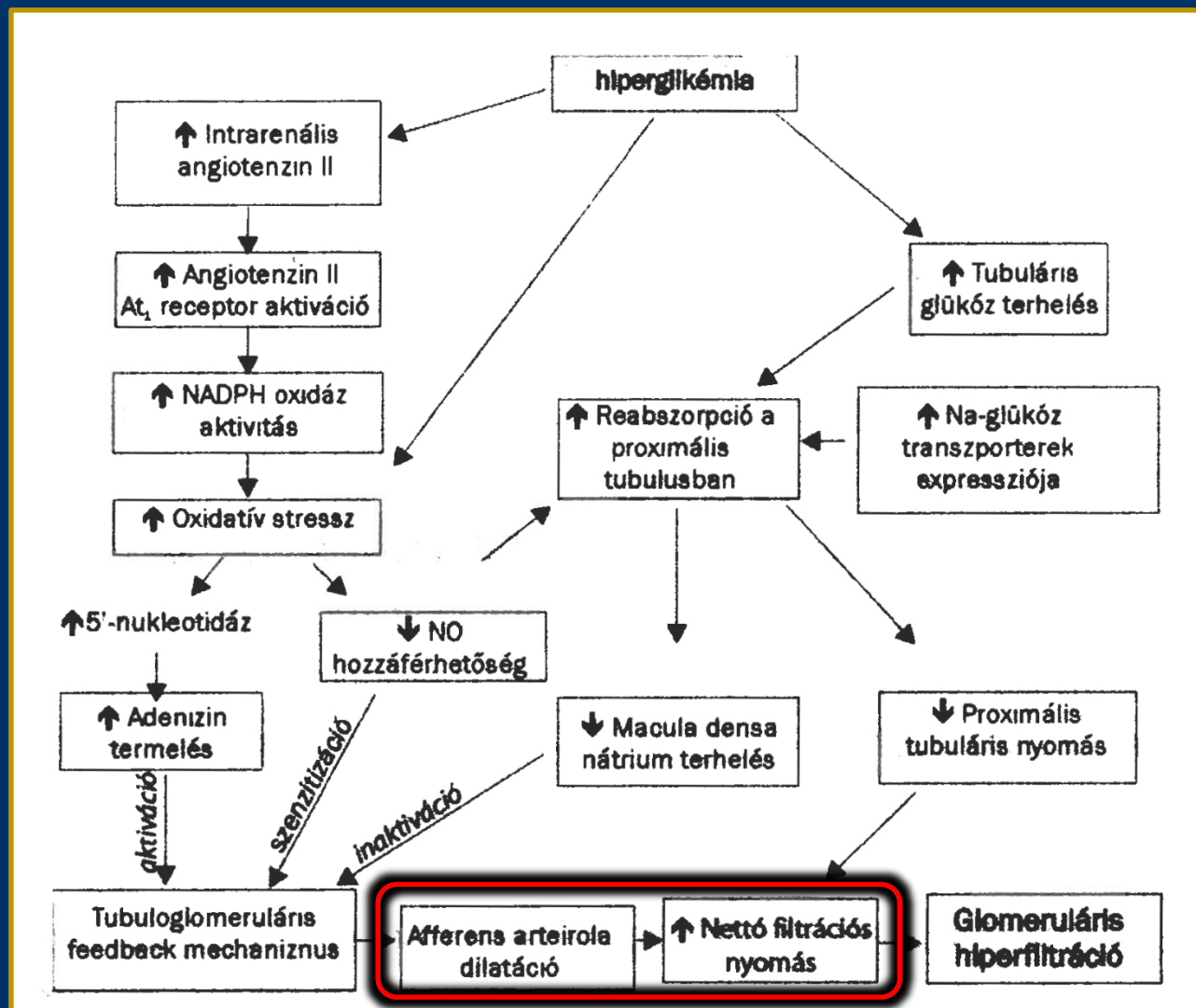
A GÉN NEVE	A GÉN JELE	A VARIÁNS	KROMO-SZÓMA
Angiotenzinkonvertáló enzim	ACE	I/D	17
Angiotenzinogén	AGT	M235T	1
Angiotenzin II 1-es receptor	AT1R	A1166C	3
Hisztokompatibilitási antigén	HLA	DR3/4	6
Aldóz-reduktáz	ALR2 (AKR1B1)	Z+2 és C106T	7
Heparán-szulfát	HSPG2	BamHI	1
Apolipoprotein E	APOE	e2	19
Paraoxonáz 1	PON1	T107C	7
Endoteliális NOS	NOS3	G894T	7
Metilén-tetrahydro-fólsav-reduktáz	MTHFR	C677T	1
Interleukin 1 β	IL1B	T105C	2
Atriális natriuretikus peptid	NPPA	Hpall(C708T)	1
G-protein β 3	GPB3	C834T	12
Ekto-nukleotid-pirofosfatáz/ foszfodiészteráz	ENPP1	K121Q	6
Glukóztranszporter 1	GLUT1	XbaI/HaeIII	1
Transzformáló növekedési faktor β 1	TGF β 1	Leu10Pro, Arg25Pro, Thre263Ile	19
Kataláz	CAT	C262T	11
NADPH-oxidáz	CYBA	p22phox C242T	16
Előrehaladott glikációs végter- mék receptor	RAGE (AGER)	T374A	6
Zsírsavkötő fehérje-2	FABP-2	A54T	4
Peroxiszóma proliferátor akti- váta receptor γ 2	PPAR γ 2	Pro12Ala	22
Karnozináz	CNDP1	exon2	18
Protein kináz C β 1	PRKCB1	rs3760106 rs2575390	16
Mangán-szuperoxid-dizmutáz (2)	SOD2	C47T	6



