

СЪВРЕМЕНЕН ПОГЛЕД ВЪРХУ БЪБРЕЧНИТЕ УСЛОЖНЕНИЯ НА ЗАХАРНИЯ ДИАБЕТ

ПАТОГЕНЕЗА, ХИСТОЛОГИЧНИ И КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ



д-р Станислава
Илиева

Клиника по
Вътрешни болести,
Нефрологично
отделение,
Аджибадем Сити
Клиник УМБАЛ
„Токуга“

ЗАХАРНИЯТ ДИАБЕТ (ЗД) Е ШИРОКО РАЗПРОСТРАНЕНО, СОЦИАЛНО-ЗНАЧИМО ЗАБОЛЯВАНЕ, водещо до ранна инвалидизация и повишена смъртност поради сърдечно-съдови, неврологични и бъбречни усложнения. Диабетната нефропатия (ДН) е водеща причина за терминален стадий на бъбречна болест и започване на бъбречно-заместителна терапия в световен мащаб. Диабетната бъбречна болест (ДББ) е клиничен синдром, отразяващ причинно-следствената връзка на хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) с предшестваш ЗД. ДН представя хистологичната верификация на характерните за ЗД бъбречни увреждания. Патогенезата на ДН е многофакторна с едновременното участие на хемодинамични, метаболитни, проинфламаторни, профибротични и генетични фактори. Предизвиканите от тях нарушения в бъбречните структури водят до изява на албуминурия и нарушена бъбречна функция, които често се откриват късно, с минимални възможности за терапевтично повлияване. Хистологичната верификация чрез пункционна бъбречна

биопсия е от основно значение за диагностиката на бъбречните увреждания и отдиференцирането на ДН от недиабетните бъбречни заболявания, които изискват различен терапевтичен подход.

Въведение

Захарният диабет е широко разпространено, социално-значимо заболяване, водещо до ранна инвалидизация и повишена смъртност поради сърдечно-съдови, неврологични и бъбречни усложнения. Нарастващият брой диабетници през последните десетилетия дава основание да се говори за ЗД като за „най-голямата епидемия в човешката история“^[1]. През последните десетилетия групата на диабетно болните заема първо място сред всички гвалитирани пациенти, а диабетната нефропатия е водеща причина за терминален стадий на бъбречна болест и започване на бъбречно-заместителна терапия в световен мащаб^[2]. Установено е, че тя е независим рисков фактор за сърдечно-съдова смъртност при диабетниците^[3].

Според данни на CDC (Centers for Disease Control and Prevention – Chronic Kidney Disease Initiative) приблизително едиг от трима възрастни със захарен диабет има хронично бъбречно заболяване^[4]. То се дефинира като нарушение в бъбречната структура и функция с продължителност над 3 месеца. Честотата на ХБЗ при ЗД тип 2 е около 1/3 от пациентите и се покачва с напредване на възрастта, достигайки повече от 1/2 при пациентите над 65-годишна възраст^[5]. Проблемът произтича не само от големия брой диабетници с ХБЗ, но също така и от късното установяване на бъбречните усложнения, с минимални възможности за терапевтично повлияване. Това води до увеличаване на диабетниците с терминален стадий на бъбречно заболяване, изискващи бъбречно-заместителна терапия.

Диабетните бъбречни усложнения засягат и двата типа захарен диабет. Тъй като честотата на ЗД тип 2 е много по-голяма (приблизително 90% от всички диабетници), то и броят на диабетниците с тип 2 и ХБЗ е значително по-голямо, отколкото диабетниците с тип 1.

Диабетна бъбречна болест и диабетна нефропатия

Диабетната бъбречна болест е клиничен синдром, отразяващ причинно-следствената връзка на ХБЗ с предшествателен ЗД. Наличието на такава се приема, когато при пациент със захарен диабет е налице клинична суспекция за диабетна нефропатия^[6]. Критериите за това включват: гломерулна хиперфилтрация в началните стадии, персистираща албуминурия, прогресиращо намаляване на скоростта на гломерулна филтрация (GFR), което води до терминална бъбречна недостатъчност^[7]. Понижението на изчислената гломерулна филтрация (eGFR) под 60 ml/min/1.73 m² и/или повишената екскреция на албумин с урината над 30 mg/g креатинин при пациент със ЗД, е основание да се приеме ДББ^[8].

