

Dr. Vörös Péter

## Nephropathiás cukorbetegség gondozási szempontjai

A diabeteses nephropathia az iparilag fejlett országokban a veseelégtelenség leggyakoribb oka. Az USA-ban napjainkban a dialízis programba kerülő betegek több mint 40%-a cukorbeteg. Magyarországon ez az arány ugyan csak 12-14%, de az elmúlt 10 év alatt mintegy megkétszereződött, tehát jelentősége egyre nagyobb.

A nephropathia kialakulása cukorbetegségben viszonylag hosszú folyamat eredménye. Általában 8-10 év telik el a microalbuminuria megjelenéséig, még további 5-6 év a macroalbuminuria kifejlődése. Leggyakrabban 15-25 év közötti diabetes tartam mellett lép fel a veseelégtelenség és válik szükségessé a művese-kezelés.<sup>1</sup> A betegség kialakulása és progressziója is sokáig klinikai tünetek és panaszok nélkül zajlik. Éppen ezért fontos gondolni rá, és megfelelő időben szűrő jelleggel elvégezni mindazokat a vizsgálatokat – főként a microalbuminuria vizsgálatát –, melyek a betegség bekövetkezését előre jelzik. Így a különösen veszélyeztetetteket szorosabb ellenőrzés alá tudjuk vonni és megfelelő gondozásuk mellett sokat tehetünk a betegség kialakulásának megelőzéséért, illetve lassításáért.

A betegség kialakulását és progresszióját számos tényező befolyásolja: genetikai okok, tartós hyperglykaemia, proteinuria, hypertonia, hyperlipidaemia, haemostasis zavarok, fehérjedús étkezés, dohányzás, valamint olyan átmeneti, interkurrens események mint a folyadékdepletio, extrem hypertonia vagy hypotonia, congestív szívelégtelenség, fertőzések, húgyúti obstructio, nephrotoxicus gyógyszerek (antibiotikumok, analgetikumok, röntgenkontrasztanyagok), metabolikus zavarok (hypercalcaemia, hyperuricaemia).<sup>2</sup>

A veseelégtelenség kialakulásáért felelős glomerularis sérüléseket bizonyos genetikai hajlam alapján,

egyesekeket jobban, másokat kevésbé veszélyeztető módon hemodinamikai és nem hemodinamikai változások hozzák létre. A hemodinamikai változások lényege a kialakuló intraglomerularis hypertonia, viszonylag rövidebb idő alatt képes kimutatható vesekárosodást előidézni, még az ún. nem hemodinamikai tényezők inkább hosszabb fennállás folyamán idézik elő a vese betegségének progresszióját. Ezen utóbbiak közé tartozik a biológiailag aktív anyagok vesében történő lerakódása (immunglobulinok, complementek, amiloid, AGE anyagok, cryoglobulinok, lipoproteinek, toxinok, baktériumfalkomponensek, infiltratív sejtek – T sejtek, macrophagok, neutrophilek, thrombocyták) –, az intra/extracellularis coagulatio, mesangialis matrix accumulatio, glomerularis hypertrophia, az epithelialis sejtek sérülése. Mindezek a tényezők egymással bonyolult kölcsönhatásban eredményezik az extracellularis matrix akkumulációját és a proteinuriát, melyek nagyban hozzájárulnak a vesekárosodás további progressziójához.

A tartós hyperglykaemia a fent említett folyamatok egyik elindítója diabetesben. A szövetekben történő sorbitol felhalmozódás majd polyol pathway révén, a diacetyl glicerol (DAG), a protein kinase-C (PKC), a non enzimatisz glikáció aktiválódása, a cytokinek és growth-faktorok kóros szintézise és funkcióján keresztül, a reaktív oxigén képződés fokozása útján, a kolagén bioszintézis stimulációján át a magas vércukorszint felelős olyan morfológiai és funkcionális elváltozások kialakulásáért, mint a glomerulus basalmembran megvastagodása, permeabilitás változása és az extracellularis matrix akkumulációja. Ezen változások hozzák létre a hyperfiltrációt, glomerularis és vese hypertrophiát, valamint a hypertoniát, melyek a vesekárosodás progressziójának közvetlen előzményei.<sup>3</sup>

