

Nowe spojrzenie na nefropatię cukrzycową

Agnieszka Szadkowska

Klinika Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Przebieg kliniczny cukrzycy typu 1

**Prezentacja
kliniczna
cukrzycy**

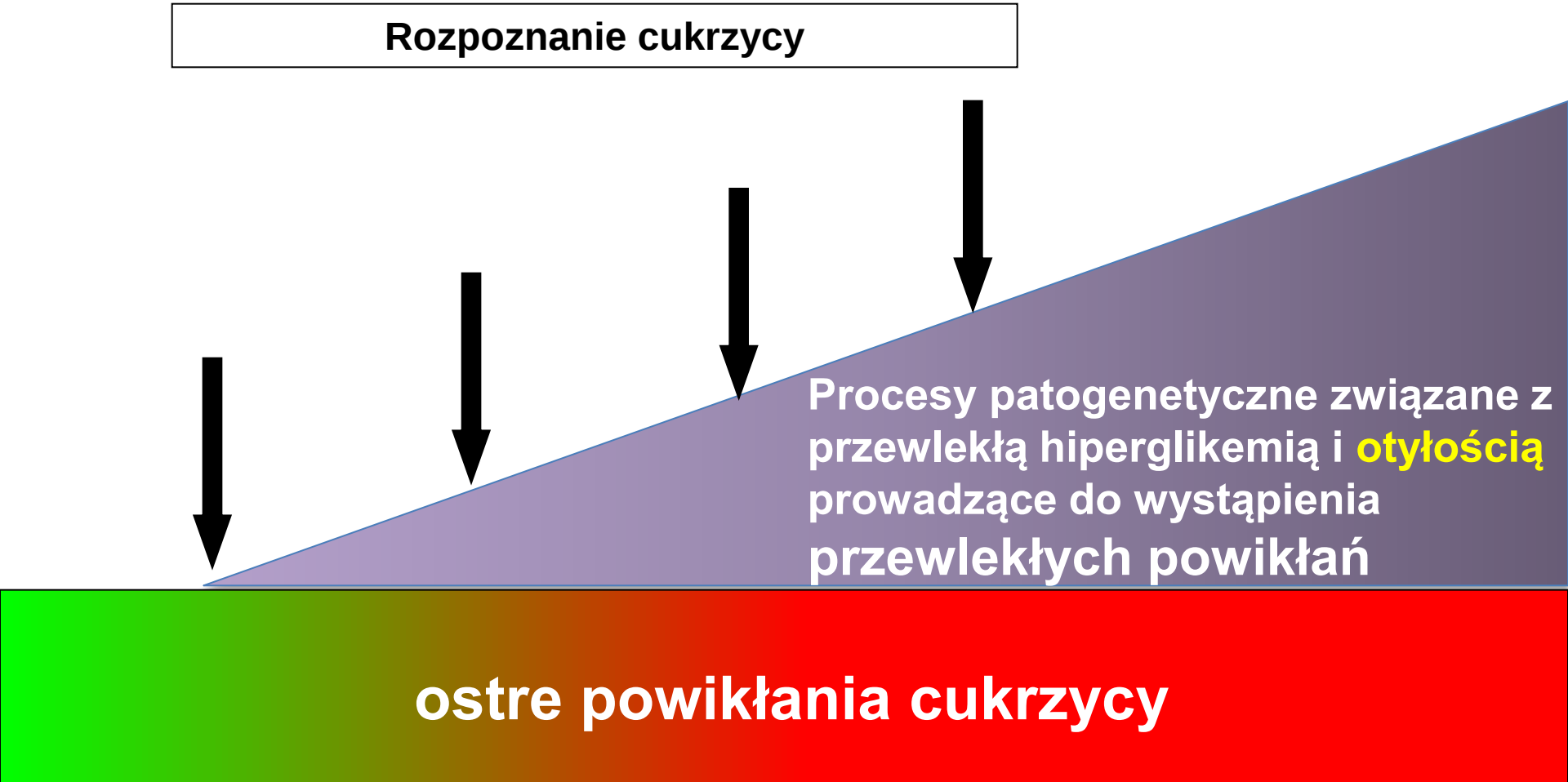


**Procesy patogenetyczne związane
z przewlekłą hiperglikemią
prowadzące do wystąpienia
przewlekłych powikłań**

ostre powikłania cukrzycy

Przebieg kliniczny cukrzycy typu 2

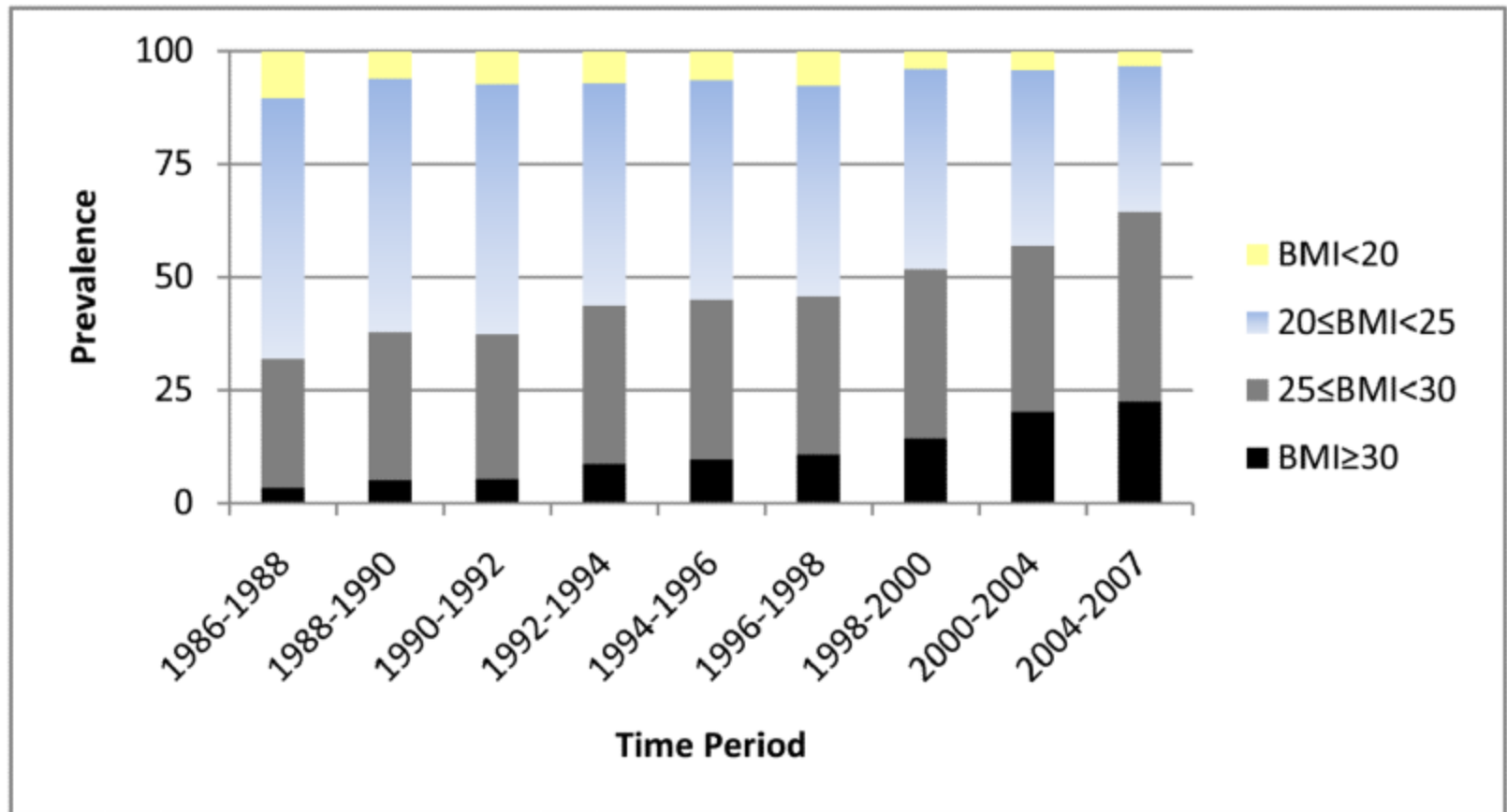
Rozpoznanie cukrzycy



Procesy patogenetyczne związane z przewlekłą hiperglikemią i **otyłością** prowadzące do wystąpienia przewlekłych powikłań

ostre powikłania cukrzycy

Otyłość u pacjentów z cukrzycą typu 1 - epidemiologia



Temporal patterns in overweight and obesity in type 1 diabetes

Cele leczenia cukrzycy

- Zapobieganie ostrym powikłaniom
- **Profilaktyka rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy**
- Zapewnienie pacjentom jakości życia jak najbardziej zbliżonej do sposobu życia osób zdrowych
- Zapewnienie pacjentom prawidłowego rozwoju fizycznego i psychicznego

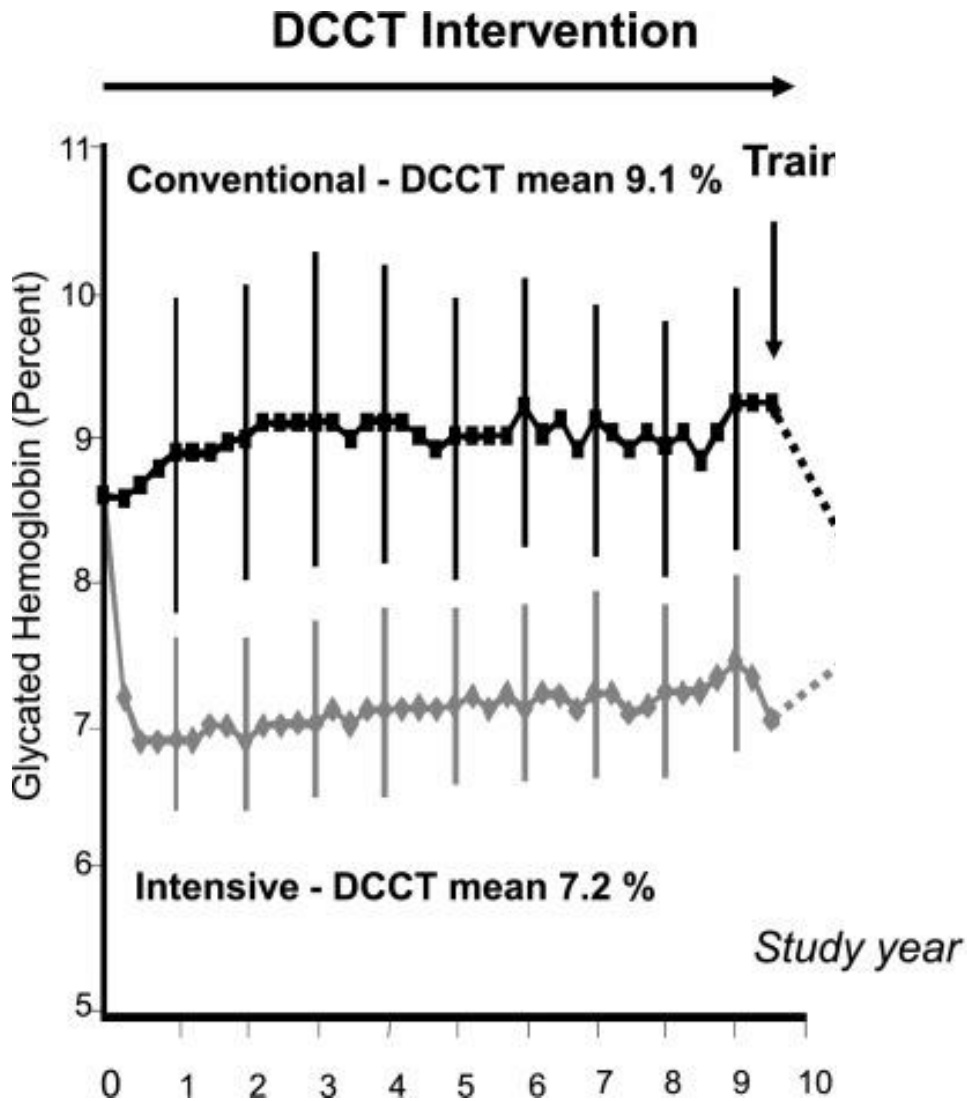
Przebieg cukrzycowej choroby nerek wg Mogensena