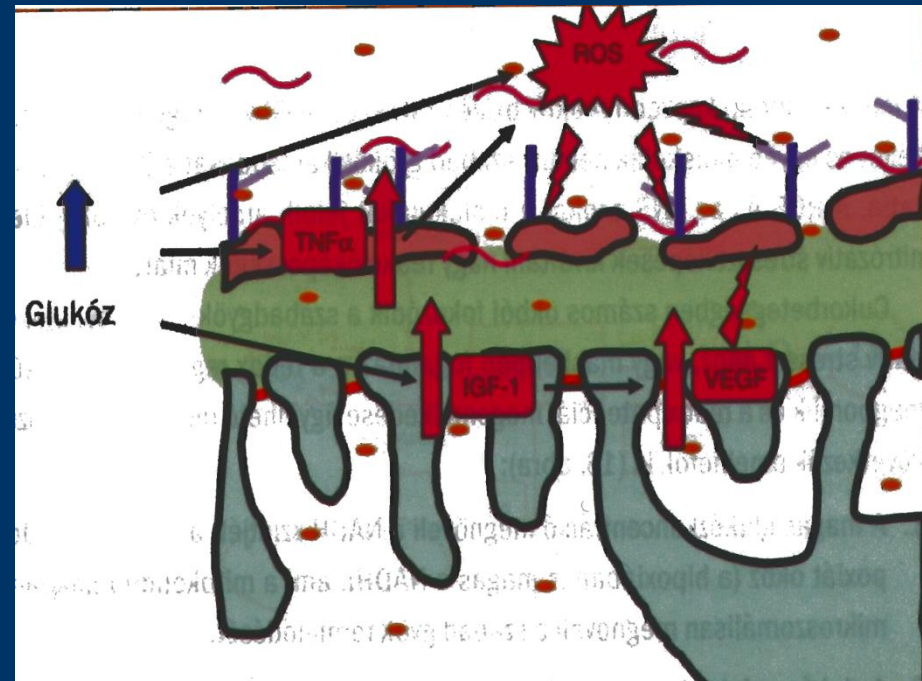
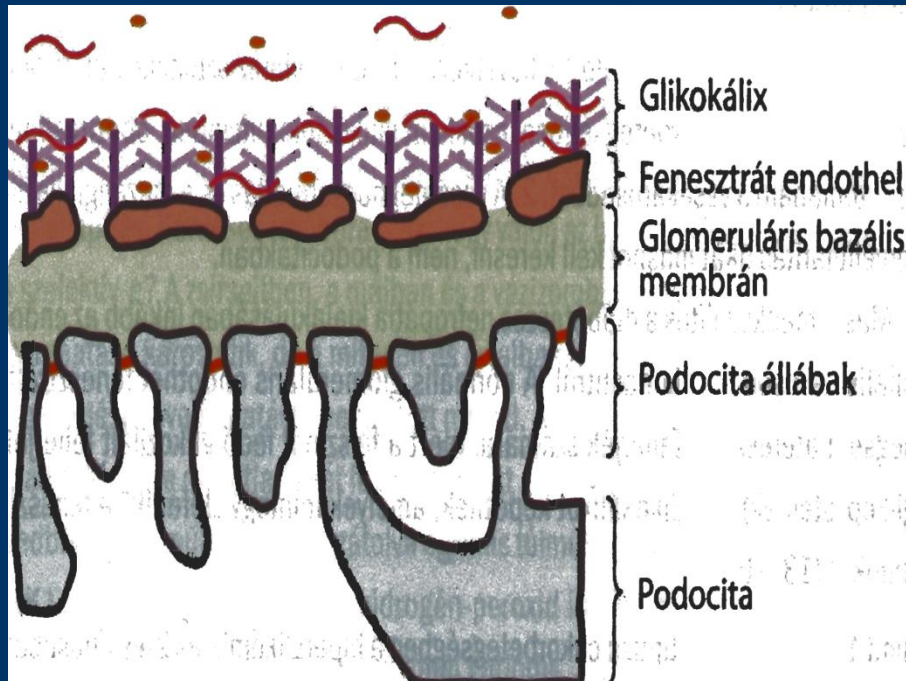
Az epigenetikai folyamatok szerepe a diabeteses nephropathia kialakulásában



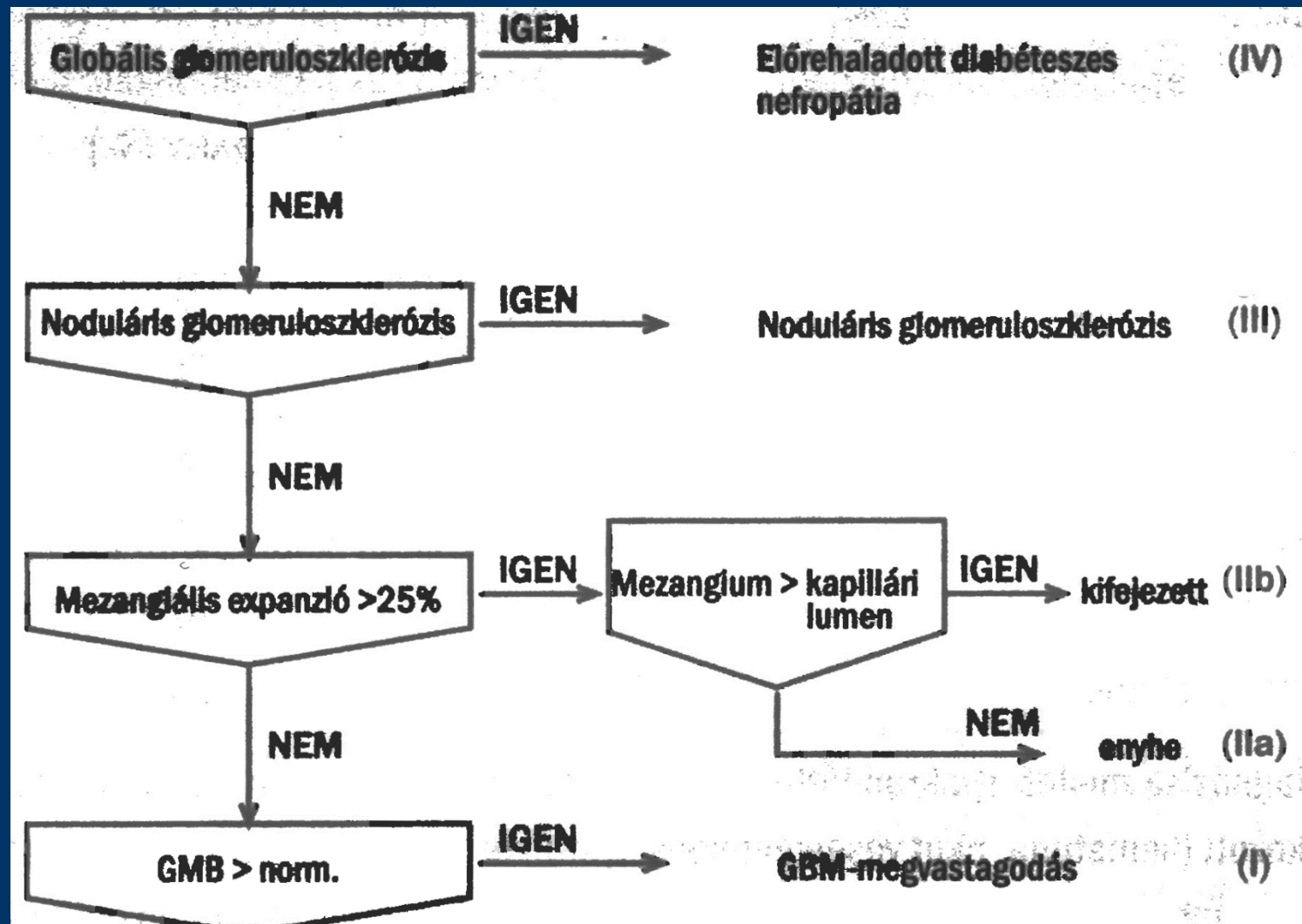
A glomeruláris hiperfiltráció kialakulásának lehetséges mechanizmusa



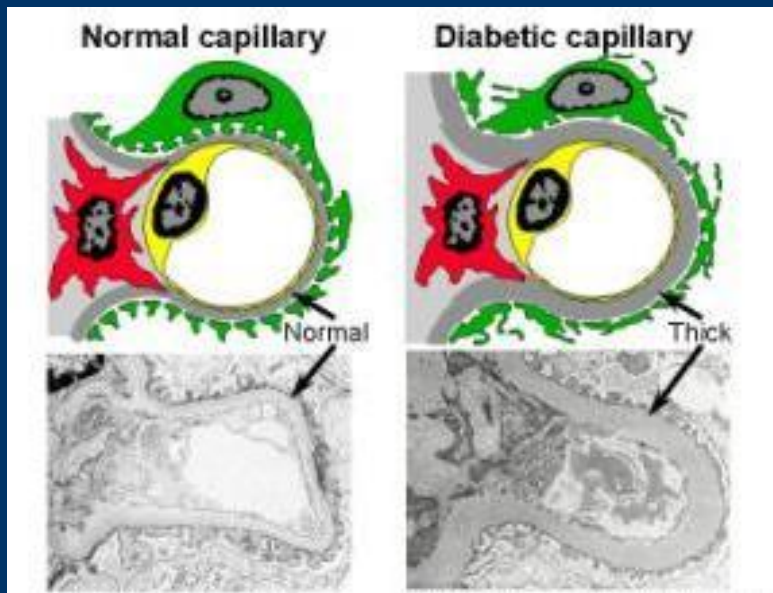
Az endothelialis glikokalix károsodása cukorbetegségben