Терминът диабетна нефропатия (ДН) се прилага тогава, когато е налице хистологична верификация на типичните за диабетното бъбречно увреждане промени в бъбречните структури – задебеляване на гломерулната базална мембрана, сливане на подоцитните израстъци, загуба на подоцити с оголване на ГБМ, разрастване на мезангиални клетки и матрикс^[7,9-12].

Хистологична характеристика на диабетната нефропатия

Характерната хистологична находка на ДН е описана за първи път през 1936 г. от *Kimmelsteil* и *Wilson* при па-

циенти със ЗД и нефрозен синдром: интеркапиларна нодуларна гломерулосклероза, известна като синдром на *Kimmelsteil-Wilson*. Счита се, че ранни хистологични промени при ДН могат да се установят 2 години преди диагностицирането на самия диабет^[13].

Диабетната нефропатия може да засегне всички бъбречни структури. Специфично е засягането на гломерулите с ангажиране на подоцитите, ендотелните и мезангиални клетки^[14]. Най-характерните белези обаче се състоят в мезангиална експанзия и лезии на подоцитите. Разрастването на мезангиума води до гломерулосклероза. Увреждането на подоцитите клинично се проявява с нарушаване на филтрационната бариера и протеинурия^[9,15].

През 2010 г. *Tervaert* и сътр. предлагат консенсусна хистологична класификация на диабетната нефропатия, която включва следните четири класа^[12]:

- **Клас 1:** Задебеляване на гломерулната базална мембрана.
- **Клас 2:** Разрастване на мезангиалния матрикс (леко – клас 2a и изразено – клас 2b).
- **Клас 3:** Нодуларно разрастване на мезангиалния матрикс в поне един от гломерулите – нодуларна склероза (*Kimmelsteil-Wilson* лезии).
- **Клас 4:** Напреднала диабетна гломерулосклероза – ангажиране на гломерулите в над 50%.

Тази класификация се прилага понастоящем в клиничната практика за оценка степента на прогресия на хистологичните изменения в хода на диабетната нефропатия.

Патогенеза на диабетната нефропатия

Патогенезата на ДН е сложна и многофакторна и все още в процес на изучаване. Установена е ролята на хемодинамични, метаболитни, проинфламаторни, профибротични и генетични фактори. Всички те водят до отклоняване на патогенетични механизми, които предизвикват увреждане на всички бъбречни структури. Хипергликемията, дислипидемията, обезитетът и системната артериална хипертония при ЗД допринасят за развитие на гломерулна хиперфилтрация и хипертрофия в ранните стадии на ДН^[16]. Един от механизмите, водещ до гломерулна хиперфилтрация е повишената проксимална тубулна реабсорбция на глюкоза посредством Na-глюкозен ко-транспортен 2, което води до активиране на тубулно-гломерулната обратна връзка. Резултатът от това е дилатация на аферентната артериола с повишаване на гломерулното перфузионно налягане. Увеличава се и локалната (интрагломерулна) продукция на ангиотензин II (AT II), водещ до констрикция на еферентната артериола. Ефектът от това е повишение на вътрегломерулното налягане и гломерулна хиперфилтрация^[7,8,16,17].

Метаболитните нарушения, водещи до изява на ДН, включват неензимно гликиране на протеините с образуване на късни крайни продукти на гликирането (AGEs); активация на Protein Kinase C; генериране на реактивни кислородни субстанции (ROS); активиране на полиолов път на метаболизирани на глюкозата^[18].