Stadium	Główne cechy	GFR ml/min	Albuminuria	Ciśnienie tętnicze
Stadium I	Hiperfiltracja i przerost nerek	ok. 150	Może być podwyższone	Prawidłowe
Stadium II Cukrzyca krótkotrwała		z lub bez hiperfiltracji	Prawidłowe	Prawidłowe
Stadium II Cukrzyca długo trwająca	Pogrubienie błony podstawnej, rozpręgnięcie mezangium	z lub bez hiperfiltracji	Prawidłowe	Prawidłowe lub lekko podwyższone
Stadium III Zmiany wczesne	Wczesna nefropatia	ok. 160	30-100 mg/dobę	Często podwyższone
Zmiany późne		ok. 130	100-300 mg/dobę	Często podwyższone
Stadium IV Zmiany wczesne	Jawna nefropatia	ok. 130-70	Białkomocz	Często nadciśnienie
Zmiany pośrednie		ok. 70-30	Białkomocz	Często nadciśnienie
Zmiany zaawansowane		ok. 30-10	Białkomocz	Często nadciśnienie
Stadium V	Mocznica	0-10	Zmniejszenie się białkomoczu	Często podwyższone przed dializą

Cukrzycowa choroba nerek

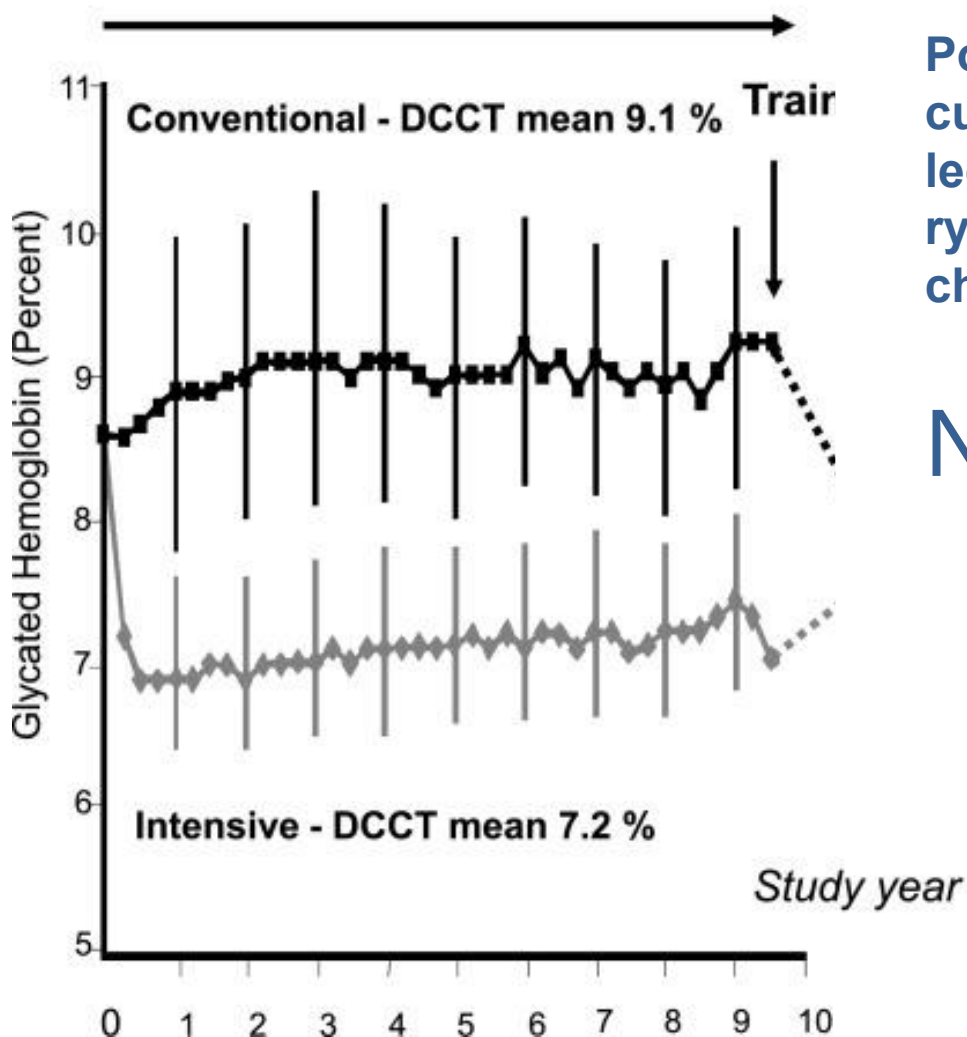
- Przewlekła cukrzycowa choroba nerek występuje u wszystkich pacjentów.
- Nefropatia cukrzycowa występuje u ok. 10-30% chorych.

Badanie DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)



Badanie DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)/

DCCT Intervention

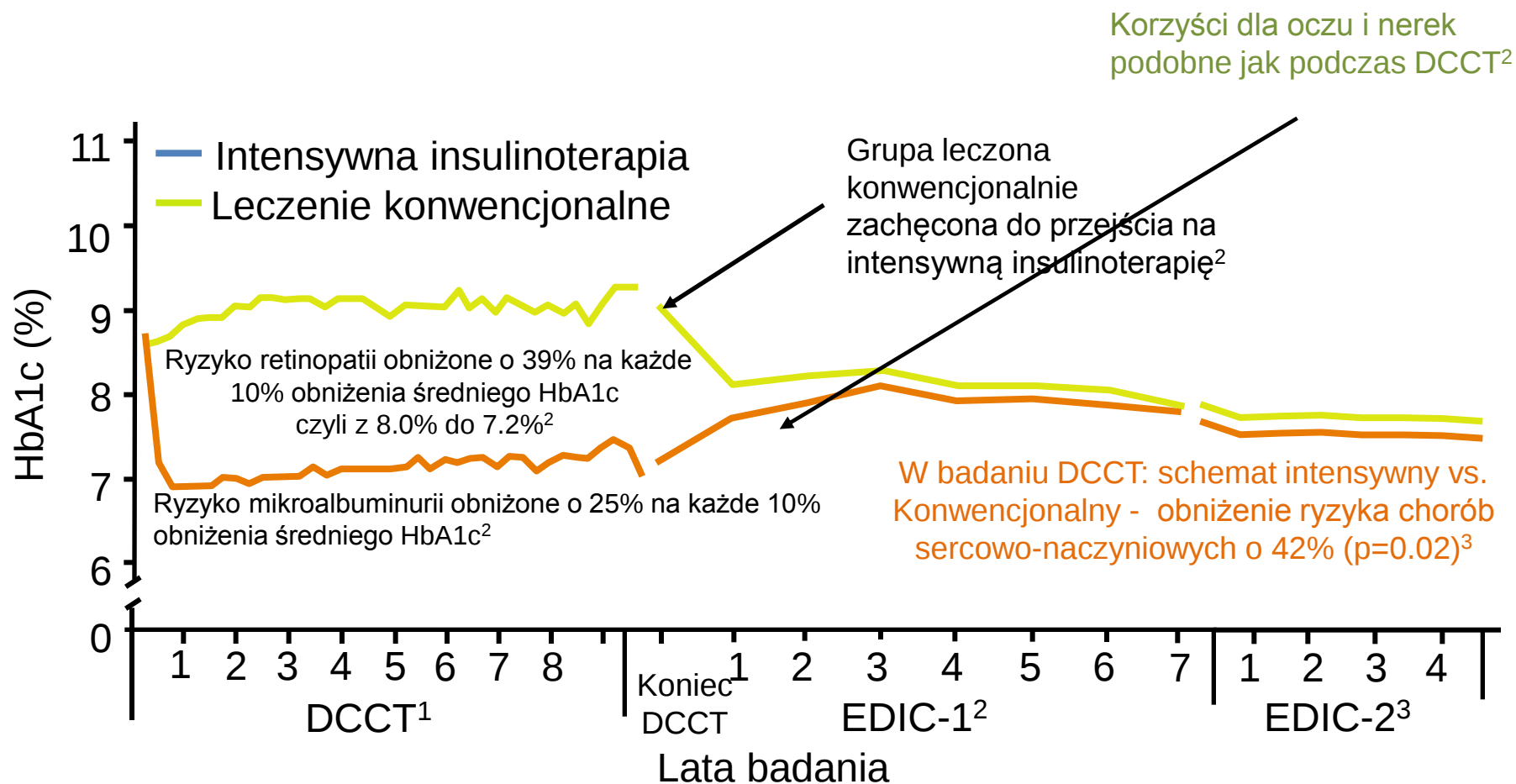


Poprawa wyrównania metabolicznego cukrzycy związana z intensyfikacją leczenia spowodowała zmniejszenie ryzyka powikłań choroby u pacjentów chorych na cukrzycę typu 1

Nefropatii – 54%



Badanie DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)/ Badanie EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications)



