

Прим. др Светлана Милошевић
Др Јелена Менковић

Дом здравља Земун, Београд

Улога лекара опште медицине у превенцији и дијагностици бубрежне болести и анемије код болесника са дијабетес мелитусом

Сажетак

Кључне речи:

дијабетес мелитус,
анемија,
дијабетесна нефропатија,
еритропоетин бета.

Увод. Многобројни су узроци хроничне бубрежне инсуфицијенције, а међу најчешћим је дијабетес са 15 одсто. Код 50% болесника са дијабетесом тип 1 јавља се хронична бубрежна инсуфицијенција. Анемија се веома рано појављује у току прогресије хроничне бубрежне болести и највећим делом је последица недостатка ендогеног еритропоетина. Рано откривање анемије код дијабетесних болесника и правовремена примена еритропоетина побољшава квалитет живота предиајализних болесника и успорава прогресију бубрежне слабости.

Циљ рада. Утврдити учесталост нефропатије код дијабетесних болесника, као и учесталост анемије и њеног лечења, уз потврду корелације између анемије и бубрежне болести.

Метод. У Дому здравља Земун анкетирано је 30 дијабетичара код којих је ниво хемоглобина био испод 11 g/l. Дијагноза дијабетесне нефропатије постављена је на основу патолошког налаза протеина у урину, као и на основу трајања дијабетеса. Извршена је класификација бубрежне слабости на 5 стадијума у односу на ниво гломеруларне филтрације.

Резултати. Сви испитаници (27% са дијабетесом тип 1) су били анемични. Заступљеност анемије прогресивно расте од првог до петог стадијума, терапија је спроведена код 78% болесника, најчешће применом препарата гвожђа (95,83%), а само код једног пацијента примењен је еритропоетин бета (4,17%). Дијабетесна нефропатија је установљена код 24 болесника (80%). Нефрологу је упућено 17 болесника (56,66%). Присуство хипертензије констатовано је код 28 пацијената (93,33%).

Закључак. Анемија као компликација код дијабетесних болесника, највероватније је последица бубрежног оштећења у склопу дијабетеса, али се не могу искључити и други доприносиоци механизми. Рана детекција хроничних бубрежних болесника на примарном нивоу, уз рано укључивање нефролога у тимско лечење, има велике предности јер спречава или одлаже бубрежну слабост, коморбидитете и смртност болесника. Благовремена дијагностика и корекција анемије бубрежног порекла, један је од важних циљева у раду лекара примарне здравствене заштите.

Увод

Хроничну бубрежну инсуфицијенцију (ХБИ) можемо дефинисати као постепено, прогресивно, иреверзибилно пропадање нефрона до границе када преостали број нефрона не може нормално да обавља физиолошке функције бубрега и тиме одржава нормалну хомеостазу организма. Настаје када се број функционалних гломерула сведе на свега једну трећину. Најчешћи узроци ХБИ су: наследне болести бубрега 25%, дијабетес 15%, полицистизам 9%, хипертензија 9%, нефросклероза, пијелонефритис 6%. У око 50% болесника са дијабетесом тип 1 развија се ХБИ због оштећења гломеруларних капилара и задебљања базалне мембране. Нодусна интеркапиларна склероза се сматра карактеристичним и специфичним променама за дијабетесну нефропатију. Учесталост дијабетесне нефропатије код дијабетеса тип 2 је знатно ређа и среће се код 10% ових болесника¹.

Код ХБИ је оштећена функција и гломерула и тубуларног апарата, па је зато поремећена како екскреторна, тако и хомеостатска функција бубрега, тј. укупна бубрежна функција је смањена у зависности од степена бубрежног оштећења, тако да се функција сваког преосталог нефрона повећава. Повећани рад преосталих нефрона доводи до хемодинамских промена, као што су хиперперфузија и хиперфилтрација - повећање јачине гломеруларне филтрације (ЈГФ). Услед пораста ЈГФ сваког преосталог нефрона, настаје хиперплазија и хипертрофија како проксималних, тако и дисталних (нешто мање) тубула. Напоменуте појачане активности преосталих нефрона истовремено доводе до њиховог постепеног пропадања са последичним падом ЈГФ. Развија се гломерулосклероза, дегенеративне промене у ћелијама тубула и постепена фиброза интерстицијума. У одмаклој фази ХБИ бубрези су смањени, скврчени са знатно редукованим кортексом, а високо вредно ткиво замењено везивним¹.