Folyamatátbra a diabeteses nephropathia szövettani beosztásához



Típusos szövettani változások diabeteses nephropathiában



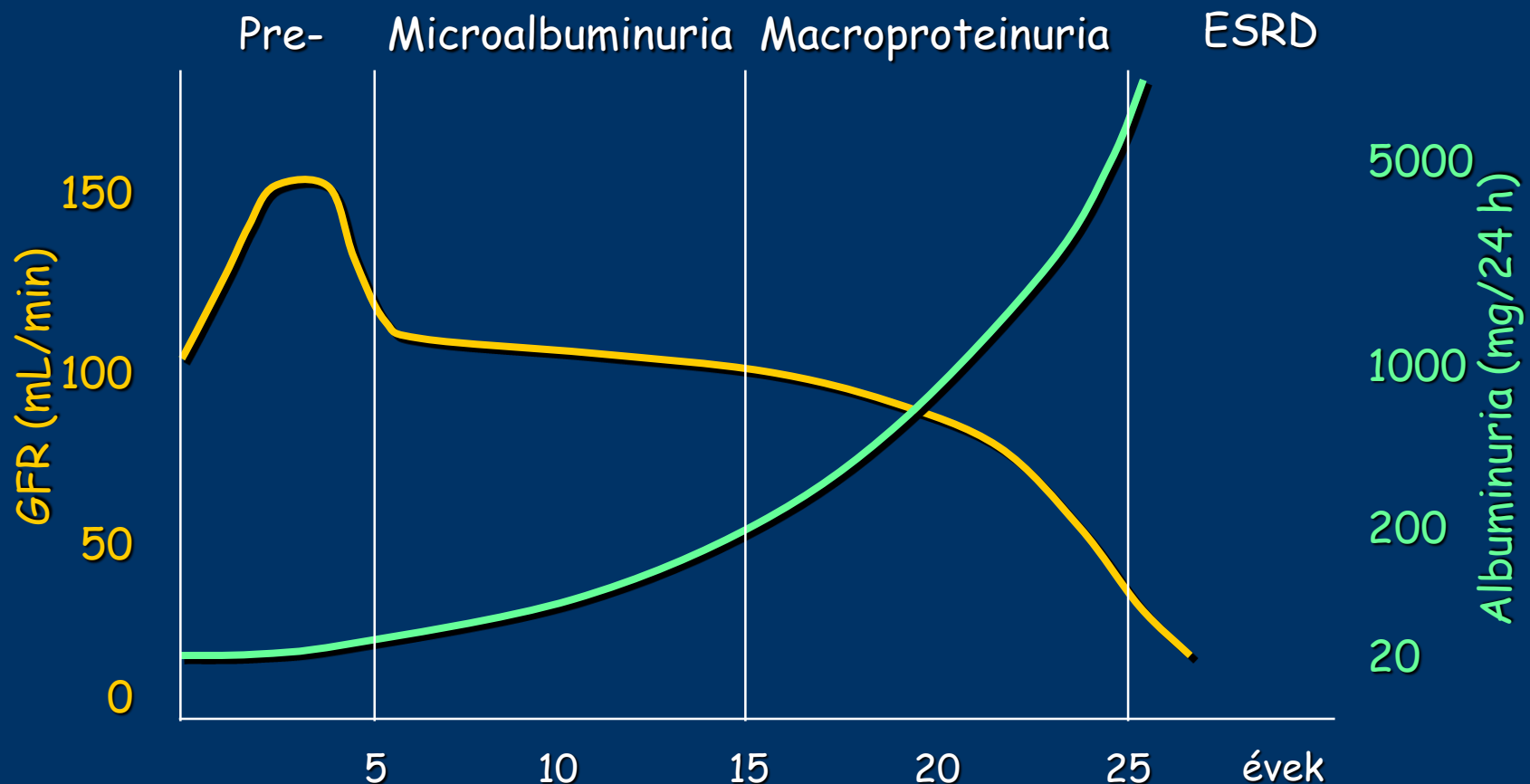
<http://www.unckidneycenter.org>



<http://www.kidney pathology.com>



A diabetes nephropathia progressziója



funkció	GFR↑ (25-50%)	MAU, hypertonia	proteinuria, nephrosis, GFR↓
szerkezet	renalis hypertrophia	mesangialis expansio, GBM vékonyodás, arteriola hyalinosis	mesangialis nodularis tubulointerstitialis fibrosis