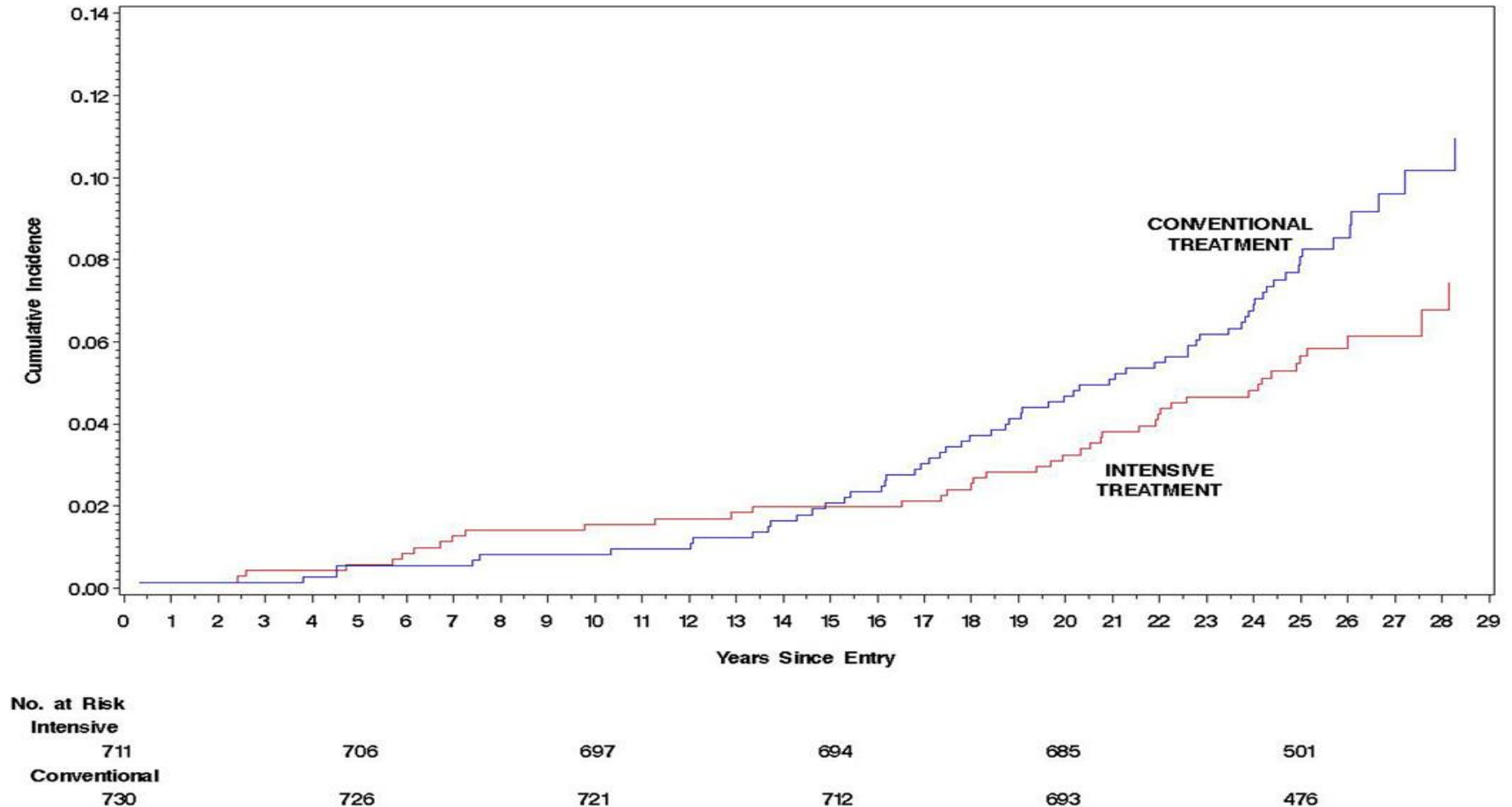
1. DCCT Research Group. N Engl J Med 1993;329:977–86. Powielono za zgodą.

2. DCCT/EDIC Research Group. JAMA 2002;287:2563–9.

3. Nathan DM, i wsp. N Engl J Med 2005;353:2643–53.

Association between seven years of intensive treatment of type 1 diabetes and long term mortality

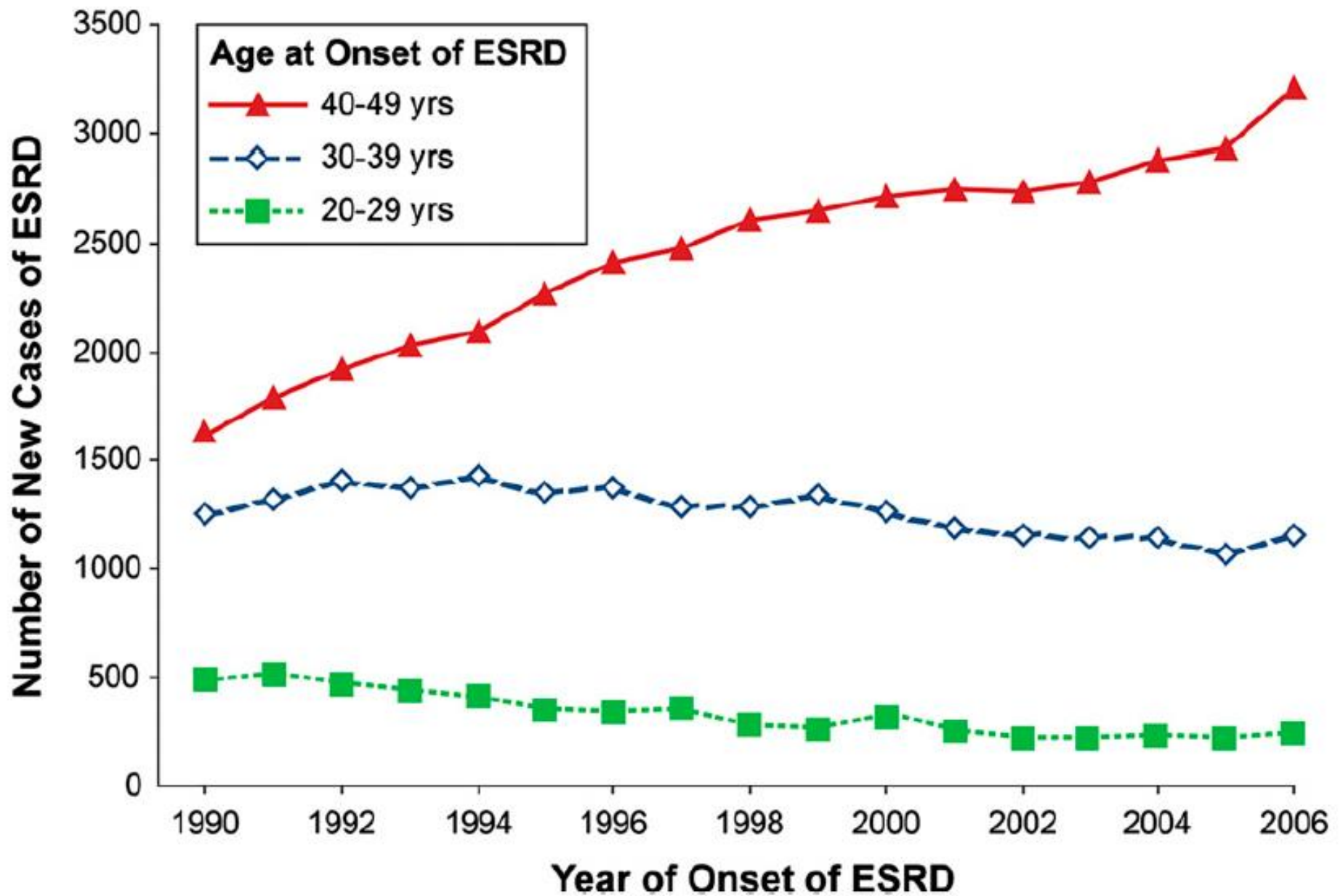
The DCCT/EDIC Research Group *JAMA*. 2015 January 6; 313(1): 45–53.

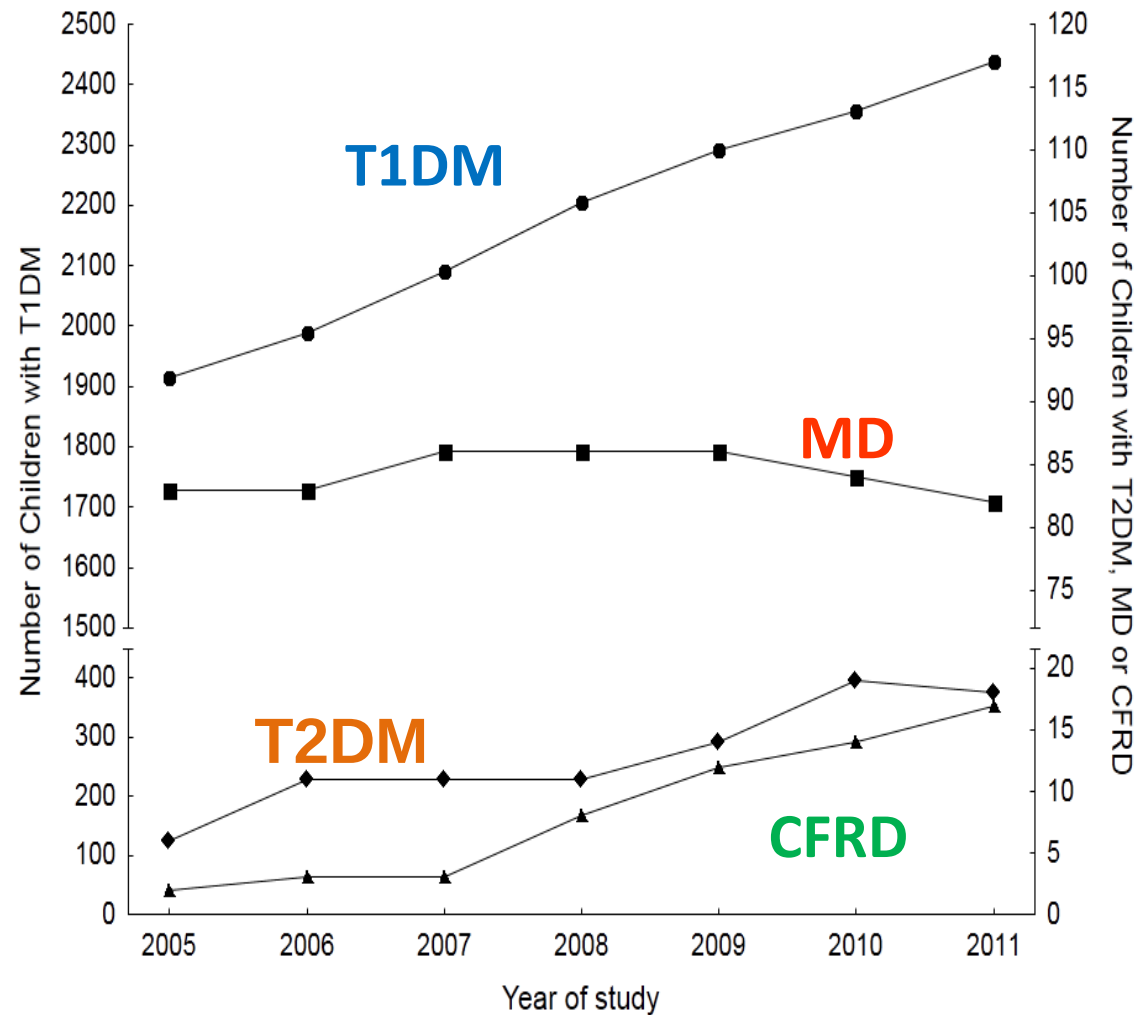
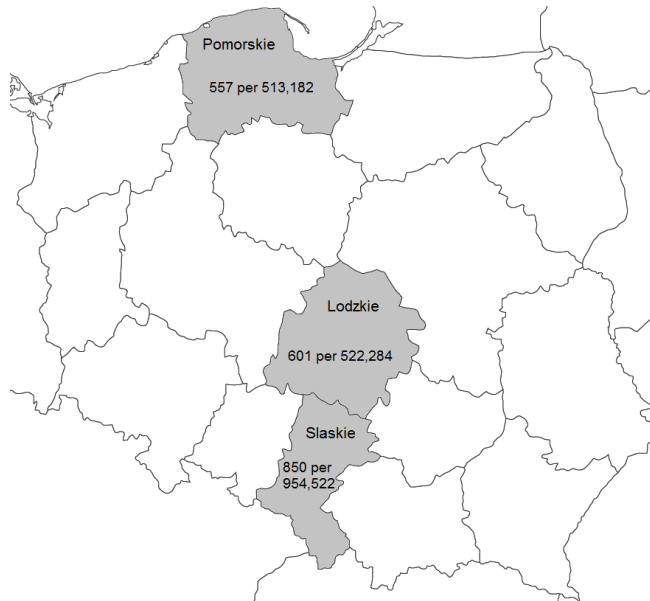