Симптоми ХБИ у највећој мери су последица неадекватног уклањања токсичних метаболита, недовољне продукције еритропоетина и метаболита витамина D². Анемија је позната последица али и рани симптом бубрежне слабости. У поређењу са осталим бубрежним обољењима, анемија се код болесника са дијабетесом јавља веома рано и тежег је степена². Резултати опсежних студија показују да болесници са дијабетесом имају двоструко већу вероватноћу за настанак анемије у односу на болеснике са истим степеном бубрежне слабости али без дијабетеса³. Благовремено откривање анемије код оболелих од дијабетеса је веома важно, јер она значајно ремети радну способност и квалитет живота, а такође повећава морбидитет и погоршава исход болести.

Еритропоетин (ЕПО) је хормон, основни регулатор еритроцитопоезе, неопходан за завршно диферентовање

матичних ћелија еритроцитопоезе. Откриће Голдвасера (*Goldwasser*) 1957. год. да је бубрег извор хормона који регулише еритропоезу, добија своју потврду девет година касније када је изоловао хормон из урина, који је 1985. године као новорекомбинантни облик по први пут примењен у клиничкој пракси⁴. Касније су експерименталне студије потврдиле да је бубрег примарно место синтезе ЕПО у одраслих, при чему је улога јетре у његовој синтези занемарљива⁵. Синтеза ЕПО је регулисана механизмом негативне повратне спреге и зависи од снабдевености ткива кисеоником. Хипоксија стимулише синтезу ЕПО а не ослобађање већ синтетисаног ЕПО депонованог у бубрегу. Међу хипопрولیферативним анемијама посебно место заузимају тзв. анемије у *хроничним болестима*, чијем настанку, поред осталих чинилаца, доприноси и неадекватна синтеза ЕПО. Може се рећи да је основни узрок анемије код ХБИ недостатак ЕПО, који је последица оштећења бубрежног ткива у коме се ЕПО синтетише⁶.

Анемија се најчешће јавља управо код болесника са дијабетесом који истовремено имају и дијабетесом узроковану бубрежну слабост, али она такође може настати и много раније у фази нормалне бубрежне функције и микроалбуминурије⁷. Правовремено откривање анемије код оболелих од дијабетеса је веома важно, јер анемија значајно доприноси погоршању и исходу болести. Код пацијената са ЈГФ испод 60 ml/min/1,73 m² потребно је пратити и контролисати крвну слику ради откривања анемије одређивањем хемоглобина и хематокрита. Суверен лек у лечењу реналне анемије је хумани рекомбиновани ЕПО, који се у нашој земљи још увек недовољно користи. Лечење анемије треба почети већ у раном стадијуму ХБИ². Многи симптоми ХБИ су последица анемије, тако да рана примена ЕПО значајно побољшава квалитет живота предиајализних болесника, поправља вредности хемоглобина и хематокрита, превенира хипертрофију леве коморе, смањује инциденцију инфекција и успорава прогресију ХБИ⁴. Међутим, и поред наведених чињеница, анемија код дијабетесних болесника је веома често непрепозната и, наравно, нелечена. Рано укључивање нефролога у тимско лечење хроничних бубрежних болесника спречава и одлаже бубрежну слабост, отказ рада бубрега и коморбидитет, смањује хоспитализацију као и смртност болесника.

Бубрежна функција се не може процењивати само мерењем концентрације урее и креатинина у серуму, јер серумски креатинин није довољно ни сигурно мерило функције бубрега. Препорука је да лекари у примарној здравственој заштити врше израчунавање гломеруларне филтрације. Рана детекција бубрежних болесника на примарном нивоу уз сарадњу са интернистима, саветовалиштем за дијабетес и нефролозима, има велике предности јер омогућава прецизно дефинисање основног бубрежног обољења као и превенцију и

лечење бубрежне слабости. Предност раног упућивања нефрологу такође доприноси успоравању напредовања установљене бубрежне слабости (регулација гликемије, регулација хипертензије, корекција анемије, рестрикција прекомерног уноса беланчевина). Користи су вишеструке а односе се и на спречавање појаве коморбидитета, као и спречавање кардиоваскуларних компликација.

Последице касног упућивања нефрологу су вишеструке, јер тако одлажемо примену нефропротективне терапије, корекцију метаболичких поремећаја, кардиопротективне терапије; касни припрема за дијализну процедуру, неадекватна едукација и рехабилитација болесника, као и висок степен кардиоваскуларног оболевања и висок морталитет.