A proteinuriát a vesekárosodás független kóros tényezőjének kell tekintenünk. Bár létrejött a fent említett folyamatok következménye, de kialakulása – a hyperto-

niához hasonlóan – a folyamatot jelentősen felgyorsítja. A vesén át nagyobb mennyiségben távozó proteinek ugyanis a glomerularis epithel sejtek vacuolizálódását, a lábnyúlványok fúzióját, az intraglomerularis nyomás emelését és tubulo-intersticiális fibrózist hoznak létre a bennük lévő toxikus/gyulladásos komponensek a glomerulusokban és a kanyarulat csatornáknak való deponálódása miatt. Ezen anyagok lerakódása szintén stimulálja a már korábban említett biokémiai folyamatokat, melyek a nephropathia progressziójáért felelősek. A proteinuria ugyanakkor az általános érrendszeri mutatója is, hiszen a nephropathia progresszióján túl, a micro és macrovascularis szövődmények kialakulásának és az általános életkilátások csökkenésének is előrejelzője, a proteinuriás betegek mortalitása különböző okok miatt jelentősen nagyobb.<sup>1</sup>

A diabeteses anyagcsere-egyensúly és a proteinuria szoros összefüggésben állnak egymással, a Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) és más tanulmányok<sup>4,5</sup> is azt mutatják, hogy a normoalbuminuriából a microalbuminuriába való átmenet lényeges összefüggést mutat a HbA<sub>1c</sub> értékével, mint a diabetes beállítottság mutatójával. Ugyanakkor a normoalbuminuriából a macroalbuminuriába való átmenet és a diabetes beállítás között ilyen szoros szignifikáns összefüggés nincs. Ez tehát azt sugallja, hogy a patogenetikai folyamatokban, inkább a betegség kezdeti szakaszában van jelentősége a jó diabetes beállításnak, később egy bizonyos határon túl már inkább másnak, minden bizonnyal többek között a vérnyomás emelkedésnek kell nagyobb jelentőséget tulajdonítani. Általában a HbA<sub>1c</sub> értékének 2%-kal történő csökkentése az angiopathias szövődmények közel felére történő mérséklésével jár. Ezt támasztotta alá a DCCT és a United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), valamint a Kumamoto tanulmány is különböző betegcsoportokban és az eltérő terápiától függetlenül.

A hypertonia előfordulása diabetesben általában kétszer olyan

Dr. Vörös Péter

Fővárosi Szent István Kórház,

II. Belgyógyászati Osztály,

FMC Dialízis Centrum

1096 Budapest, Nagyvárad tér 1.

gyakori, mint nem cukorbetegekben. Proteinuriásokban ez a prevalencia még nagyobb, normoalbuminuriásokban kisebb. A vérnyomás és az albuminuria közötti összefüggést vizsgálva megállapítható, hogy közöttük exponenciális összefüggés áll fenn. A vérnyomás emelkedésével tehát mind systolés, mind diastolés vonatkozásban egyre kifejezettebb proteinuria növekedés következik be. Különösen a 140/90 Hgmm-es vérnyomásérték felett jelentkezik a proteinuria jelentősebb növekedése, ami egyúttal az egyre kifejezettebb vesekárosodás és az egyre rövidülő várható élettartam jele is. A vérnyomás nap-szaki ingadozását és az albuminuria összefüggését a patológiás folyamatok kezdetén (még normo-microalbuminuriásokban), ambuláns vérnyomás monitorral (ABPM) vizsgálva megállapítást nyert, hogy a „dipper jelenség” szignifikánsan ritkább microalbuminuriásokban mint normoalbuminuriásokban.<sup>6</sup> Ez tehát a vesekárosodás folyamatában a vérnyomás és a proteinuria nagyon szoros összefüggését mutatja, miszerint az éjszakai vérnyomás egészségesekben megfigyelt csökkenése már a microalbuminuria megjelenésével egy időben szignifikánsan elmarad a normoalbuminuriásokhoz képest.