Association between seven years of intensive treatment of type 1 diabetes and long term mortality

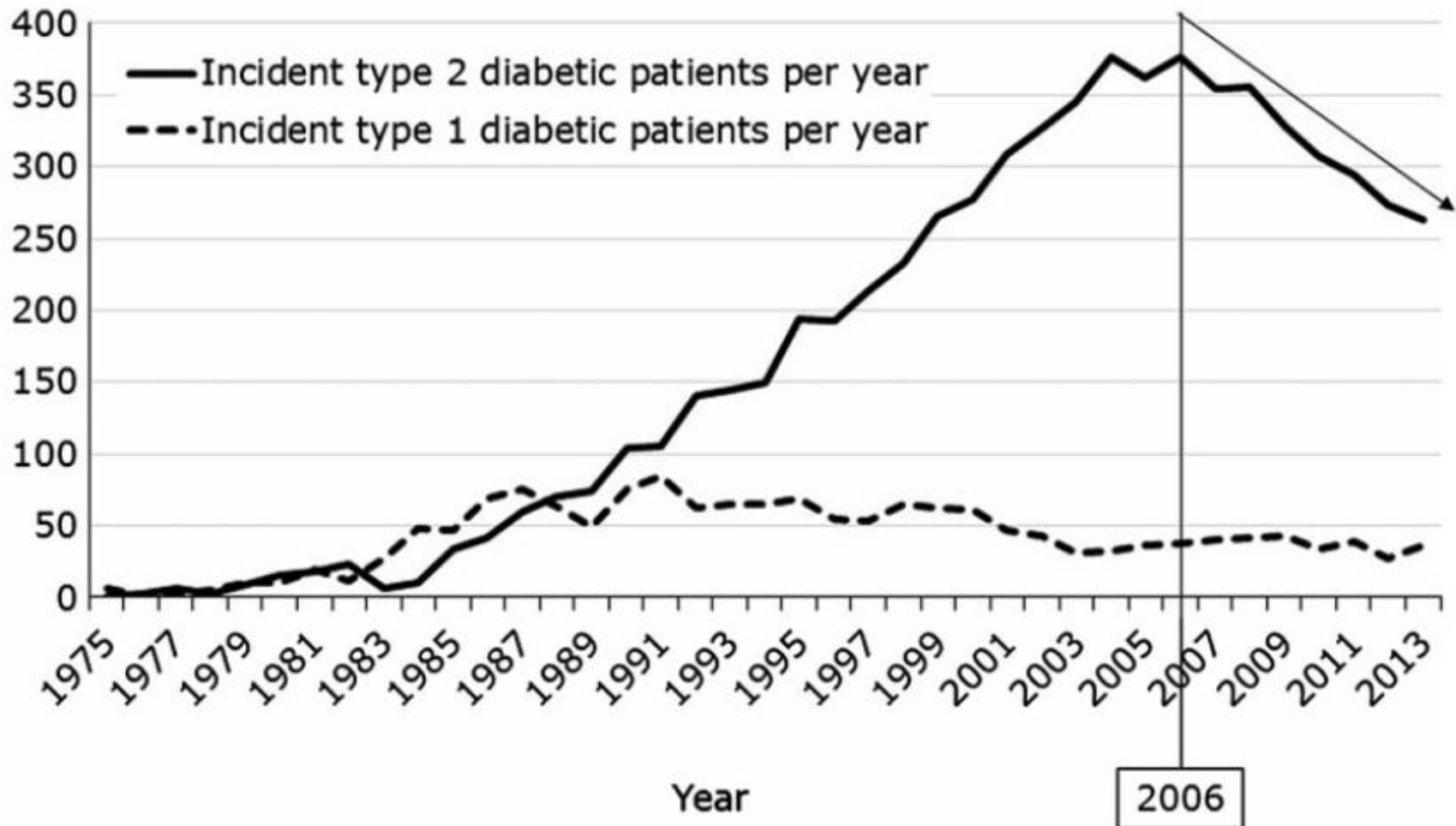
The DCCT/EDIC Research Group *JAMA*. 2015 January 6; 313(1): 45–53.

	Total	Intensive	Conventional
	N (%)	N (%)	N (%)
Overall	107 (100)	43 (40.2)	64 (59.8)
DERI Causes of Death			
Diabetic renal	7 (6.5)	1 (2.3)	6 (9.4)
Acute complications	19 (17.8)	9 (20.9)	10 (15.6)
DKA	8 (7.5)	3 (7.0)	5 (7.8)
Diabetic Coma Unspecified	2 (1.9)	1 (2.3)	1 (1.6)
Hypoglycemia	9 (8.4)	5 (11.6)	4 (6.3)
Accident / Suicide	18 (16.8)	13 (30.2)	5 (7.8)
Accident	11 (10.3)	8 (18.6)	3 (4.7)
Suicide	7 (6.5)	5 (11.6)	2 (3.1)
Cardiovascular	24 (22.4)	9 (20.9)	15 (23.4)
Infections	4 (3.7)	1 (2.3)	3 (4.7)
Cancer	21 (19.6)	7 (16.3)	14 (21.9)
Other, non-diabetes	5 (4.7)	1 (2.3)	4 (6.3)
Other, diabetes	1 (0.9)	0 (0)	1 (1.6)
Unknown	8 (7.5)	2 (4.7)	6 (9.4)



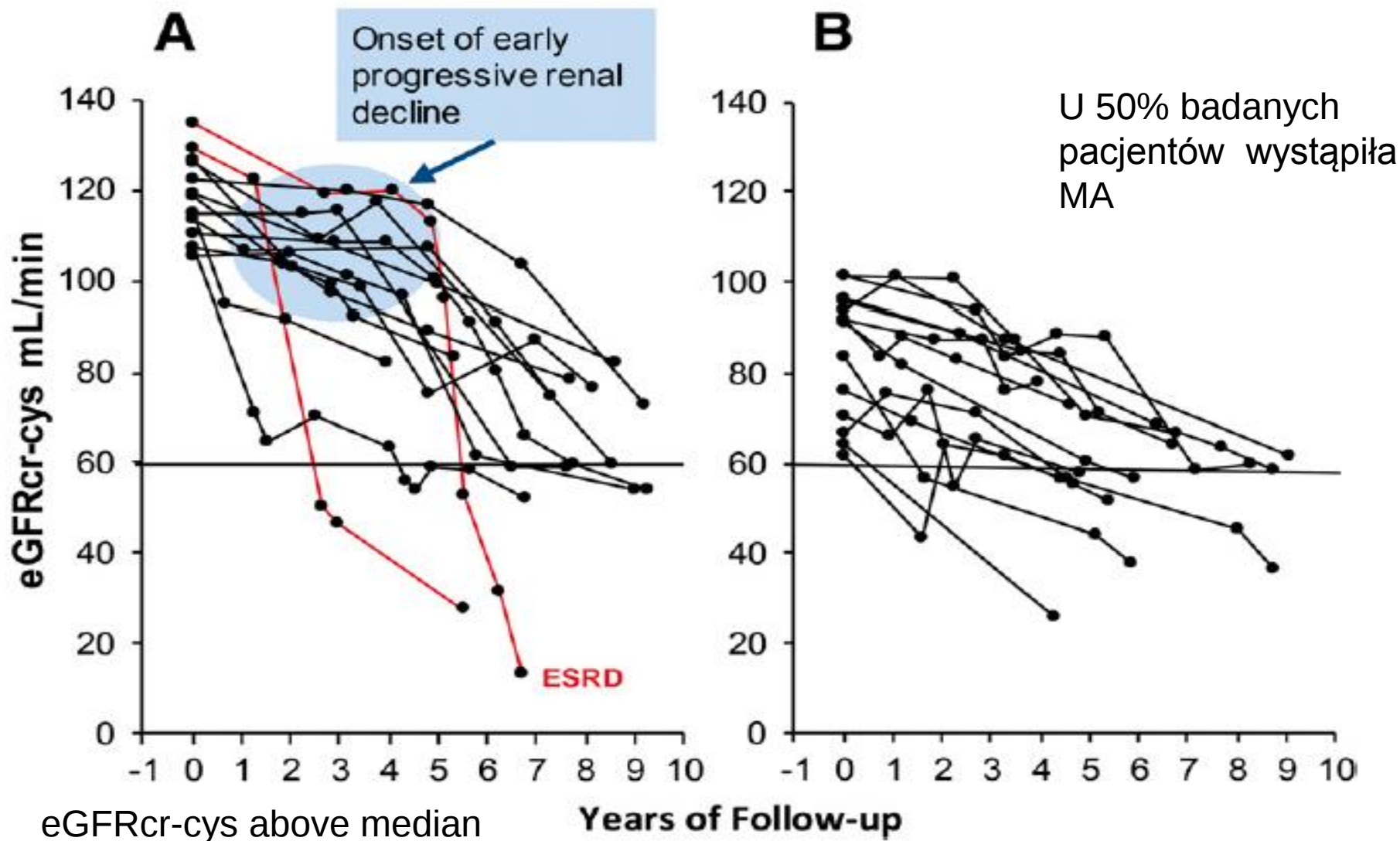


Annual incidence of patients with DKD to RRT in Austria.