Циљ рада

Циљ овог истраживања је био да се утврди учесталост нефропатије код болесника са дијабетесом, учесталост анемије (и њеног лечења) код дијабетесних болесника, као и да се потврди корелација између анемије и бубрежне болести.

Метод

У току 2006. године спроведена је мулти-центрична студија у 18 домова здравља Србије, а један од учесника је био и Дом здравља Земун. Анкетирано је 30 дијабетичара. Контролни преглед је обављен након месец дана. Поштујући протокол истраживања укључени су дијабетичари код којих је ниво хемоглобина био испод 11 g/l. Остали параметри: пол, године живота, телесна тежина и телесна висина, тип дијабетеса, терапија дијабетеса, висина крвног притиска, гликемија, вредности хемоглобина, хематокрита, феритин, концентрација гвожђа и креатинина у серуму. Јачина гломеруларне филтрације израчуната је по *MDRD* формули:

$$eGFR = 186 \times \text{серум креатинин}^{-1,154} \times \text{године}^{-0,202} \times (0,742 \text{ за жене})$$

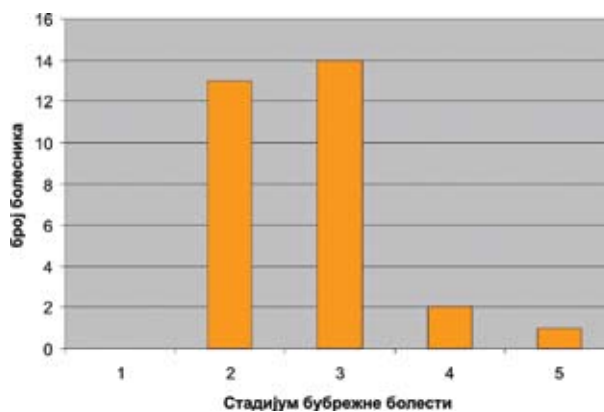
Свим болесницима је извршен преглед урина. Болесници са позитивном протеинуријом упућивани су нефрологу ради откривања природе и врсте обољења бубрега, а болесницима са негативном протеинуријом одређивана је микроалбуминурија.

Стадијуми бубрежне болести су класификовани на следећи начин: вредност ЈГФ преко 90 ml/min стадијум I (оштећење бубрега са нормалном или повећаном ЈГФ); 60-89 ml/min стадијум II (оштећење бубрега са благом редукцијом ЈГФ); 30-59 ml/min стадијум III (умерена редукција ЈГФ); 15-29 ml/min стадијум IV (значајно смањење ЈГФ); испод 15 ml/min стадијум V (терминална бубрежна инсуфицијенција).

Резултати

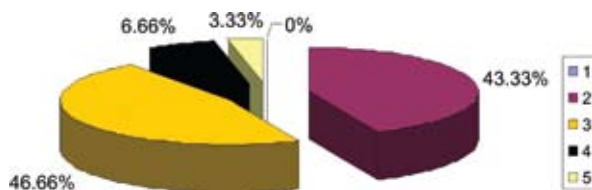
У раду је приказано 30 болесника са дијабетес мелитусом чије су вредности хемоглобина (*Hb*) биле испод 11 g/l. Од укупног броја испитаника било је 18 особа женског и 12 особа мушког пола, средњег старосног доба 66,4±11,2 год. са просечним трајањем дијабетеса 13,4±5,2 год. Дужина трајања дијабетеса је најкраћа у првом стадијуму бубрежне болести (9,4±5,6 год.), а најдуже у петом стадијуму (16,9±5,6 год.). Од 30 испитаника, 8 је имало дијабетес тип 1 (27%) а 22 дијабетес тип 2 (73%).

Анализом биохемијских налаза уочено је да су нивои азотних материја у серуму (уреа и креатинин) били лако повећани, чинило се да и ЈГФ неће бити видно промењена. Коришћење *MDRD* формуле за одређивање ЈГФ уз калкулатор, омогућило је да се одреди стадијум бубрежне болести испитаним болесницима. Највећи број болесника је био у трећем стадијуму - 14 (46,66%), затим у другом - 13 (43,33%), док је двоје - 6,66% болесника било у четвртном и само један (3,33%) у петом. Није било болесника са нормалном бубрежном функцијом (први стадијум). Дакле, серумски креатинин није довољно ни сигурно мерило на основу кога се процењује функција бубрега (графикон 1).