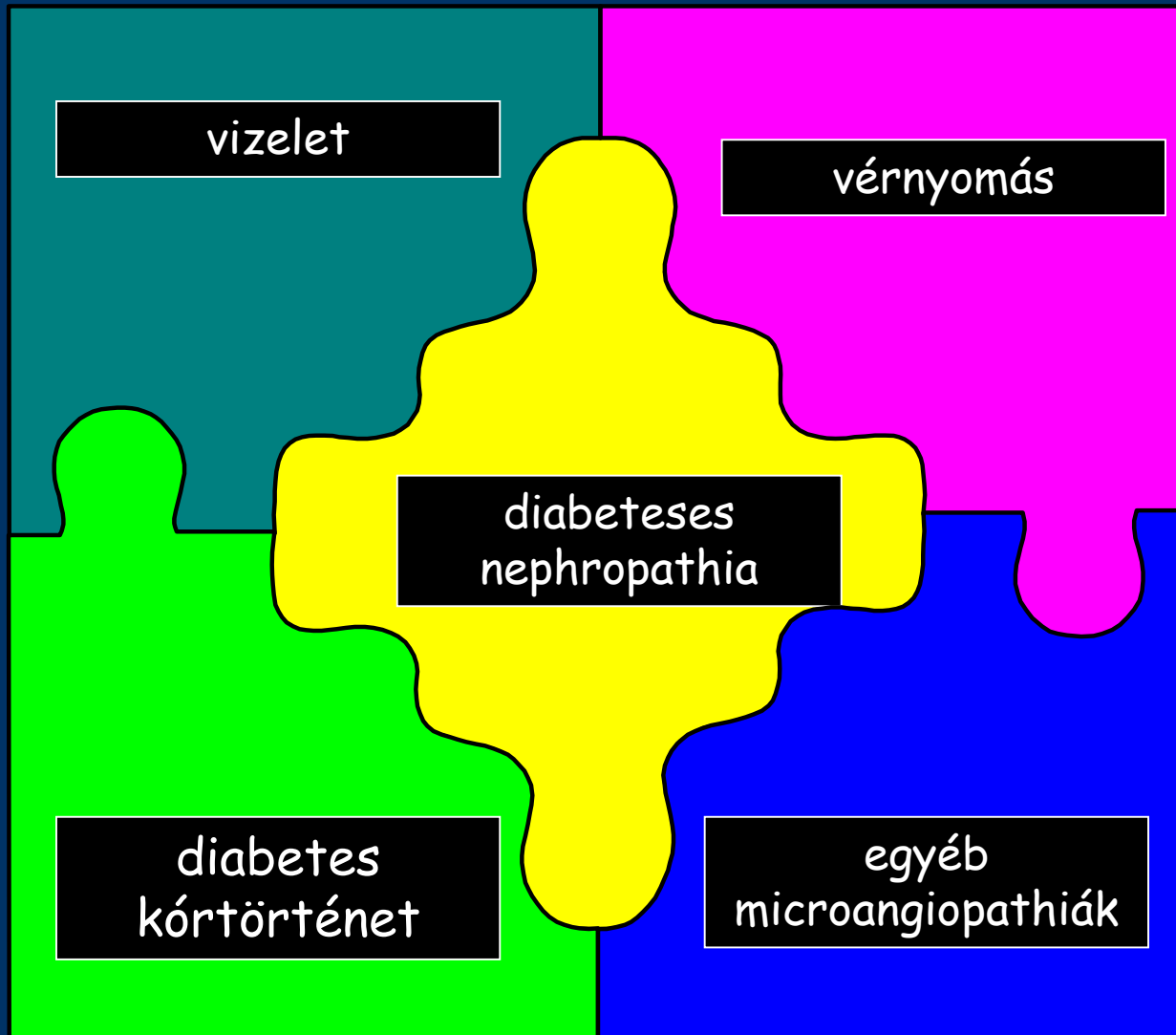


A nephropathia diabetica stádiumbeosztása

Stádium	Stádium tartam	Hisztológia		Funkció	Klinikum
I.	kezdeti 1-2 év	I.	GBM vastagodás	emelkedett GFR, 100-140%, arányosan nagy	nagyobb vese, emelkedett C_k , normoalbuminuria, normális RR
II.	korai hisztológiai elváltozások, 5-10 év	II. a	enyhe mesangialis expansió	emelkedett vagy norm. GFR,	nagyobb vese, emelkedett C_k , normoalbuminuria, normális RR
III.	microalbuminuria, 10-15 év	II. b	kifejezett mesangialis expansió	Norm. vagy csökkenő GFR,	emelkedett, majd csökkenő C_k , microalbuminuria, emelkedő RR, majd hypertonia
IV.	klinikai nephropathia, idült veseelégtelenség, 5-10 év	III.	nodularis glomerulosclerosis	beszűkülő GFR,	emelkedő se-kreatinin, nephroticus mértékig növekedő proteinuria, hypertonia
V.	ESRD	IV.	jelentős nephronpusztulás	GFR < 15 ml/min	uraemia tünetei, hypertonia, vérszegénység



Diagnosztika



A mikroalbuminuria, mint betegségek nem specifikus markere

- Vesebetegségek - glomerularis/tubuláris
 - Sebészeti beavatkozás, trauma
 - Akut szisztémás betegségek -láz
 - Daganatos betegségek
 - AIDS
 - Gyógyszer és toxin
 - Endokrin betegségek (akromegália)
 - Kötőszöveti és bőr betegségek (sclerosis, psoriasis)
 - Krónikus obstruktív légúti betegségek
 - Fizikai terhelés
 - Fehérjefogyasztás
 - Nagyobb folyadékbevitel
 - Terhesség
 - Húgyúti infectio
 - Tartós hyperglykaemia
 - Ketoacidózis
 - Szívelégtelenség
- egészséges vizelet-albuminürítés 1,2-20 ug/min
- nappali proteinuria 25 %-kal több, mint éjjel



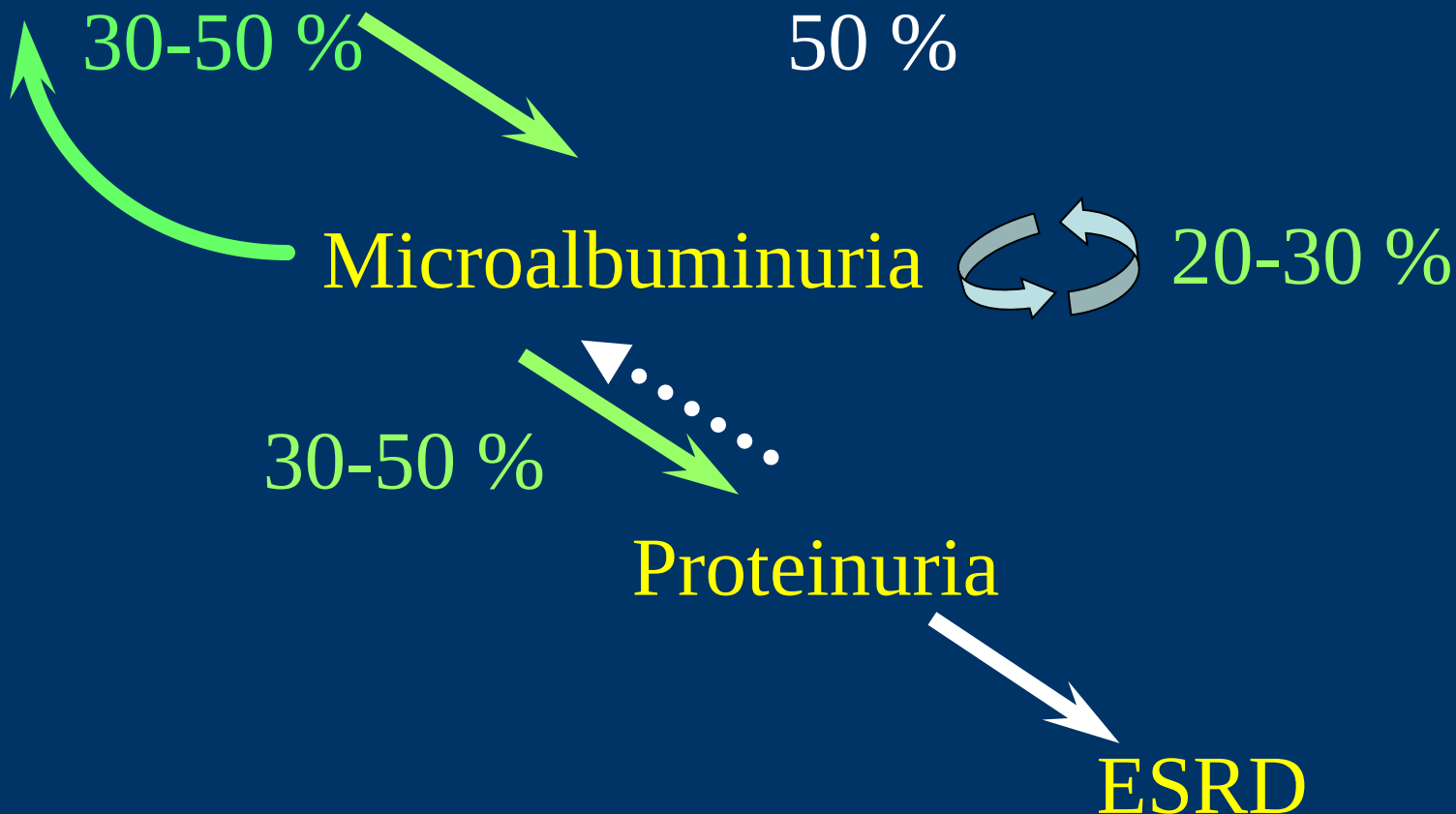
Az albuminuria fiziológiás és kóros tartománya