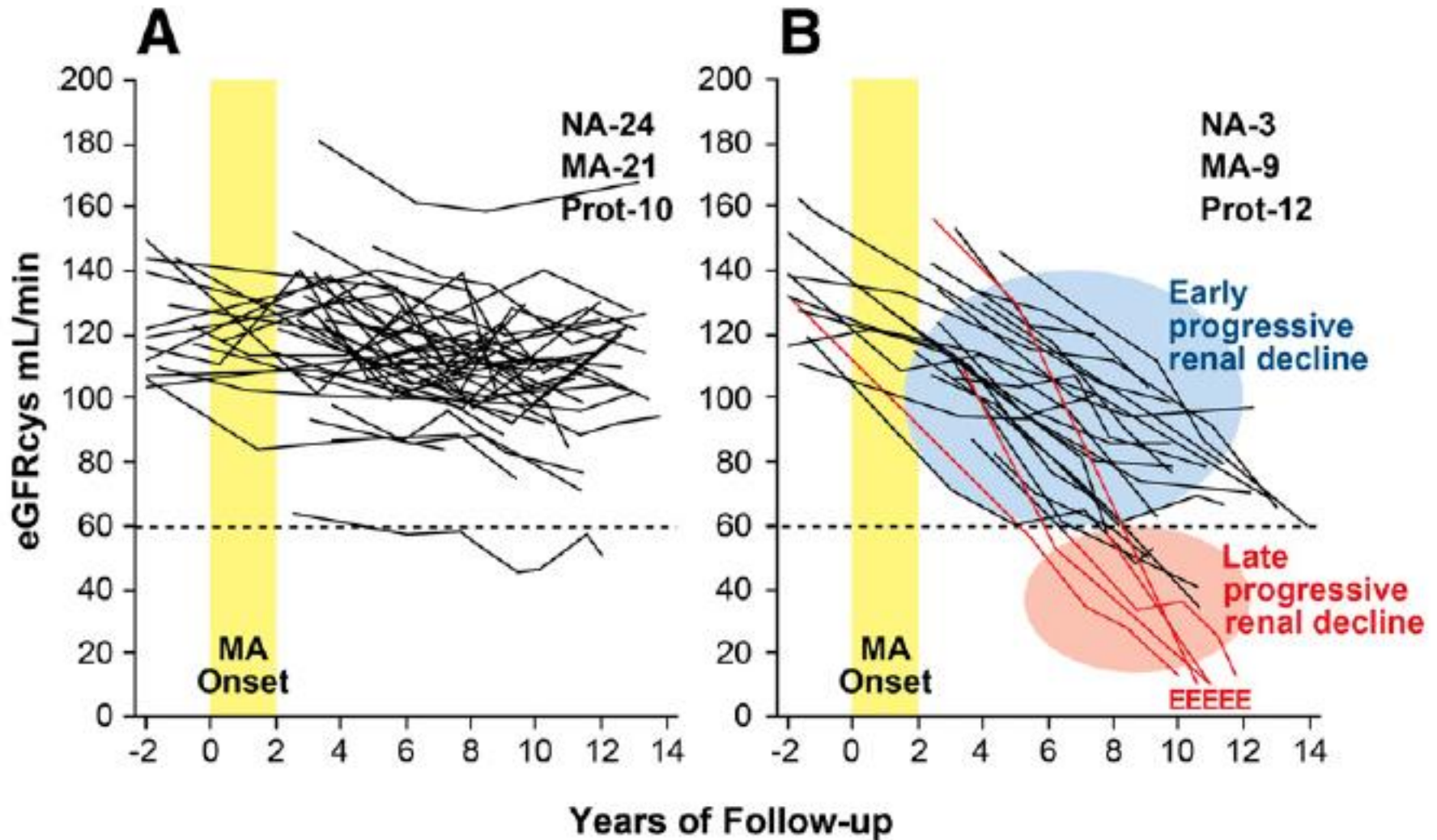
2nd Joslin Kidney Study

eGFRcr-cys trajektorie u pacjentów zT1D z NA i progresywnym pogorszeniem czynności nerek (obniżenie GFRcr-cys $\geq 3.3\%/year$) podczas 4–10 letniej obserwacji



Joslin Kidney Study

Trajektorie eGFRcys u pacjentów z T1D z nowo stwierdzoną MA



2nd Joslin Kidney Study

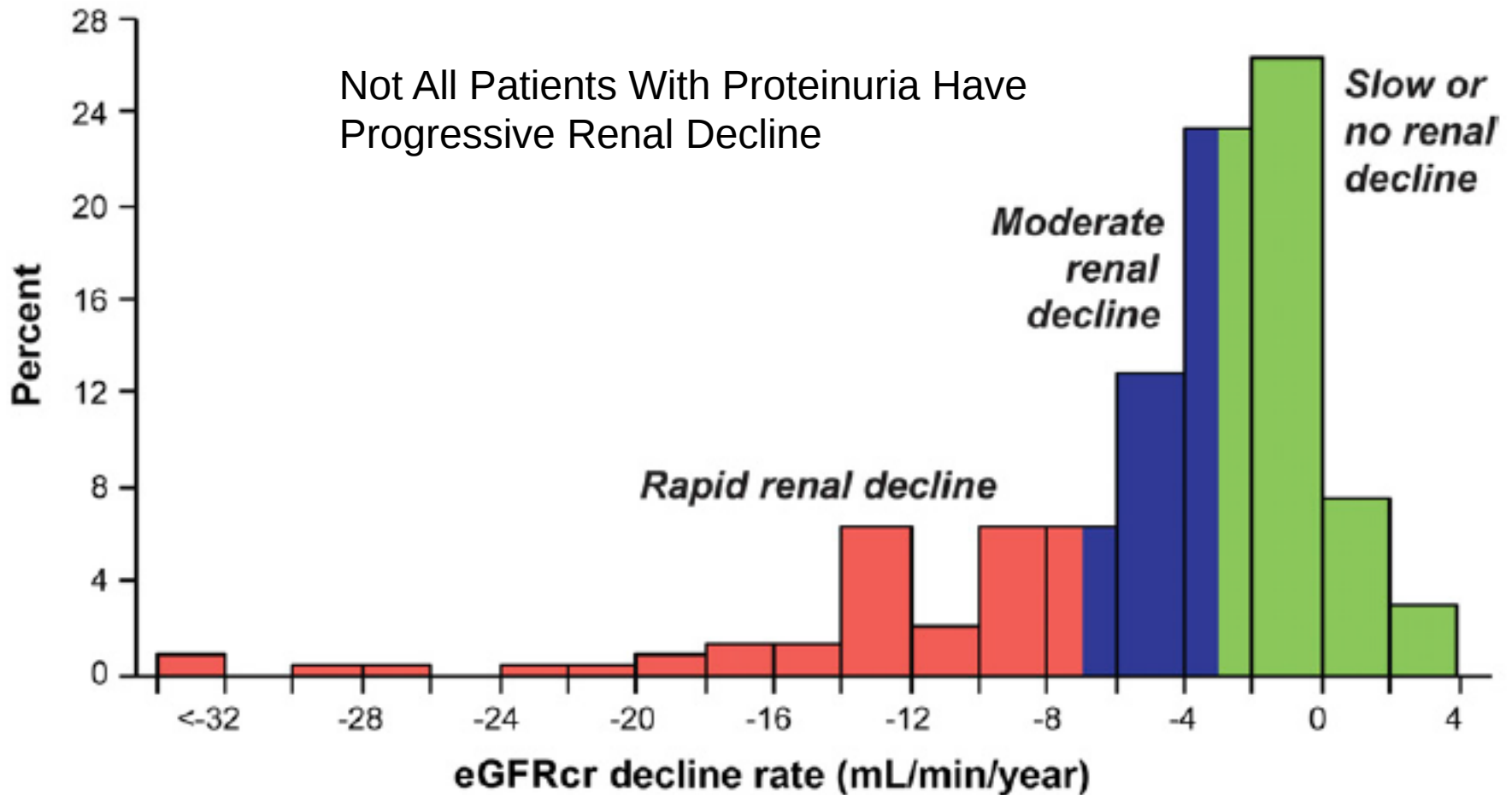
Table 1—Frequency of decliners (eGFRcr-cys loss ≥ 3.3 %/year)

eGFRcr-cys (mL/min)	NA	MA
≥ 90	505 (7)	329 (24)
60–89	71 (18)	106 (40)
30–59	19 (21)	78 (48)
Total	595 (10)	513 (32)

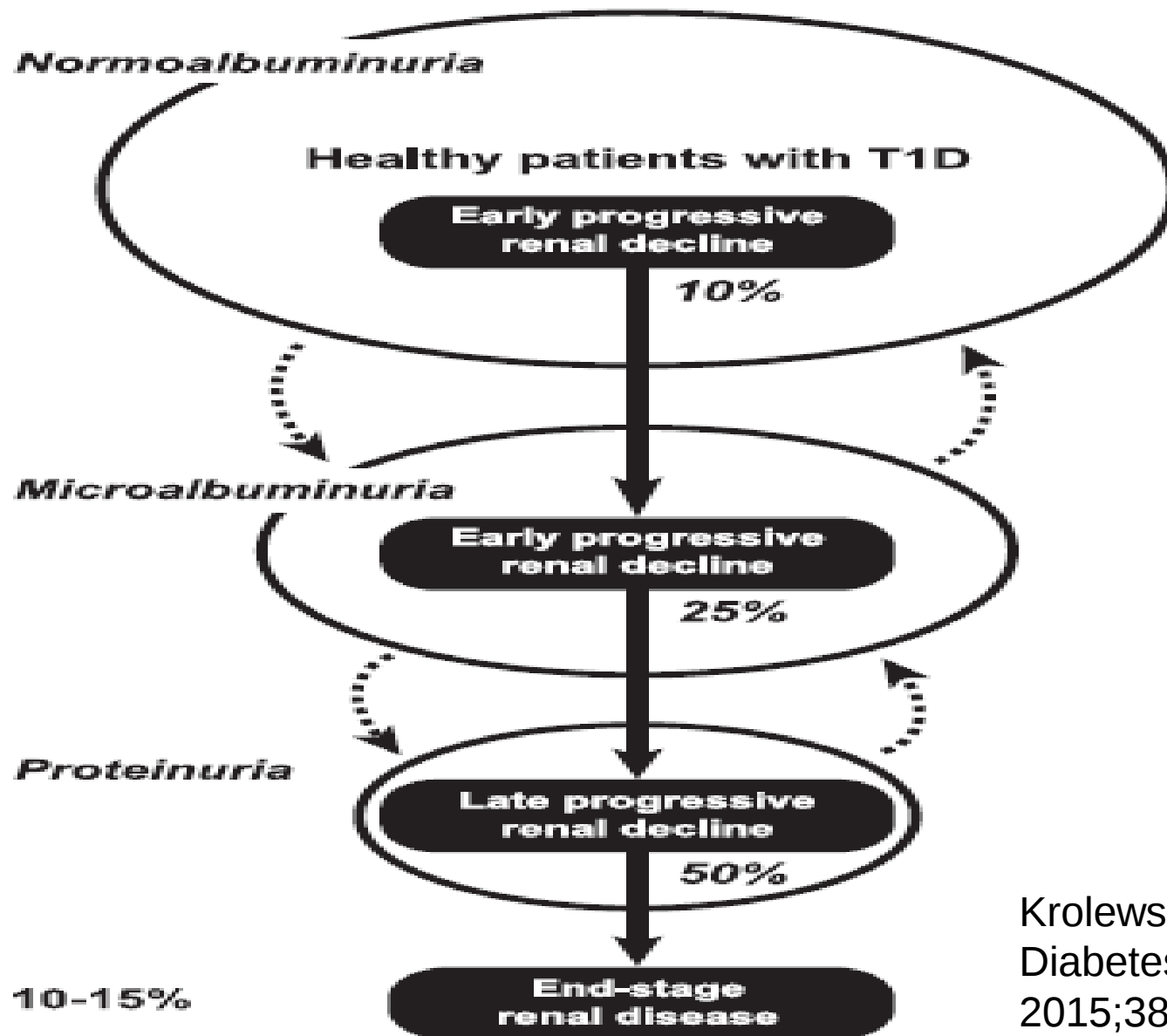
Data are *n* (%). Observed during 4–10 years of follow-up in the study group included in the 2nd Joslin Study on Natural History of Early Renal Decline in T1D according to CKD stages and presence of NA and MA at entry into the follow-up (A.S.K., unpublished data).