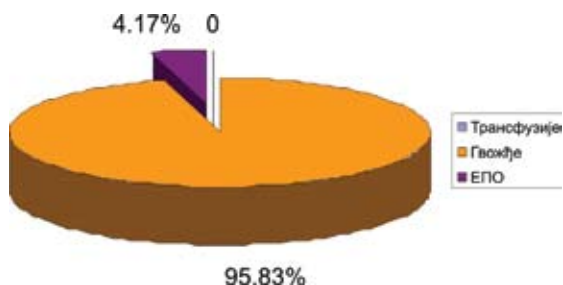
Графикон 1. Дистрибуција болесника у односу на стадијум бубрежне болести

По протоколу, сви изабрани испитаници већ су били дијабетичари са установљеном анемијом (вредност хемоглобина - *Hb* испод 11 g/l). Заступљеност анемије прогресивно расте од првог до петог стадијума (графикон 2).



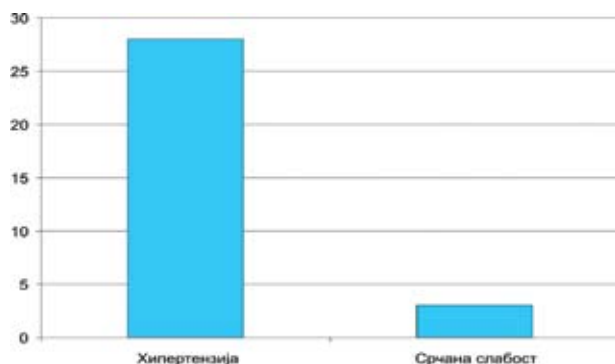
Графикон 2. Дистрибуција анемије код болесника са дијабетесом зависно од стадијума бубрежне болести

Лечење је предузето код 23 болесника (78%), док остали болесници нису примали терапију за лечење анемије. Терапија анемије је спроведена уз примену (углавном) препарата гвожђа (95,83%), а само код једног пацијента примењен је рекомбинантни хумани еритропоетин (4,17%). Трансфузија крви није примењена код ниједног болесника (графикон 3).



Графикон 3. Терапија анемије

Највећи број испитиваних болесника имао је хипертензију 28 (93,33%), а срчану слабост троје (10%) (графикон 4).



Графикон 4. Коморбидитет код дијабетесних болесника

Хипертензија је присутна у високом проценту још у фази нормалне бубрежне функције, а све је заступљенија са падом бубрежне функције. Такође, и број болесника са срчаном слабошћу расте са напредовањем бубрежне слабости.

Од 30 испитаника, нефрологу је упућено 17 (56,66%) (табела 1).

Табела 1. Упућивање болесника са дијабетесом нефрологу зависно од стадијума бубрежне болести

Стадијум ХББ*	Упућивање нефрологу Не	Да	Укупно
1.	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
2.	8 (61.54%)	5 (38.46%)	13 (100%)
3.	5 (35.72%)	9 (64.28%)	14 (100%)
4.	0 (0%)	2 (100%)	2 (100%)
5.	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)
6.	13 (43.33%)	17 (56.67%)	30 (100%)

*ХББ – хронична бубрежна болест

Са погоршањем ХБИ фреквенција упућивања нефрологу расте.

Закључак

Испитивање 30 болесника са дијабетесом, који је просечно трајао 13,4 године, а који су имали хемоглобин испод 11 g/l, откривено је да су сви болесници имали смањен клиренс креатинина, а 17 је имало клиренс креатинина испод 60 ml/min.

Анемија се у високом проценту јавља код болесника са дијабетесом, и то веома рано током еволуције бубрежне болести. Анемија је последица али и рани симптом бубрежне слабости. Препорука је да се код болесника са ЈГФ испод 60 ml/min/1,73 m² обавезно прати и контролише крвна слика ради откривања анемије одређивањем хемоглобина и хематокрита. Најзначајнији узрок настанка анемије је функционални недостатак еритропоетина, мада су од значаја и други разлози, као што је дефицит гвожђа и системска инфламација.

Резултати показују да примењено лечење анемије није у складу са препорукама, што значи да нису сви анемични болесници били под терапијом. Лечење је претежно спровођено применом препарата гвожђа, док се еритропоетин препоручује у веома ниском проценту.

Налази указују и на значајан коморбидитет код дијабетесних болесника, нарочито висок проценат хипертензије, али и срчане инсуфицијенције.