A fentiek alapján tehát könnyen érthető, hogy a diabeteses nephropathia progressziójának megakadályozása érdekében a lehetséges legjobb diabetes beállítás mellett a legfontosabb a vérnyomás minél alacsonyabban való tartása. A legújabb ajánlások értelmében az elérendő vérnyomás célértéke diabeteses betegekben, alkalmi vérnyomás ellenőrzés esetén 130/85 Hgmm alatt van. Még szigorúbb az ajánlás proteinuriás betegek esetében, amikor is 125/75 Hgmm alatt kívánatos tartani a betegek vérnyomását.<sup>7</sup> Megfogalmazódnak olyan vélemények is, hogy az a legalacsonyabb vérnyomás a jó, amely mellett a beteg még jól érzi magát. Ezt az alacsony vérnyomást cukorbetegekben legfeljebb csak a folyamat kezdetén lehet elérni monoterápiával, még a későbbiek folyamán gyakran kombinált kezelésre kényszerülünk. A különböző antihypertensiv szerekkel általában 20% körüli vérnyomáscsökkentést lehet elérni. A proteinuria csökkentése vonatkozá-

sában azonban az ACE-gátlók alkalmazása messze előnyösebbnek mutatkozik a többi gyógyszerhez képest.<sup>8</sup> Kimutatták, hogy micro- és macroalbuminuriás, hypertoniás cukorbetegekben a korábbi terápia meghagyása mellett, azt ACE-gátló kezeléssel kiegészítve a vérnyomás további 20%-os csökkentése volt elérhető, még az albuminuria 50%-kal csökkent egy éven belül a proteinuria súlyosságától függetlenül. A betegeket tovább követve az is bizonyítható volt, hogy bár a négy éves utánkövetés során a proteinuria leírt csökkenése mérséklődött, de még mindig szignifikánsan alacsonyabban maradt, mint a kiindulási érték volt.<sup>9</sup> Öt éves követéses vizsgálat eredményeként leírták, hogy ACE-gátló szedése mellett a betegekben a szérum kreatinin és a proteinuria szignifikánsan alacsonyabb maradt, mint a placebo csoportban. Az ACE-gátlók ezen kiemelkedően előnyös tulajdonsága számos tényezőnek köszönhető, melyek közül a legfontosabbak, hogy kedvező hemodinamikai hatást érnek el a vas efferens tónusának csökkentésével, valamint befolyásolják az extracelluláris matrix termelődését és a glomeruláris basalmembrán filtrációs képességét.<sup>10</sup> A Ca-csatorna blokkolók szintén számos előnyös hemodinamikai hatással rendelkeznek, különösen a non-dihydropiridin csoportba tartozók proteinuria csökkentő és nephroprotektív hatása jelentős, de mégis elmarad az ACE-gátlókhoz képest. Éppen ezért hypertoniás diabeteses betegekben az ACE-gátló kezelés az elsődlegesen választandó, de nagyon előnyös, sőt szükséges kombinálni Ca-csatorna blokkolókkal és más vérnyomáscsökkentőkkel (diureticumok,  $\beta$  receptor blokkolók, imidazolin receptor blokkolók) a megfelelő hatás elérése végett.

Az albuminuria és így a vesekárosodás progressziójának független rizikótényezője a szérum cholesterolin szint növekedése. Lovastatin terápia alkalmazása mellett a GFR emelkedését, a szérum kreatinin és a 24 órás proteinuria csökkenését írták le egy éves követéses vizsgálatban a placebót kapó kontroll csoporthoz képest. Főként az LDL cholesterolin csökkentése tűnik előnyösnek, bár felmerül, hogy a cholesterolin csökkentéstől független

változásoknak is szerepe lehet a hatások létrejöttében.<sup>11</sup>

A haemostasis zavarok közvetlen összefüggése a vesekárosodás progressziójával nem bizonyított. A cukorbetegség prothromboticus állapot, 1-típusúakban a thrombocyt hyperfunkciók, 2-típusúakban pedig a fibrinolysis zavara áll inkább előtérben. A diabeteses nephropathia progressziója során fellépő anaemia, hypoxia a fibrinogenesis stimulációja útján ebből a szempontból is káros.

A fehérjedús étkezés szintén hozzájárulhat a vesekárosodás súlyosbodásához. A renintermelés és az NO termelés fokozásán keresztül a proteinuria növekedését idézi elő. A 0,5-0,85g/kg/nap fehérjebevitel nephroprotektív hatású.