Albuminuria	Napi ürítés	Exkréciós ráta	Albumin/kreatinin hányados
Normoalbuminuria			
Nő	< 30 mg/nap	< 20 ug/perc	< 3,5 mg/mmol
Férfi	< 30 mg/nap	< 20 ug/min	< 2,5 mg/mmol
Microalbuminuria			
Nő	30-300 mg/nap	20-200 ug/perc	3,2-20 mg/mmol
Férfi	30-300 mg/nap	20-200 ug/perc	2,5-20 mg/mmol
Macroalbuminuria	> 300 mg/nap	> 200 ug/perc	> 20 mg/mmol

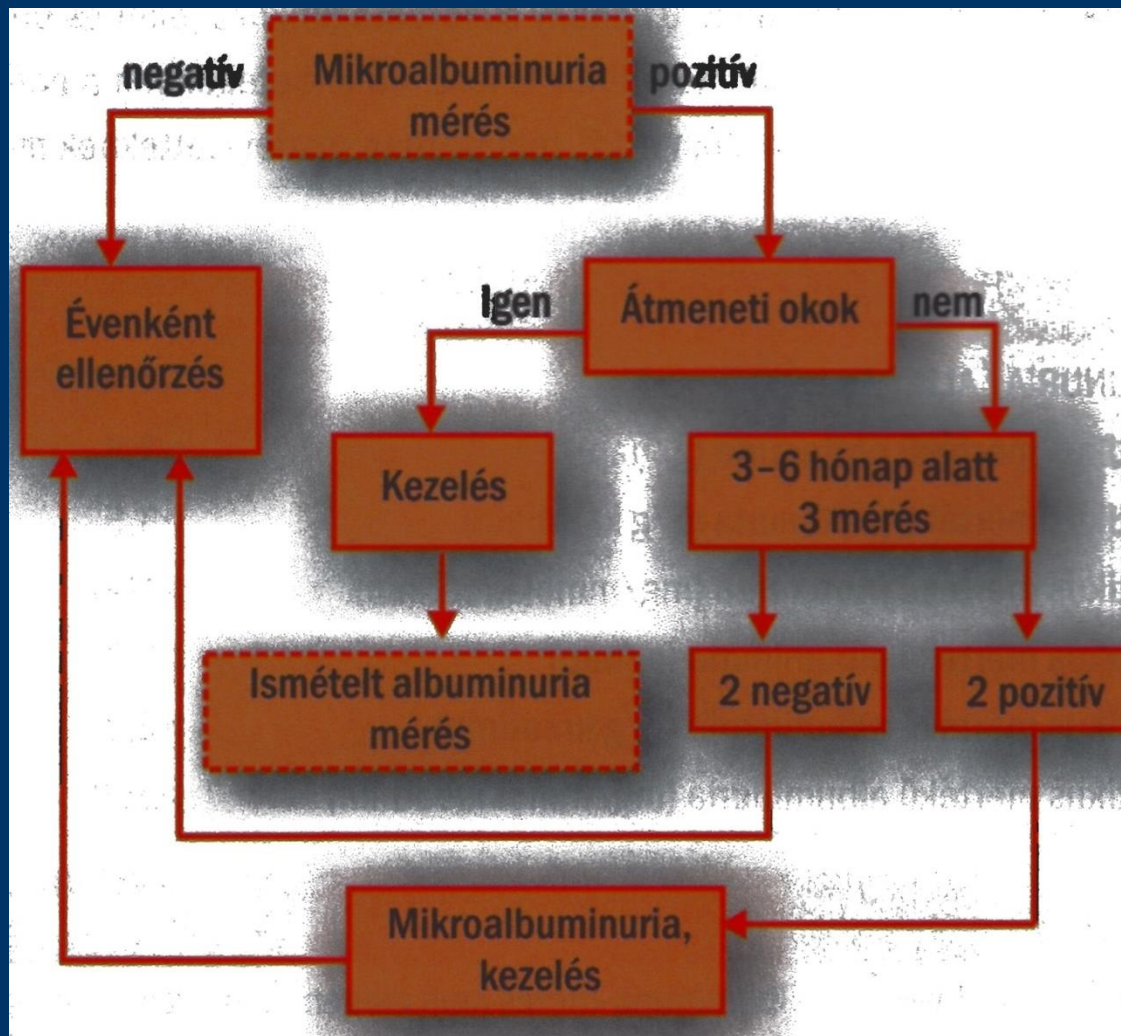


A diabeteses nephropathia progressziója

Normoalbuminuria



A mikroalbuminuria szűrésének folyamatábrája



Mikor:

1-es típus – a diagnózis után 5 évvel és utána évente

2-es típus – a diagnózis idején és utána évente

Microalbuminuria-tesztcsíkok pontossága a nephelometriás módszerhez 95 %.

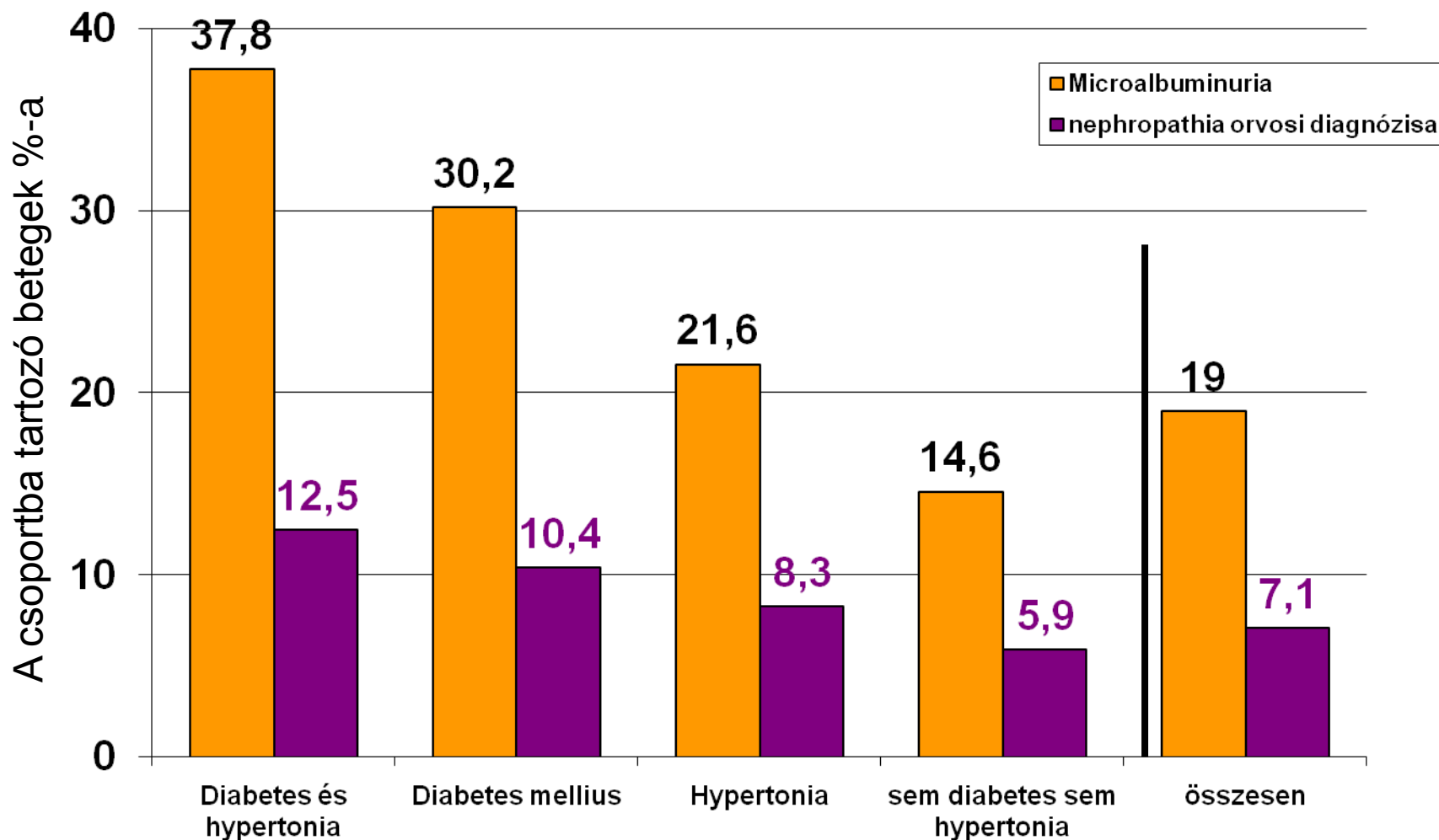


Adalékok a microalbuminuriához

- Large day-to-day variation in urine albumin excretion – up to 40 %
- May regress to normal albumin excretion
- What is “normal”?