2nd Joslin Kidney Study

Distribution of slopes of eGFRcr changes in 240 subjects with proteinuria who entered the study with normal renal function and were followed for 7–18 years.



A new paradigm of diabetic nephropathy



Krolewski A.
Diabetes Care
2015;38:954–962 |

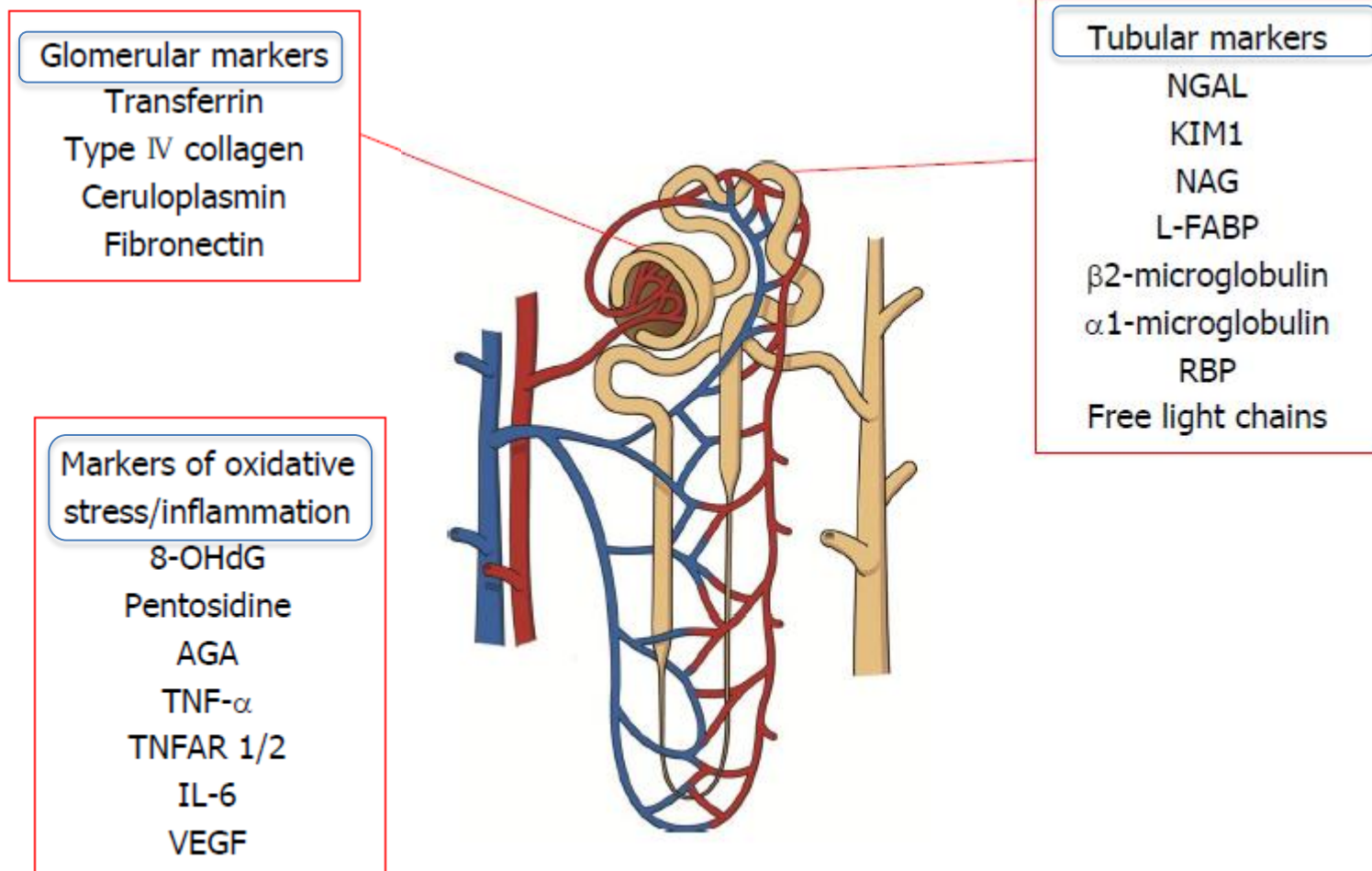
2nd Joslin Kidney Study

- Nie wiadomo, czy początkowe zaburzenia czynności nerek dotyczą kłębuszków, cewek, śródmiąższu czy naczyń.
- Nieznane są mechanizmy inicjujące nefropatię i prowadzące do jej progresji.
- Brak zwierzęcych modeli naśladujących przebieg progresywnego pogarszania czynności nerek, z tego powodu badania dotyczące etiologii tych zaburzeń muszą być przeprowadzane na pacjentach chorych na cukrzycę.

Table 1 Summary of biomarkers with potential utility in diagnosis of diabetic nephropathy

Biomarker	Serum/plasma or urine	Type of marker	Status in DN	Potential for additional information beyond UAE	Ref.
Transferrin	Urine	Glomerular	Elevated	Predicts MA	[30-35]
Type IV collagen	Urine	Glomerular	Elevated	Rises in parallel with UAE, even in nonalbuminuric stage	[36-41]
Ceruloplasmin	Urine	Glomerular	Elevated	Predicts MA	[33,42-44]
Fibronectin	Plasma/urine	Glomerular	Both elevated	No	[32,45]
NGAL	Urine	Tubular	Elevated	Marker of glomerular hyperfiltration	[46-53]
KIM1	Urine	Tubular	Elevated	Marker of glomerular hyperfiltration	[49,50,53-57]
NAG	Urine	Tubular	Elevated	Comparable to UAE	[30,58-64]
L-FABP	Urine	Tubular	Elevated	No	[52,65-66]
A1M	Urine	Tubular	Elevated	No	[30,39,63,69-74]
RBP	Urine	Tubular	Elevated	No	[17,30,69,72-75]
FLCs	Urine	Tubular	Elevated	No	[17,63,69,72-75]
8-OHdG	Urine	Oxidative stress	Elevated	Predicts DN but value in comparison to MA remains unclear	[77-80]
Pentosidine	Urine/serum	Oxidative stress	Both elevated	No	[61,81-86]
AGA	Urine	Oxidative stress	Elevated	Urinary excretion predicts MA	[91-97]
TNF- α	Urine/serum	Inflammatory	Both elevated	No	[88,92,98-100]
TNFR 1/2	Serum	Inflammatory	Elevated	Predictive of onset of stage 3-5 CKD independent of albuminuria status	[99-101]
IL-6	Urine/serum	Inflammatory	Serum levels elevated	No	[99,101-103]
VEGF	Urine/serum	Inflammatory	Urinary levels elevated	No	[104-108]

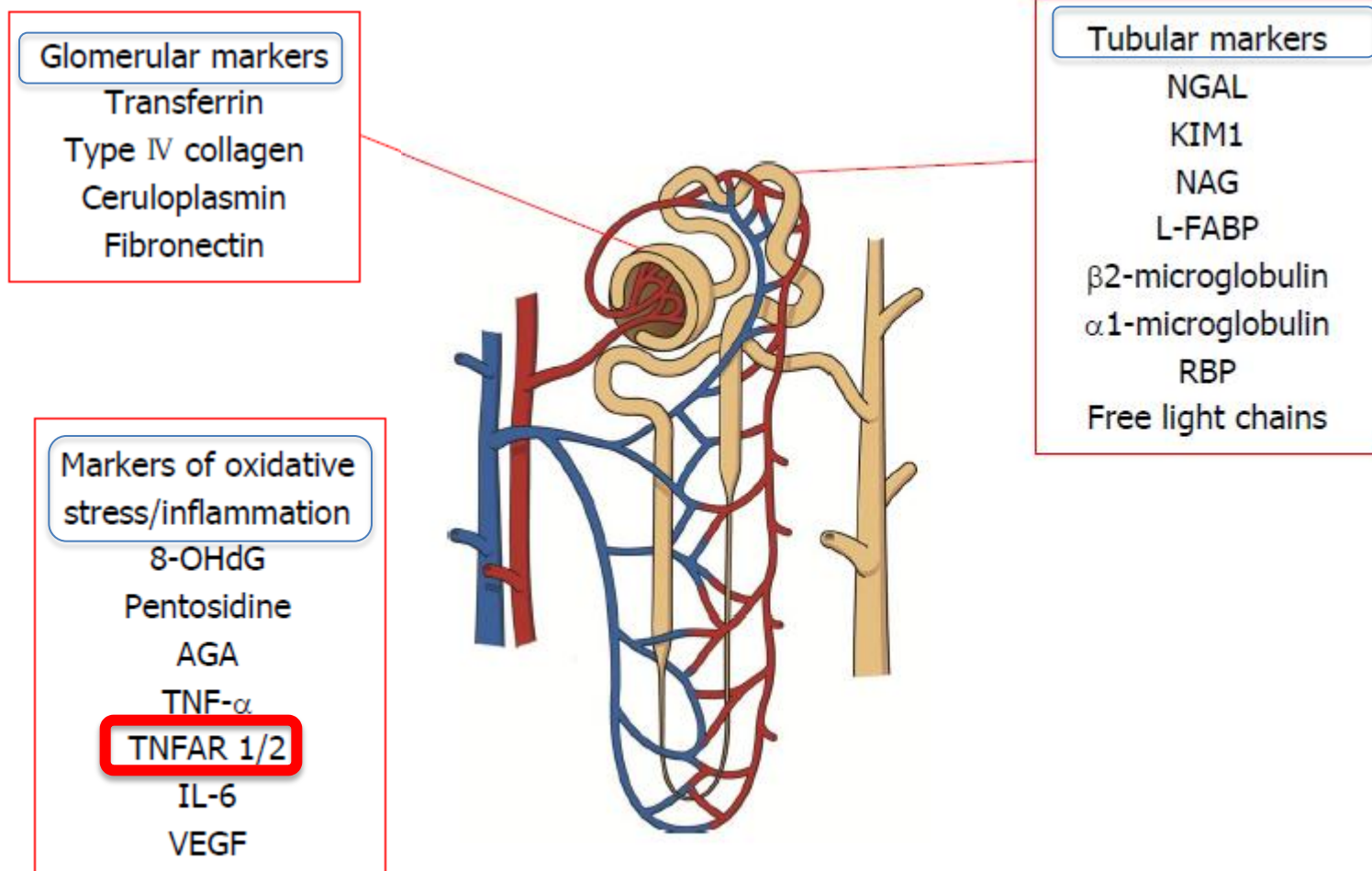
Biomarkery nefropatii cukrzycowej



Biomarkery w moczu

- Urinary concentrations of IL-6, IL-8, MCP1, IP-10, and MIP-1d all five markers were significantly higher in decliners than nondecliners and identical in nondecliners regardless of whether MA or NA was present.
- The multiplicity of marker elevations distinguished decliners from nondecliners best.
- In multivariate analysis, elevation of two or more urinary cytokines/chemokines was strongly associated with future risk of early progressive renal decline (odds ratio 5.4 [95% CI 1.9, 15.6]).