A dohányzás jelentősen emeli a vesekárosodás esélyét. A thrombocyt-funkciók és az érfunkciók károsítása, valamint a coagulatio abnormalitások elősegítése útján 22-szeresére emeli a diabeteses nephropathia kockázatát.<sup>12</sup>

A fentiek figyelembevételével megállapítható, hogy a nephropathiás cukorbeteggek gondozása rendkívül nehéz, összetett feladat. A különböző tanulmányok jól mutatják, hogy a vércukor jó beállítása mellett a vérnyomás rendezése a legfontosabb. A betegség progressziója folyamán egyre gyakrabban felismerhető zsíryanagcsere-zavar kezelése szintén nagyon fontos. Ugyanakkor nem szabad megfeledkezni arról sem, hogy a cukorbetegek között 25-ször gyakoribb a vakság, 50-szer a gangrénás láb, kétszer gyakoribb a szívinfarktus és az agyi vascularis törtézés,

mint nem diabetesesekben. A késői diabeteses szövődmények még gyakoribbak nephropathia fennállása esetén. Mindezekre figyelemmel kell lennünk a betegek gondozása során. Panaszmentesség esetén is ki kell terjeszteni vizsgálatainkat az említett betegségek szűrésére, a mielőbbi felismerés és kezelés érdekében. Több szakorvos együttes, összehangolt munkája eredményezheti csak, hogy e különösen veszélyeztetett betegcsoport életkilátásai javuljanak. Amennyiben a szérum kreatinin szint 200  $\mu\text{mol/l}$ -t eléri, feltétlen szükséges konzultálni nephrologussal, akinek megfelelő gyakorlata van a későbbi szükségessé váló vesepótló kezelé-

## Fresenius Medical Care dialízis központok Magyarországon

**FMC Dialízis Központ 2700 Cegléd, Törteli út 1-3.**  
Orvos-igazgató: Dr. Középesy László  
Tel.: 53/318-518 Fax.: 53/318-599

**FMC Dialízis Központ 3300 Eger, Baktai út 38.**  
Orvos-igazgató: Dr. Mész Mihály  
Tel.: 36/410-104 Fax.: 36/436-319

**FMC Dialízis Központ 2500 Esztergom, Siszler u.10.**  
Orvos-igazgató: Dr. Major Lajos  
Tel.: 33/416-143 Fax.: 33/417-451

**FMC Dialízis Központ 6801 Hódmezővásárhely, Dr. Imre József u. 2.**  
Orvos-igazgató: Dr. Kassai Miklós  
Tel.: 62/247-637 Fax.: 62/247-638

**FMC Dialízis Központ**  
**Szent István Kórház „C” épület**  
1097 Budapest, Nagyvárad tér 1.  
Orvos-igazgató: Dr. Hering Andrea  
Tel.: 218-1523 Fax.: 218-1524

**FMC Dialízis Központ 6001 Kecskemét, Csabay Géza krt. 21.**  
Orvos-igazgató: Dr. Haraszti Mária Magdolna  
Tel.: 76/476-996 Fax.: 76/495-999

**FMC Dialízis Központ**  
6100 Kiskunfélegyháza, Fadrusz J. u. 4.  
Orvos-igazgató: Dr. Tichy Béla  
Tel.: 76/466-179 Fax.: 76/467-165

**FMC Nefrológiai Központ 3501 Miskolc, Szentpéteri kapu 72-76.**  
Orvos-igazgató: Dr. Ladányi Erzsébet  
Tel.: 46/501-470 Fax.: 46/501-475

**FMC Dialízis Központ 8800 Nagykanizsa, Kossuth tér 17.**  
Orvos-igazgató: Dr. Tóth Tibor  
Tel.: 93/310-870 Fax.: 93/310-871

**FMC Szatellita Dialízis Állomás 3600 Ózd, Bem u. 3.**  
Orvos-igazgató: Dr. Koós Aranka  
Tel.: 48/570-160 Fax.: 48/570-161

**FMC Dialízis Központ POTE II. Belklinika 7624 Pécs, Pacsirta u. 1.**  
Orvos-igazgató: Prof. Dr. Karátson András  
Tel.: 72/536-065 Fax.: 72/536-070

**FMC Szatellita Dialízis Állomás 7633 Pécs,**  
*Dr. Veress Endre u. 2. IV. emelet*  
Orvos-igazgató: Prof. Dr. Karátson András  
Tel.: 72/258-309 Fax.: 72/256-542

**FMC Dialízis Központ 3100 Salgótarján, Füleki út 64.**  
Orvos-igazgató: Dr. Pethő Ferenc  
Tel.: 32/520-780 Fax.: 32/520-789