Лекари у примарној здравственој заштити морају водити рачуна о благовременом упућивању ових болесника нефрологу, а **идеално** је када је ЈГФ око 60 ml/min (израчуната из креатинина из серума), као и у случајевима када постоји повећан ризик од појаве бубрежне болести иако је функција бубрега уредна (хипертензија, дијабетес, хиперлипидемија, пушач). **Обавезно** обраћање нефрологу је када је ЈГФ испод 30 ml/min; када постоји протеинурија (стална или повремена), са или без присуства болести које могу представљати ризик за појаву бубрежне слабости (хипертензија, дијабетес, хиперлипидемија), као и када постоји хематурија (стална или повремена).

Све ово указује на неопходност тимског рада добром интердисциплинарном сарадњом на свим нивоима здравствене заштите, као и за усаглашавањем критеријума у превенцији, дијагностици и лечењу ових болесника.

Само поштујући ове критеријуме омогућавамо бољи исход лечења, превенцију коморбидитета и бољи квалитет живота наших болесника.

Svetlana Milosevic,
M.D. Primarius
Jelena Menkovic, M.D.
Health Centre Zemun, Belgrade

The role of general practitioner in prevention and diagnostics of renal disease and anemia in patients with diabetes mellitus

Abstract

Key words:

Diabetes mellitus,
anemia,
diabetic nephropathy,
erythropoietin.

Background. Chronic renal disease (CRD) is well known complication in patients with diabetes mellitus (15%); especially in those suffering from diabetes type 1 (50%). Anemia is an early sign of diabetic nephropathy and its probable cause is shortage of endogenous production of erythropoietin. Early detection of anemia in diabetic patients and adequate substitution with erythropoietin in predialysis patients improves their quality of life and postpones the end stage of renal failure.

Aims. The aim of the study was to assess the occurrence and progression of CRD in diabetic patients and establish the correlation to the treatment. Also we wanted to prove correlation between anemia and kidney disease.

Method. In Health centre Zemun we used questionnaire for 30 diabetic patients with hemoglobin level under 11 gr/l. Diagnosis of diabetic nephropathy was based on pathological findings of albumen in urine, and duration of diabetes. Classification of renal failure in five stages was based on glomerular filtration rate.

Results. All 30 patients with diabetes [27% with type 1 diabetes] exhibited anemia. Severity of anemia has progressive direction from first to fifth stage. 78% of patients were treated, mostly with medicaments containing iron [55.83%]. Only one patient was treated with erythropoietin beta [4.17%]. Diabetic nephropathy was ascertained in 24 patients [80%]. 17 patients were referred to nephrologists [56.66%]. 28 patients [93.33%] were hypertensive

Conclusion. The most probable cause of anemia, as complication of diabetes, is renal damage in diabetic nephropathy, but there is possibility that some other mechanisms are involved in the process. The most essential is early detection of patients with CRD on primary level of health care and involvement of a nephrologist in the team of medical care as soon as possible, in order to avoid or postpone renal failure, other co morbidities and eventually death. Early diagnostics and correction of anemia of renal origin is one of the most important issues in primary health care practice.

Литература

1. Поповић Ј, Жигић Д, Иванковић Д. *Нефроурологија у раду породичног лекара*, Секција опште медицине СЛД, Београд 2001.
2. Димковић Н. *Еритропоетин бета у лечењу анемије код болесника са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом*. Медицински преглед 5-6, година LX, Нови Сад, 2007:235-239.
3. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. *Association of kidney function with anaemia: the third national health and nutrition examination survey (1998-1994)*. Arch Intern Med 2002; 162:1401-8.
4. Димковић Н. *Примена еритропоетина у преддијализном периоду*. Мед. прегл. 2007;56:151-154.
5. Esbach JW. *Eritropoetin - An overview*. Am J Kidney Dis 1991; 18 (Suppl 4): 3-8.
6. Стефановић С. *Хематологија*. Медицинска књига, Београд-Загреб, 1989.
7. Димковић Н. *Анемија код болесника са дијабетес мелитусом*. Мед. Прегл. 2007;60:225-226.
8. Harnett JD, Kent GM, Foley RN, Parfrey PS. *Cardiofunction and hematocrit level*. Am J Kid Dis 1995;25:S3-S4.
9. Weiss LG, Clyne N, Fihlho JD, Frisenette-Fish C, Kursk J, Svensson B, on behalf of the Swedish Study Group. *The efficacy of once weekly compared with two or three times weekly subcutaneous epoetin: results from a randomized controlled multicentre trial*. Nephrol Dial Trans plant, 2000;15:2014-19.