Biomarkery nefropatii cukrzycowej



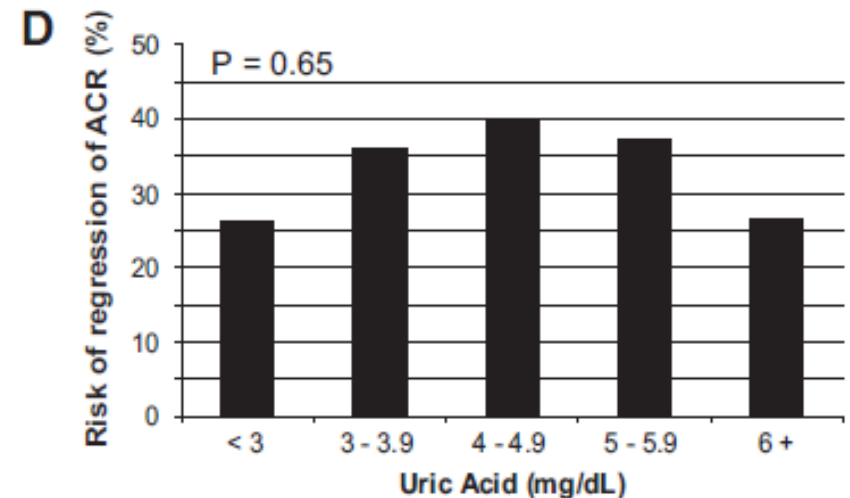
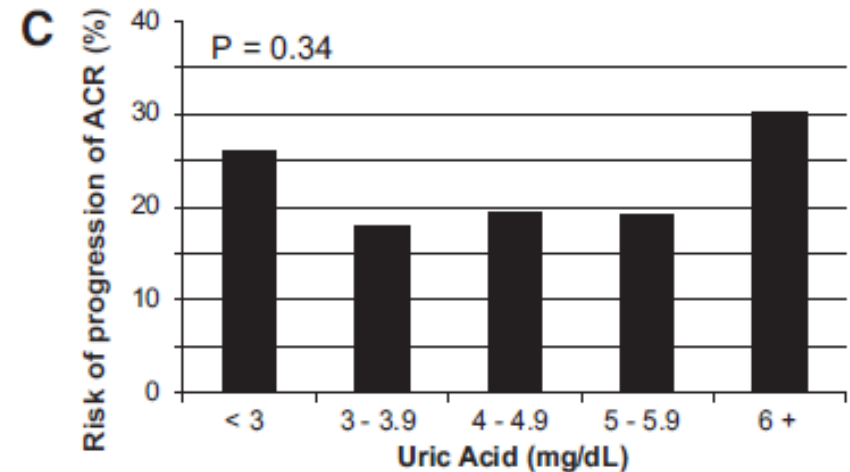
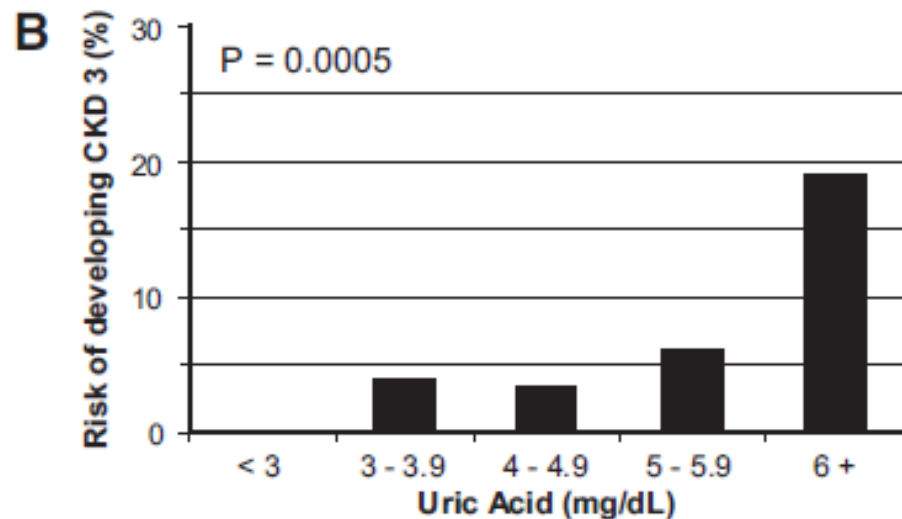
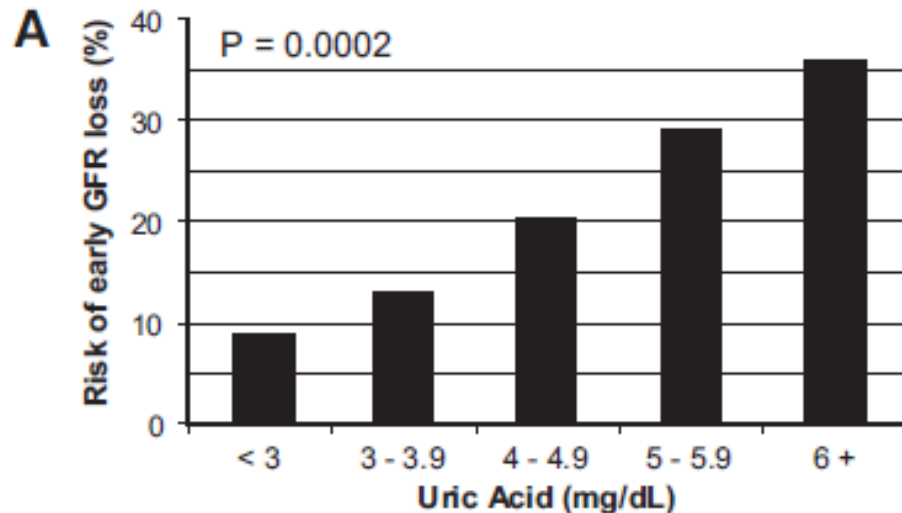
Receptor TNF

- Najsilniejszy predyktor progresji do przewlekłej niewydolności nerek w stadium 3 u chorych z cukrzycą typu 1 i przedkliniczną nefropatią
- Najsilniejszy predyktor schyłkowej niewydolności nerek w Joslin Proteinuria Cohort (cukrzyca typu 1 i makroalbuminuria)
- Wykazuje interakcję z glikemią – zwiększone ryzyko przy złym wyrównaniu cukrzycy

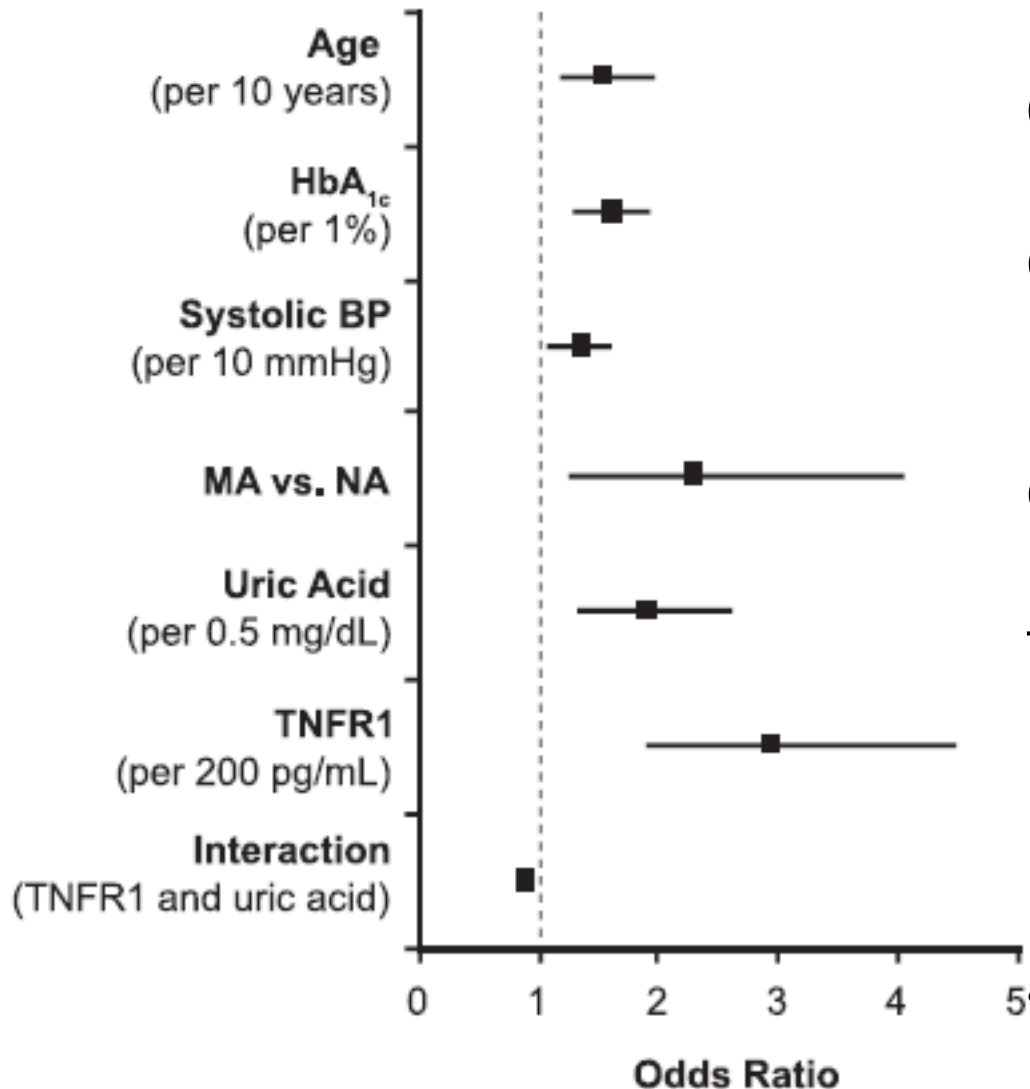
Gohda T et al. Am Soc Nephrol. 2012, 516-24
Skupien J et al. Diabetes Care. 2014 :2601-8.