A microalbuminuria előfordulási gyakorisága és a nephropathia diagnózisa különböző csoportba tartozó betegekben



A GFR és az albuminuria együttes értékelése

Kardiovaszkuláris mortalitás-kockázat az albumin-kreatinin hányados és a glomerularis filtrációs ráta alapján.

	ACR ≤10	ACR 10–29	ACR 30–299	ACR ≥300
eGFR ≥ 105	0.9	1.3	2.3	2.1
eGFR 90–105	Ref	1.5	1.7	3.7
eGFR 75–90	1.0	1.3	1.6	3.7
eGFR 60–75	1.1	1.4	2.0	4.1
eGFR 45–60	1.5	2.2	2.8	4.3
eGFR 30–45	2.2	2.7	3.4	5.2
eGFR 15–30	14	7.9	4.8	8.1

Veseelégtelenségi kockázat az albumin-kreatinin hányados és a glomerularis filtrációs ráta alapján.

	ACR ≤10	ACR 10–29	ACR 30–299	ACR ≥300
eGFR ≥ 105	Ref	Ref	7.8	18
eGFR 90–105	Ref	Ref	11	20
eGFR 75–90	Ref	Ref	3.8	48
eGFR 60–75	Ref	Ref	7.4	67
eGFR 45–60	5.2	22	40	147
eGFR 30–45	56	74	294	763
eGFR 15–30	433	1044	1056	2286



Diagnosztika

Nem DN:

- DM1-ben 5 éves betegségtartam előtt
- DM1-ben 20 éves betegségtartam után
- FLAG-vizsgálattal nem mutatható ki szemfenéki microaneurysma
- nem észlelhetők más microangiopathiás szövődmények
- aktív vizeletüledék
 - glomerularis haematuria
 - üledékben sejtes cylinderek
- heveny kezdet
- súlyos nephrosis syndrome

ilyenkor vesebiopsia mérlegelendő



Differenciáldiagnosztika

Cukorbetegséggel összefüggő, nem DN és annak következményei

- glucosuriás polyuria
- hyporeninaemiás hypoaldosteronismus (K^+ , metabolikus alkalosis, enyhe renalis insuff.)
- **nephrosclerosis** (DM2-ben)
- 10-40 %-ban interstitialis gyulladás (ischaemia, reflux-nephropathia, bacterialis pyelonephritis)
- kétoldali vese körüli tályog
- **vesepapilla-necrosis** (CAVE NSAID)
- emphysemás pyelonephritis (90 %-ban DM-ben, nők, gázbuborékok vesepyramisoknak megfelelően → nephrectomia)
- emphysemás pyelitis (50 %-ban DM-ben, gázbuborék a vizeletelvezető rendszerben)
- húgyhólyag autonóm neuropathia
- radiographiás kontrasztanyag toxicitás (jó cukoranyagcsere, jól hidratált állapot fiziológiás sóinfúzióval, nem ionos kontrasztanyag, CCB)



A diabeteses nephropathia kezelése

TERÁPIÁS CÉLOK

Vércukor csökkentők

Vérnyomás csökkentők

RAAS gátlás

ACE-gátló vagy ARB

ACE-gátló dózisémelés

Aldosteron antagonistá adása

Direkt renin gátló adása

4-5 nap!!

Egyéb

AGE csökkentés

Proteinkináz C béta gátlás

Sulodexide nephroprotectio

Endothelin antagonistá

Thiazolidinedione

Rho kináz gátló

Histone deacetylase gátló

Dyslipidaemia kezelése

Húgysavszint ellenőrzése

Testsúly ellenőrzés

Sófogyasztás csökkentése <5 g/nap

Dohányzásról való leszoktatás

Aszpirin+BB kezelés (CV esemény)

ACE-gátló, ARB kezelés

Diétás kezelés (diabetes, fehérje, K)