**FMC Szatellita Dialízis Állomás**  
3980 Sátoraljaújhely, Mártírok u. 9.  
Orvos-igazgató: Dr. Nagy Attila  
Tel.: 47/323-101 Fax.: 47/323-102

**FMC Dialízis Központ Erzsébet Kórház**  
9400 Sopron, Győri út 15.  
Orvos-igazgató: Dr. Vaslaki Lajos  
Tel.: 99/319-194 Fax.: 99/319-194

**FMC Dialízis Központ SOTE I. Belklinika**  
1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a.  
Orvos-igazgató: Dr. Berta Klára  
Tel.: 210-1835 Fax.: 210-5964

**FMC Dialízis Állomás Szent Margit Kórház**  
1032 Budapest, Bécsi út 132.  
Orvos-igazgató: Dr. Árkossy Ottó  
Tel.: 436-9710 Fax.: 436-9714

**FMC Dialízis Állomás Péterfy Sándor Kórház**  
1076 Budapest, Péterfy Sándor u. 8-14.  
Orvos-igazgató: Dr. Rikker Csaba  
Tel.: 478-1050 Fax.: 478-1055

**FMC Dialízis Állomás Szentesi Kórház**  
6600 Szentés, Sima Ferenc u. 44-58.  
Orvos-igazgató: Dr. Haraszti Mihály  
Tel.: 63/560-320 Fax.: 63/560-321

sek alkalmazásában és fel tudja készíteni arra a beteget lelki és fizikai értelemben is. Ugyancsak a kijelölt centrumoknak van lehetősége az eritropoetin terápia alkalmazására, mely szintén nagyban javíthatja a betegek életminőségét. A különböző késői diabeteses szövődményeket a maguk összefüggésében és egységében kell tekintenünk és gondoznunk. A UKPD tanulmány jól mutatta, hogy a cukorbetegekre oly jellemző microvascularis szövődmények csökkentése 34%-ban vérnyomásfüggő és „csak” mintegy 25%-ban köszönhető az anyagcseréhez javításának. A halálozás

csökkentése pedig 16%-ban a hypertonia, 12%-ban az anyagcsere jó beállításának köszönhető. Természetesen mindezek mellett fontos figyelemmel követni a beteg lelki állapotát, hiszen közöttük érthetően igen gyakori a depressio, mely megfelelő kezeléssel szintén csökkenthető.

### Irodalomjegyzék:

1. P. Rossing.: *Promotion, prediction and prevention of progression of nephropathy in type 1 diabetes mellitus.* Diabetic Medicine, 15: 900-919, 1998.
2. D.Di Landro, C.Catalano, D.Lambertini et

- all: *The effect of metabolic control on development and progression of diabetic nephropathy.* NDT. 13(supp8):35-43,1998.
3. Mark E. Cooper: *Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy.* Lancet. 352:213-219, 1998.
  4. DCCT Research Group: *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression on long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.* N.Engl J Med, 329:977-986,1993.
  5. UK Prospective Diabetes Study Group: *Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complication in type 2 diabetes:* UKPDS 38. BMJ.317:703-713,1998:
  6. P.Voros, Z.Lengyel, V.Nagy, et all.:

- Diurnal blood pressure variation and albuminuria in normotensive patients with insulin-dependent diabetes mellitus.* NDT. 13:2257-2260, 1998.
7. *The Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of hypertension. The fifth report of the Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC, V).* Arch Intern Med 153: 154-183, 1993
8. Reinhard G. Bretzel: *Can we further slow down the progression to end-stage renal disease in diabetic hypertensive patients?* Journal of Hypertension 15 (suppl.2):83-88, 1997.
9. P. Voros, Z. Lengyel, Cs. Németh et al.: *The efficacy of long-term captopril treatment on micro- and macroalbuminuria in hypertensive diabetics.* Geriatric Nephrology and Urology 8; 65-68. 1998
10. C. Marcantoni, V. Ortalda, A. Lupo, G. Maschino.: *Progression of renal failure in diabetic nephropathy.* NDT. 13 (suppl 8):16-19, 1998.
11. Lam KS., Cheng IKP., Janus ED., Pang RWC.: *Cholesterol-lowering therapy may retard the progression of diabetic nephropathy.* Diabetologia 38:604-609, 1995.
12. G. Biesenbach, P. Grafinger, O. Janko and J. Zazgornik.: *Influence of cigarette-smoking on the progression of clinical diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients.* Clinical Nephrology 48:146-150, 1997.