Гликирането на липопротеините с ниска плътност (LDL) води до

таблица 1

КАТЕГОРИИ АЛБУМИНУРИЯ ПРИ ХБЗ		
Категория	24-часова екскреция на албумин в урината (mg/24 ч)	Албумин/креатинин отношение в урината (mg/mmol) (mg/g)
A1 Нормална или леко повишена	<30	<3 <30
A2 Умерено повишена	30-300	3-30 30-300
A3 Силно повишена	>300	>30 >300

повишаване на плазмения им полуживот поради неразпознаване от LDL-рецепторите по повърхността на чернодробните клетки, както и по-бързо метаболизиране на липопротеините с висока плътност (HDL), със спад на серумното им ниво и изява на дислипидемия^[19]. В допълнение към микроваскуларните нарушения е налице акцелерирана атеросклероза, увеличаваща 2-3 пъти риска от сърдечно-съдови заболявания в сравнение с популацията без ЗД.

Активирането на РКС способства за нарушената регулация на съдовия пермеабилитет и контрактилитет, свръхпродукцията на екстрацелуларен матрикс, ускорено нарастване на клетките и апоптоза, неоангиогенеза, цитокинова активация и адхезия на левкоцити^[8,20-22].

Един от механизмите както за макро-, така и за микроваскуларни увреждания при захарен диабет е повишената продукция на ROS. Тя води до модификация в структурата и функцията на клетъчните протеини и липиди, в резултат на което се нарушава клетъчният енергиен метаболизъм, клетъчната сигнализация и транспортни механизми, активират се проинфламаторни фактори,

нарушават се механизмите на инсулинова секреция и действие^[23].

Излишъкът от глюкоза води до активиране на полиоловия (ензимен) път, при който глюкозата се метаболизира до сорбитол с помощта на ензима алдозоредуктаза. Натрупването на сорбитол и фруктоза способстват за микроциркуларните увреждания в бъбреците, ретината и изявата на полиневропатия.

Роля в патогенетичните механизми на ДН играе свръхекспресията на растежни фактори: TGFβ1 (трансформиращ растежен фактор β1), PDGF (тромбоцитен растежен фактор), bFGF (основен фибробластен растежен фактор), VEGF (съдово-ендотелен растежен фактор), СТХ (соматотропен хормон). Засилената тубулна и гломерулна експресия на TGFβ1 в диабетния бъбрек играе значителна роля в патогенезата на ДН, участвайки в развитието на гломерулосклероза и тубулоинтерстициална фиброза^[24].

През последните години редица проучвания доказват ролята на някои проинфламаторни цитокини – IL-1, IL-6, IL-18 и медиатори на възпалението (TNFα, левкоцити, моноцити, макрофаги) в патогенезата на ДН. При множество епидемиологични

и генетични проучвания in vivo и in vitro при гризачи и хора е установена ролята на IL-6 в патогенезата на затлъстяването и инсулиновата резистентност^[25,26]. Обсъждат се и нарушения в коагулационни, тромботични и фибринолитични фактори^[27]. Понастоящем са идентифицирани редица генни локуси и свързаните с тях промени в глюкозията и липиден метаболизъм, имащи отношение към изявата на диабетните бъбречни увреждания^[28].

Доказани рискови фактори за изява на ДН при пациентите със ЗД са: фамилна анамнеза за ДН, придружаваща артериална хипертония, лош гликемичен контрол, тютюнопушене, дислипидемия, инсулинова резистентност и затлъстяване, повишена плазмена проренинова активност^[8,29].

Клинична характеристика на диабетната нефропатия

Според настоящите критерии диабетната нефропатия представлява специфично бъбречно увреждане при пациенти със ЗД, проявяващо се клинично с:

- Персистираща албуминурия над 300 mg/24 ч. или 200 μg/min, при най-малко две изследвания през различен интервал за период от 3 до 6 месеца.
- Прогресиращо намаляване на скоростта на гломерулна филтрация (eGFR).
- Липса на данни за други бъбречни или урологични заболявания^[30].