Fizikai terhelés – kondicionálás

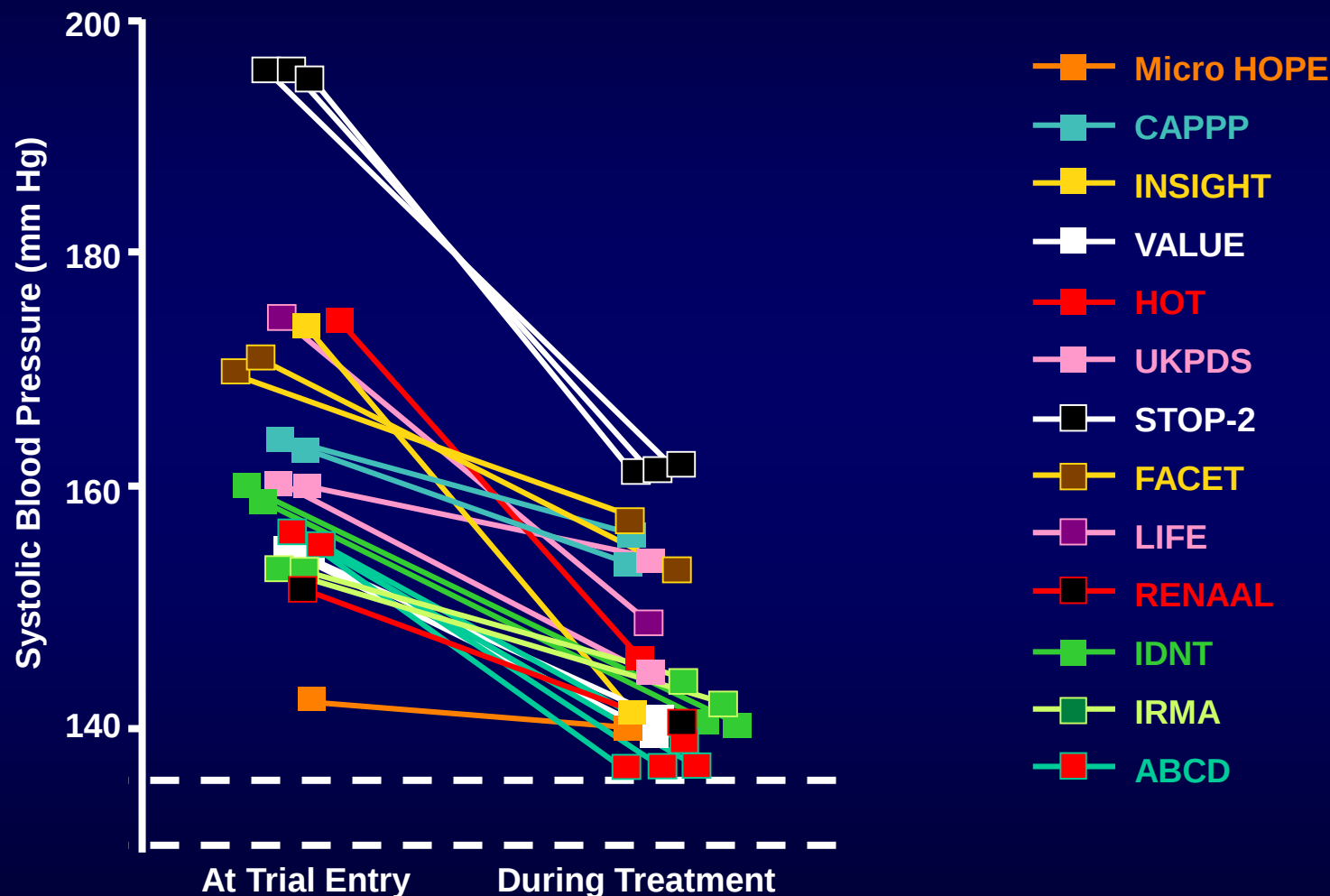
Hypertonia célérték: 130/80 Hgmm

Hemoglobin célérték: 11-12 g/dl

Vércukor célérték: HbA1c < 7mmol/l



Vérnyomáscsökkentők hatása a systolés vérnyomásra cukorbeteg hypertóniásokban



Dashed horizontal lines refer to goal blood pressure values indicated by International Guidelines to be achieved during treatment. Lines/symbols of the same color represent separate reporting of randomization groups for some studies.

Adapted with permission from Mancia G, Grassi G. *J Hypertens.* 2002;20:1461-1464.

For speaker use only; not for detailing.



Ajánlások a célvérnyomásra

A SBP goal <140 mmHg is recommended in patients with diabetes.

I

A

The DBP target in patients with diabetes is recommended to be <85 mmHg.

I

A

(ESH 2013 ajánlás, Journal of Hypertension 2013, 31:1281–1357.)

Recommendation 5

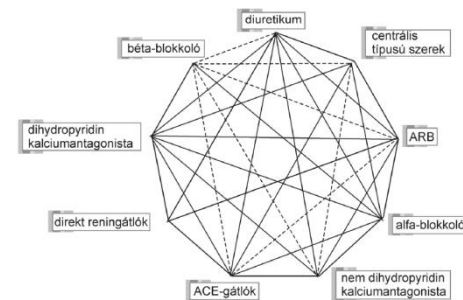
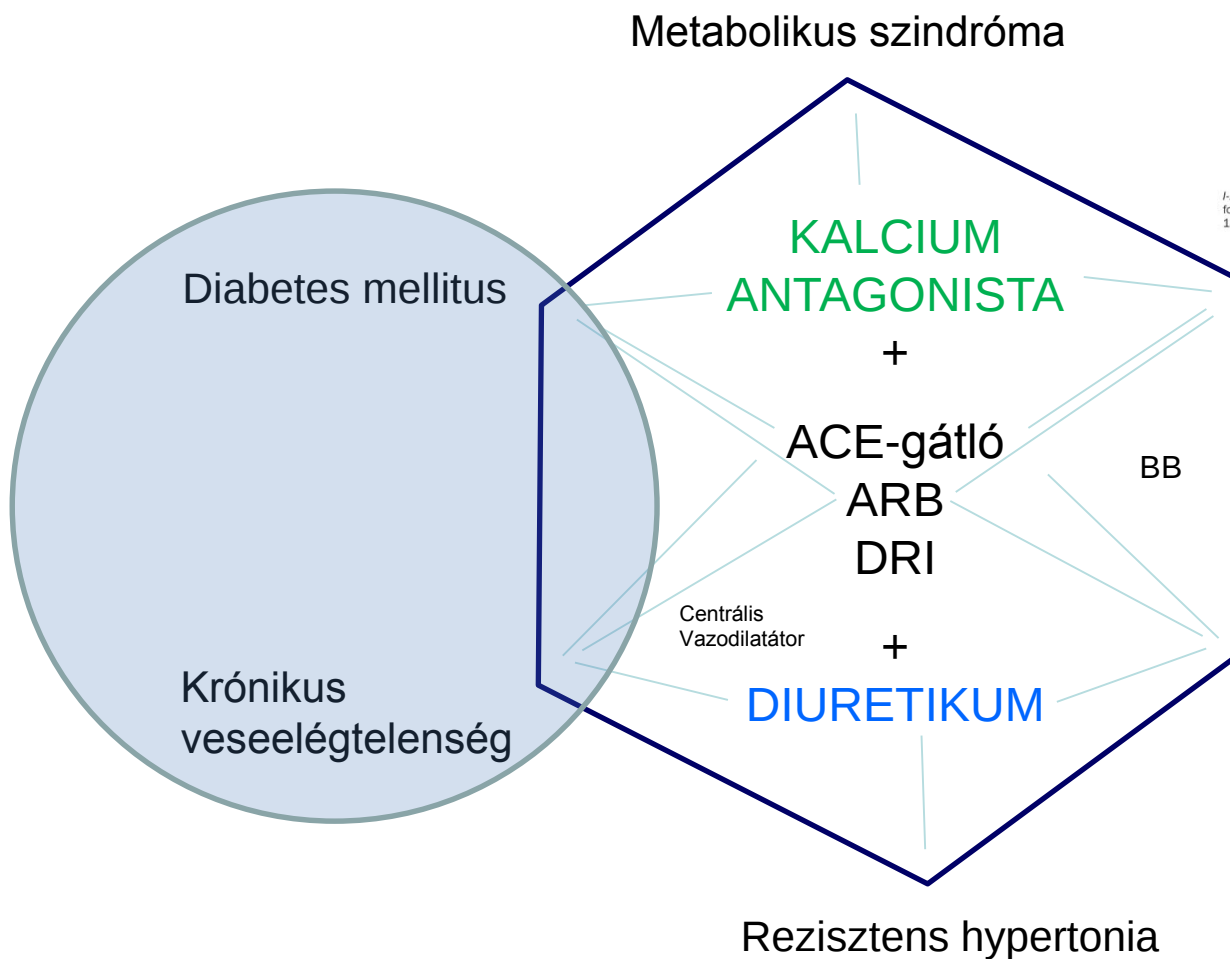
In the population aged ≥ 18 years with diabetes, initiate pharmacologic treatment to lower BP at SBP ≥ 140 mm Hg or DBP ≥ 90 mm Hg and treat to a goal SBP <140 mm Hg and goal DBP <90 mm Hg. (Expert Opinion - Grade E)

(JNC 8 ajánlás, JAMA Published online December 18, 2013)

kidney disease, and coronary artery disease. However, evidence to support this lower target in patients with these conditions is lacking, so the goal of <140/90 mm Hg should generally be used, although some experts still recommend <130/80 mm Hg if albuminuria is present in patients with chronic kidney disease.

(ASH/ISH 2013 ajánlás, J Clin Hypertens (Greenwich). 2014 Jan;1:14-26.)