Установяването на албуминурия

таблица 2

КЛИНИЧНИ СТАДИИ НА ДИАБЕТНАТА НЕФРОПАТИЯ ПО MOGENSE					
Стагий	1-ви	2-ри	3-ти	4-ти	5-ти
Години	0	0-5	5-15	10-15	15-30
Определение	Ранна фаза		Латентна фаза	Клинично изявена фаза	Бъбречна недостатъчност
GFR	Хипер-филтрация (увеличена с 25-50%)	Нормална	Нормална/намалена	Нормална или намалена	Силно намалена
Артериално налягане	По-често нормално	Нормално/повишено	Нормално/повишено	Повишено	Повишено
Албуминурия	Не	Не	30-300 mg/24 ч.	Над 300 mg/24 ч.	Значителна протеинурия/Нефрозен синдром
Хистология	Гломерулна хипертрофия		Мезангиална пролиферация, задебеляване на базалните мембрани, артериоло-хиалиноза	Нодуларна или дифузна гломерулосклероза Интерстициална фиброза	Гломеруло-склероза и фиброза

може да се извърши чрез два метода: измерване на 24-часова екскреция на албумин в урината или чрез определяне на отношението албумин/креатинин в случайна порция урина. Вторият метод е по-удобен за пациента и често използван в клиничната практика и за научни цели.

През 2021 г. KDIGO (Kidney Disease

Improving Global Outcomes) разработва критерии за персистираща албуминурия съобразно степента на екскреция на албумин в урината при ХБЗ, респ. ДББ. Според тези критерии се обособяват три категории албуминурия, които са представени в Табл. 1^[31].

Настоящата класификация на албу-

минурията заменя доскоро използваните термини микроалбуминурия (екскреция на албумин между 30 и 299 mg/24 часа) и микроалбуминурия (албумин в урината над 300 mg/24 часа).

Клинично се обособяват 5 стадия на диабетната нефропатия (Табл. 2) според степента на протеинурията, наличието на артериална хипертония и промените в бъбречната функция, определена чрез промяна в гломерулната филтрация чрез изчисления креатининов клирънс (eGFR)^[32].

През 2014 г. The Joint Committee on Diabetic Nephropathy разработва нова класификация на ДН, в която стадийте на ХБЗ от 1 до 3в са обединени, а 4 и 5 стадий се разглеждат като бъбречна недостатъчност (Табл. 3)^[33]

Еволюцията на ДН се демонстрира най-добре при ЗД тип 1, тъй като там началото е ясно детерминирано във времето. За разлика от него, ЗД тип 2 е с неясно начало поради

таблица 3

СТАДИИ НА ДИАБЕТНАТА НЕФРОПАТИЯ СПОРЕД JOINT COMMITTEE ON DIABETIC NEPHROPATHY (2014)		
Стагий	Екскреция на албумин /албумин/ креатинин (mg/g) или протеин/ креатинин (g/g) в урината	GFR (eGFR) (mL/min/1.73 m ²)
1 Пренефропатия	Нормоалбуминурия (<30)	≥30
2 Начална нефропатия	Микроалбуминурия (30-299)	≥30
3 Изявена нефропатия	Микроалбуминурия (≥300) или персистираща протеинурия (≥0.5)	≥30
4 Бъбречна недостатъчност	Всяка албуминурия или протеинурия	<30
5 Диализна терапия	Всеки протеинуричен статус на фона на диализна терапия	

продължителния латентен период на възлехидратните и метаболитни нарушения. Така при диагностика на диабета много от пациентите са с различна по степен албуминурия и нарушена бъбречна функция.

Въпреки че появата на албуминурия при пациенти със ЗД е ключова за диагнозата ДН, то не всички пациенти със ЗД и хистологично доказана ДН имат албуминурия.

При някои от тях е налице прогресивно влошаване на бъбречната функция без сигнификантна протеинурия и показва, че диабетна гломерулосклероза може да се развие преди изявата на албуминурия, което води до късна диагностика на заболяването.