A diabeteses nephropathia kombinált kezelésének lehetőségei



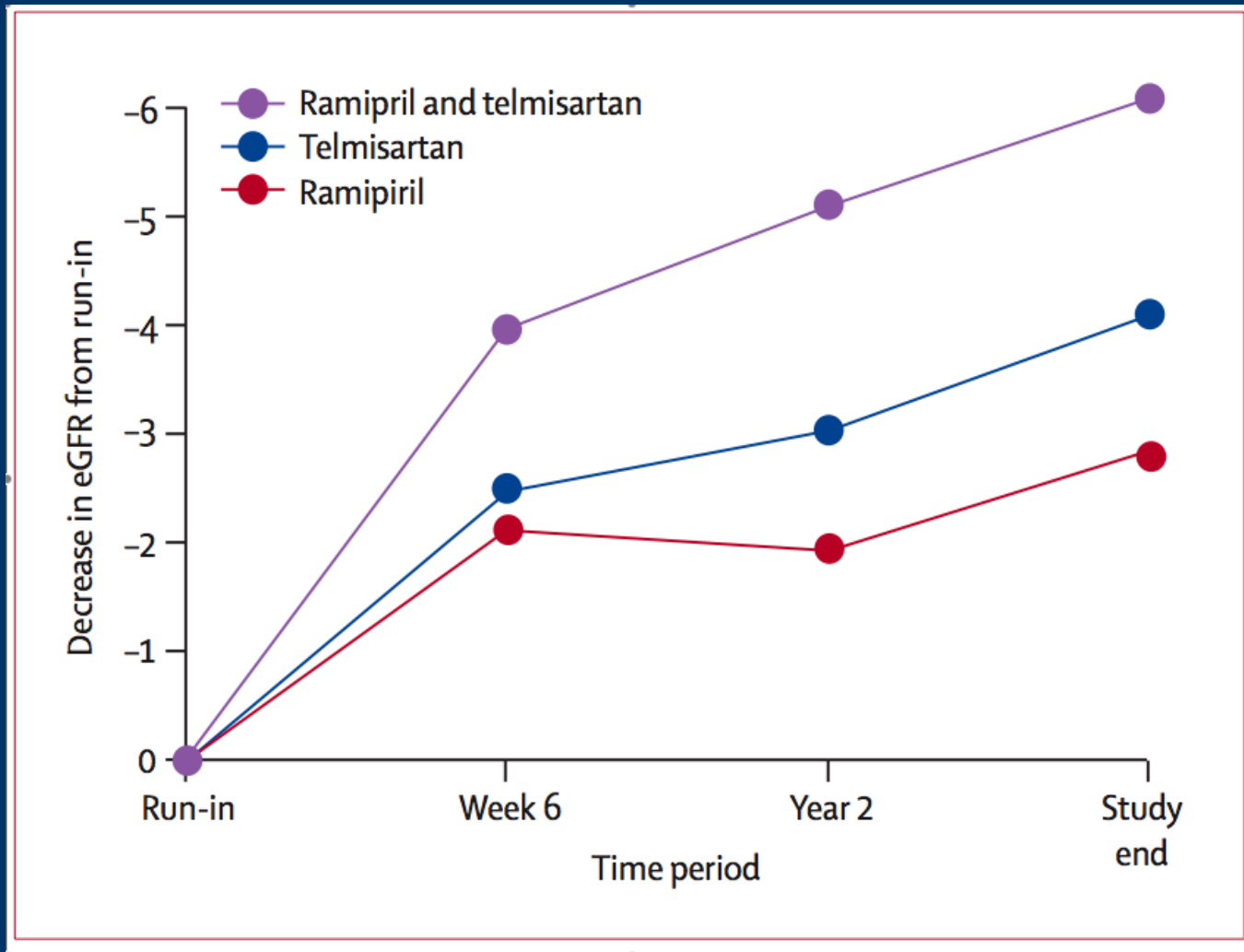
I-2. ábra. Az antihypertensív gyógyszercsoportok lehetséges kombinációját szövődménymentes hypertoniabetegségben. A folyamatos vonallal összekötött gyógyszercsoportok kombinálása előnyös. ACE = angiotenzin-konvertáló enzim, ARB = angiotenzin-II 1-es típusú receptor blokkoló

Obezitás

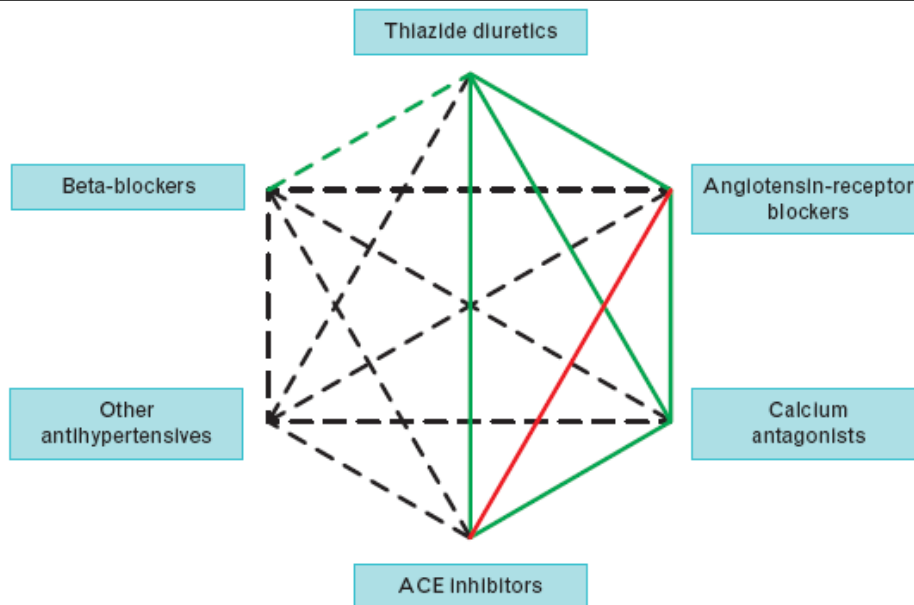
Időskori hypertonia
(Izolált szisztolés)



A telmisartan és ramipril kombinációs kezelésének renális kockázata (ONTARGET vizsgálat)



Mi a legújabb?



*(ESH 2013 ajánlás,
Journal of Hypertension
2013, 31:1281–1357.)*

B

Start one drug and then add a second drug before achieving maximum dose of the initial drug

Start with one drug then add a second drug before achieving the maximum recommended dose of the initial drug, then titrate both drugs up to the maximum recommended doses of both to achieve goal BP. If goal BP is not achieved with 2 drugs, select a third drug from the list (thiazide-type diuretic, CCB, ACEI, or ARB), avoiding the combined use of ACEI and ARB. Titrate the third drug up to the maximum recommended dose to achieve goal BP

(JNC 8 ajánlás, JAMA Published online December 18, 2013)

- Do not combine angiotensin-converting enzyme inhibitors with angiotensin receptor blockers; each of these drug types is beneficial in patients with kidney disease, but in combination they may actually have adverse effects on kidney function.

(ASH/ISH 2013 ajánlás, J Clin Hypertens (Greenwich). 2014 Jan;1:14-26.)



TERÁPIA – GONDOZÁS

diabeteses nephropathia esetében

- A hypertonia célértékig történő kezelése
- A proteinuria kezelése
- Diabetes adekvát kezelése
- Dyslipidaemiás betegeknél statin-kezelés
- A hyperuricaemia kezelése
- A diétás fehérjemegszorítás
- Gyógyszer mellékhatások, interakciók (anémia, kálium)
- Anémia, csontanyagcsere-zavar kezelése
- Minden felismert veseelégtelenségben szenvedő betegnél kerüljön sor nephrológiai szakvizsgálatra (jelenleg ez az arány 10%).