Недиабетно бъбречно увреждане при пациенти със захарен диабет

Хистологичната диагностика чрез пункционна бъбречна биопсия е от съществено значение за поставяне на диагнозата ДН. Обобщените хистологични данни при диабетици при множество проучвания показват, че при 1/3 от биопсирани пациенти е налице ДН, при 1/3 съчетание на ДН с друго недиабетно бъбречно заболяване и при 1/3 е налице единствено недиабетно бъбречно заболяване^[34].

При по-голямата част от диабетниците с данни за хронично бъбречно заболяване не се провежда пункционна бъбречна биопсия (ПББ). Счита се, че тя е индицирана, когато е налице атипична презентация на ДН, което създава суспекция за друг вид

бъбречно увреждане. Според съвременните схващания наличието на албуминурия само по себе си е индикация за провеждане на ПББ^[35].

Резултатите от множеството хистологични изследвания при пациенти със ЗД и ХБЗ, както и големият дял на диабетниците с недиабетно бъбречно увреждане показват, че провеждането на ПББ при този контингент, тогава когато липсват противопоказания, е от съществено значение не само за определяне на хода на болестта и прогнозата, но и за диагностициране на недиабетно свързани заболявания, изискващи различно терапевтично поведение.

Заклучение

Бъбречни увреждания при ЗД могат да се развият по много и различни механизми. Към тях могат да бъдат причислени: стенозите на ренални артерии вследствие акцелерирана атеросклероза и последваща исхемична и хипертензивна нефропатия, неврогенни нарушения на пикочния мехур, като последица от автономна диабетна невропатия, водещи до тубулоинтерстициални бъбречни увреждания; инфекции на бъбреците и пикочните пътища, както и остро бъбречно увреждане в хода на кетоацидоза, папиларна некроза, инфекции и други състояния.

Късните усложнения на ЗД са предпоставка за ранно инвалидизиране и преждевременна смърт при диабетниците. Дългият безсимптомен период води до късното им откриване, с минимални възможности за терапевтично повлияване.

Диабетно болните изискват интердисциплинарен подход, с оглед ранна диагностика и превенция на усложненията. ■

Книгопис:

- Zimmel P.Z. Diabetes and its drivers: the largest epidemic in human history? Clin. Diabetes Endocrinol. 3, 1(2017).
- Collins A.J, Kasiske B, Herzog C et al. United States Renal Data System 2006. Annual Data Report. American Journal of Kidney Diseases, 49(2007), pp.S1-S234.
- Samak M.J, Levey A.S, Schoolwerth A.C, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology and epidemiology and prevention. Circulation, 108(2003), pp. 2154- 2169 .
- American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes- 2020. Diabetes Care. 2020. Jan. 43 (Suppl 1): S14-S31 .
- Bailey R.A., Wang Y., Zhu V., Rупnow M.F.T. Chronic kidney disease in US adults with type 2 diabetes: An updated national estimate of prevalence based on Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) staging. BMC Res. Note 2014; 7.
- Nelson R.G., Tuttle K.R. The new KDQOL clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and CKD. Blood Purif. 2007; 25: 112-114.
- Alicic R.Z., Rooney M.T., Tuttle K.R.: Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, Possibilities. CJASN December, 2017, 12(12): 2032-2045 .
- Лозанов А. Диабетна Бъбречна Болест, 2022.
- Caramori M.L, Parks A, Mauer M: Renal lesions predict progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. J Am Soc Nephrol 24: 1175-1181, 2013.
- Fioretto P, Mauer M: Histopathology of diabetic nephropathy. Semin Nephrol 27: 195-207, 2007.
- Espinola E., Agraz I. et al. Renal Biopsy in Type 2 Diabetic Patients. J. Clin. Med. 2015 May; 4(5): 998-1009.
- Tervaert Cohen T.W., Mooyaart A.L., Amann K., Cohen A.H. et al. Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy. JASN April 2010, 21(4) 556-563.
- Mac-Moune LF, Szeto CC, Choi PC et al. Isolate diffuse thickening of glomerular capillary basement membrane: a renal lesion in prediabetes? Mod. Pathol. 2004; 17: 1506-12.
- Pourghasem M, Shafi H, Badzadeh Z. Histological changes of kidney in diabetic nephropathy. Caspian J Intern Med. 2015 Summer; 6(3):120-127.
- Adler S. Diabetic nephropathy: Linking histology, cell biology and genetics. Kidney Int., 2004, Vol.66(5): 2095-2106.
- Grabias BM, Konstantopoulos K. The physical basis of renal fibrosis: Effects of altered hydrodynamic forces on kidney homeostasis. Am J Renal Physiol 306: F473-F485, 2014.
- Tuttle KR: Back to the future: Glomerular hyperfiltration and the diabetic kidney. Diabetes 66: p14-16, 2017.
- Hartman R.E., Rao P.S.S., Churchwell M.D., Lewis S.J. (2020) Novel therapeutic agents for the treatment of diabetic kidney disease Expert Opinion on Investigation Drugs. DOI: <https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1811231>
- Калудина И., Ненчев Н. Бъбречни увреждания при захарен диабет. Нефрология, София, 2015. Раздел 8. 350-358.
- Nishizuka Y. Intracellular signaling by hydrolysis of phospholipids and activation of protein kinase C. Science, 258(1992), pp. 607- 614.
- Nishizuka Y. Protein kinase C and lipid signaling for sustained cellular responses. FASEB J, 9(1995), pp. 484-496
- Noh H., King G.L. The role of protein kinase C activation in diabetic nephropathy. Kidney International, Vol.72 (106), Aug.2007, pp. 549-553.
- Newsholme P, Cruzat VF, Keane KN et al. Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes. Biochem J. 2016 Dec 15; 473(24): 4527-4550.
- Gomes KB, Rodrigues KF, Fernandes AP. The Role of Transforming Growth Factor -Beta in Diabetic Nephropathy; International Journal of Medical Genetics, vol.2014, Article ID 180270, 6 pages, 2014.
- Kristiansen O. and Mandrup-Poulsen T. Interleukin-6 and Diabetes. The Good, the Bad or the Indifferent. Diabetes 2005 Dec; 54 (suppl 2): S114-S124.
- Rehman K., Akash M. et al. Role of Interleukin-6 in Development of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. Crit Rev Eukaryot Gene Expr. 2017; 27(3): 229- 236.
- Alsharidah A.S. Diabetes mellitus and diabetic nephropathy: a review of the literature on hemostatic changes in coagulation and thrombosis. Blood Res 2022; 57(2):101-105.
- Wei L., Xiao Y., Li L, et al. The Susceptibility Genes in Diabetic Nephropathy. Kidney Diseases, 2018;4:226-237.
- Lewis J. Diabetic Nephropathy. Malluche et al. Clinical Nephrology Dialysis and Transplantation. Update 3(2010): 1-7; 1-15.
- Tang SC, Chan GC, Lai KN. Recent advances in managing and understanding diabetic nephropathy. F1000 Res. 2016. 5: Medline.
- KDIGO 2021, Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2021;99(3):51-587.
- Добрева Н. Диабетна нефропатия- значение, симптоми, терапевтични аспекти. Medical Magazine. бр. 7 /07. 2014/: 64-69.
- Haneda M, Utsunomiya K et al and Joint Committee on Diabetic Nephropathy. A new Classification of Diabetic Nephropathy 2014: a report from Joint Committee on Diabetic Nephropathy. J Diabetes Investig. 2015 Mar; 6(2): 242- 246.
- Espinola E., Agraz I. et al. Renal Biopsy in Type 2 Diabetic Patients. J. Clin. Med. 2015 May; 4(5): 998-1009.
- Afroz T., Sagar R., Reddy S., Rajaram KG. Clinical and histological correlation of diabetic nephropathy. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation 2017; Vol. 28(4): 836-841.