High-Normal Serum Uric Acid Increases Risk of Early Progressive Renal Function Loss in Type 1 Diabetes

Ficociello LH et al., Diabetes Care 2010



Joslin Kidney Study



Risk of progressive renal decline according to baseline clinical characteristics and serum markers in a cohort of patients with NA and MA enrolled in the 2nd Joslin Kidney Study and followed for 4–10 years.

The results of multiple logistic analyses.

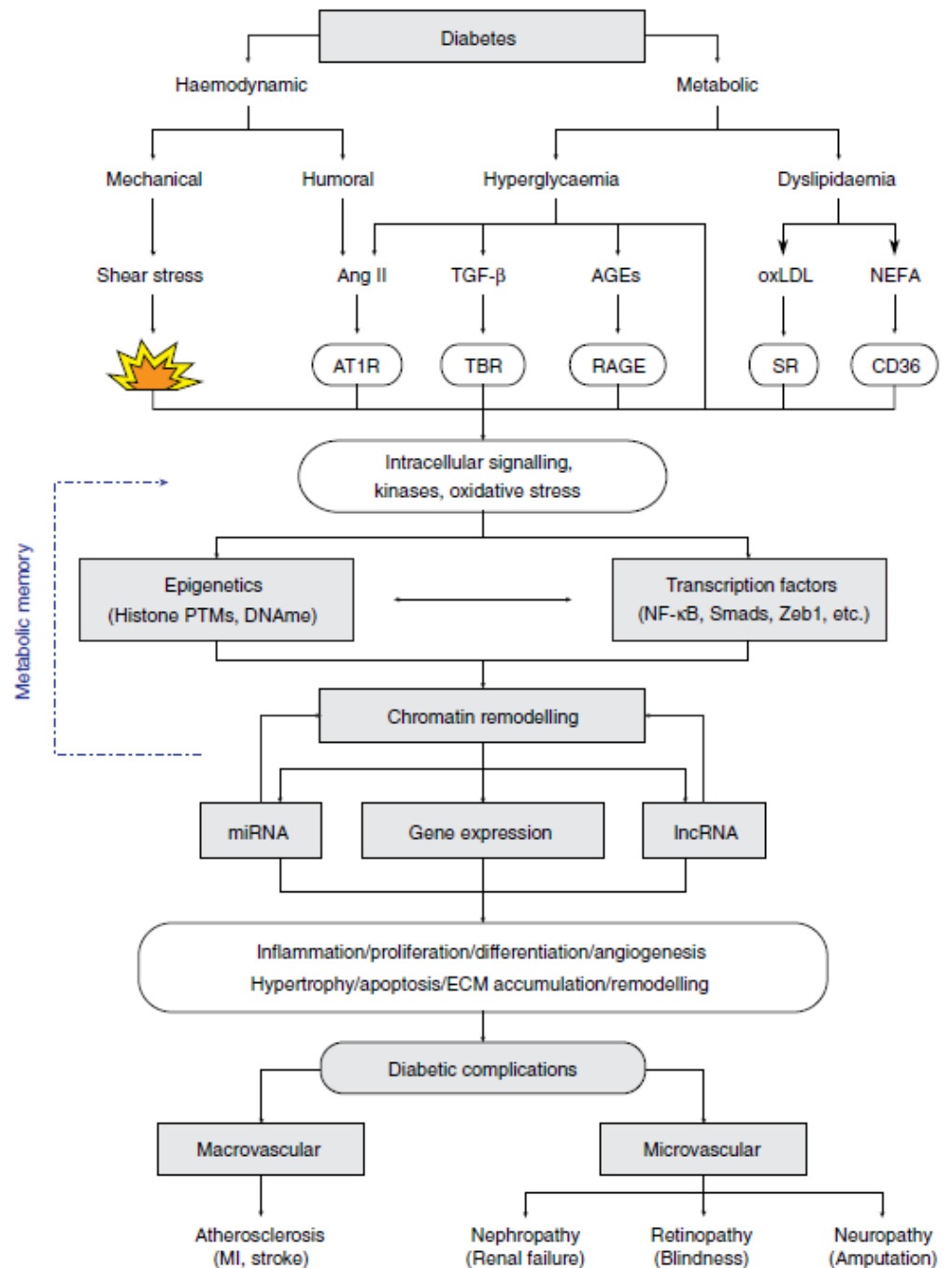
Uric Acid Lowering to Prevent Kidney Function Loss in Diabetes: The Preventing Early Renal Function Loss (PERL) Allopurinol Study

- David M. Maahs et al. Curr Diab Rep. 2013 13(4): 550

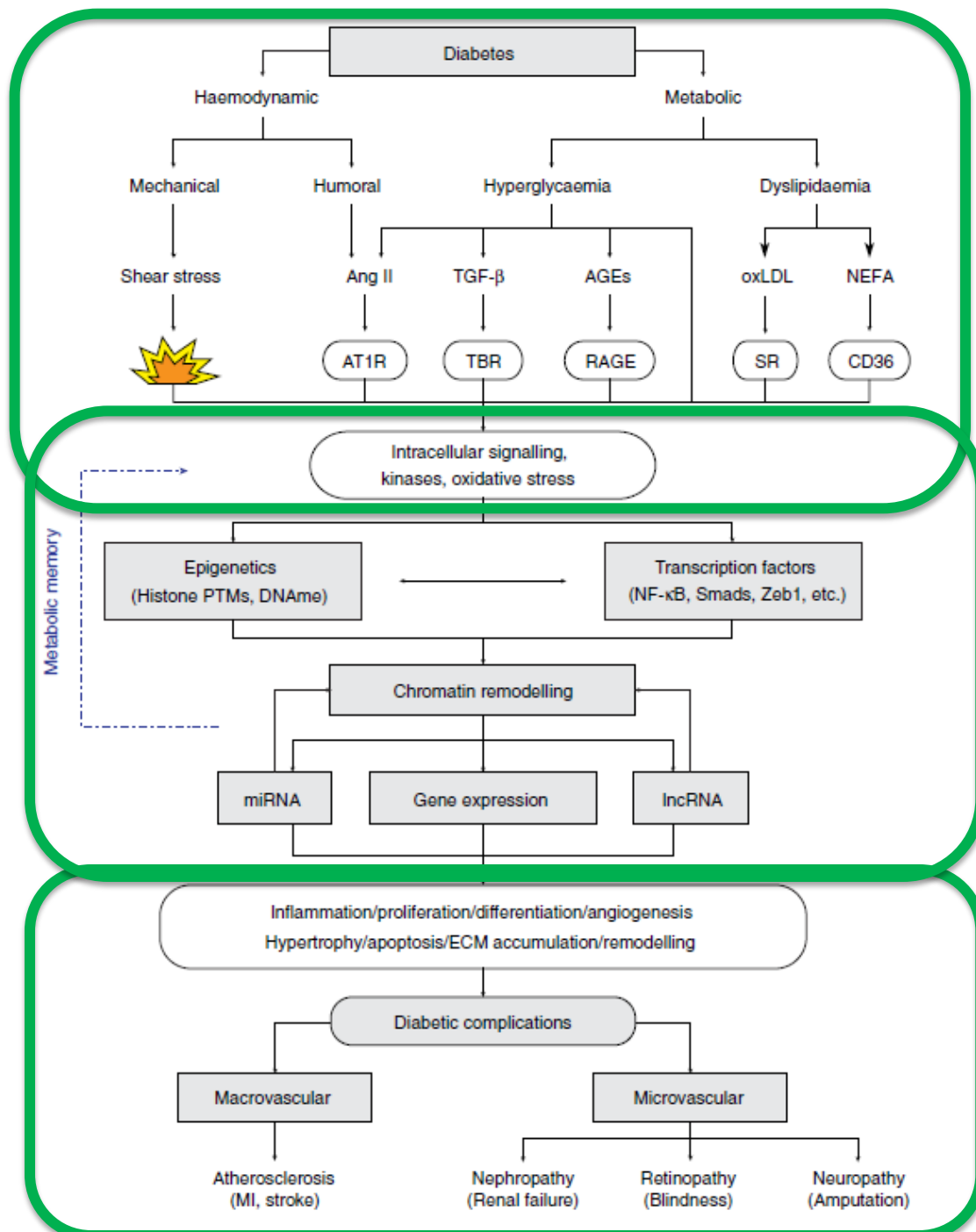
Nowe metody badawcze

- Proteomika
 - (CKD273 panel 273 peptydów w moczu)
- Metabolomika

Epigenetic mechanisms in diabetic complications and metabolic memory



Reddy MA et al.
Diabetologia (2015) 58:443–455



Diabetes

Haemodynamic

Metabolic

Mechanical

Humoral

Hyperglycaemia

Dyslipidaemia

Shear stress

Ang II

TGF- β

AGEs

oxLDL

NEFA



AT1R

TBR

RAGE

SR

CD36

Intracellular signalling,
kinases, oxidative stress



Metabolic memory

Intracellular signalling,
kinases, oxidative stress

Epigenetics
(Histone PTMs, DNAm)

Transcription factors
(NF- κ B, Smads, Zeb1, etc.)

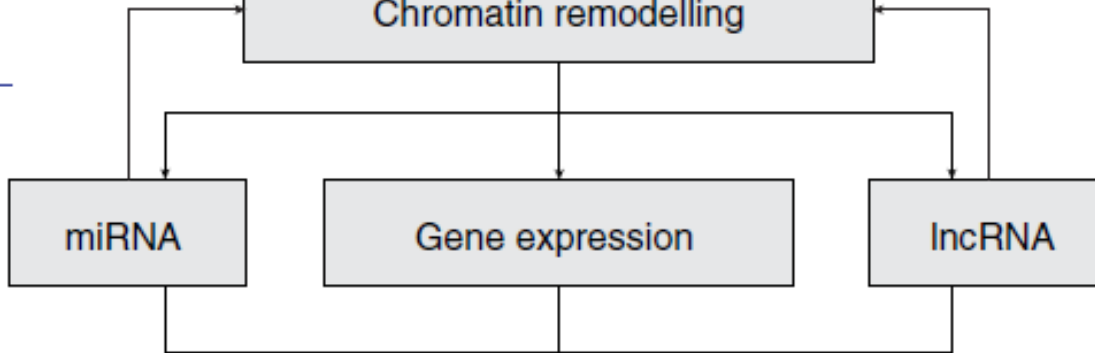
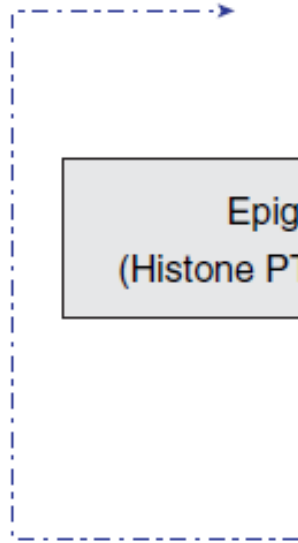
Chromatin remodelling

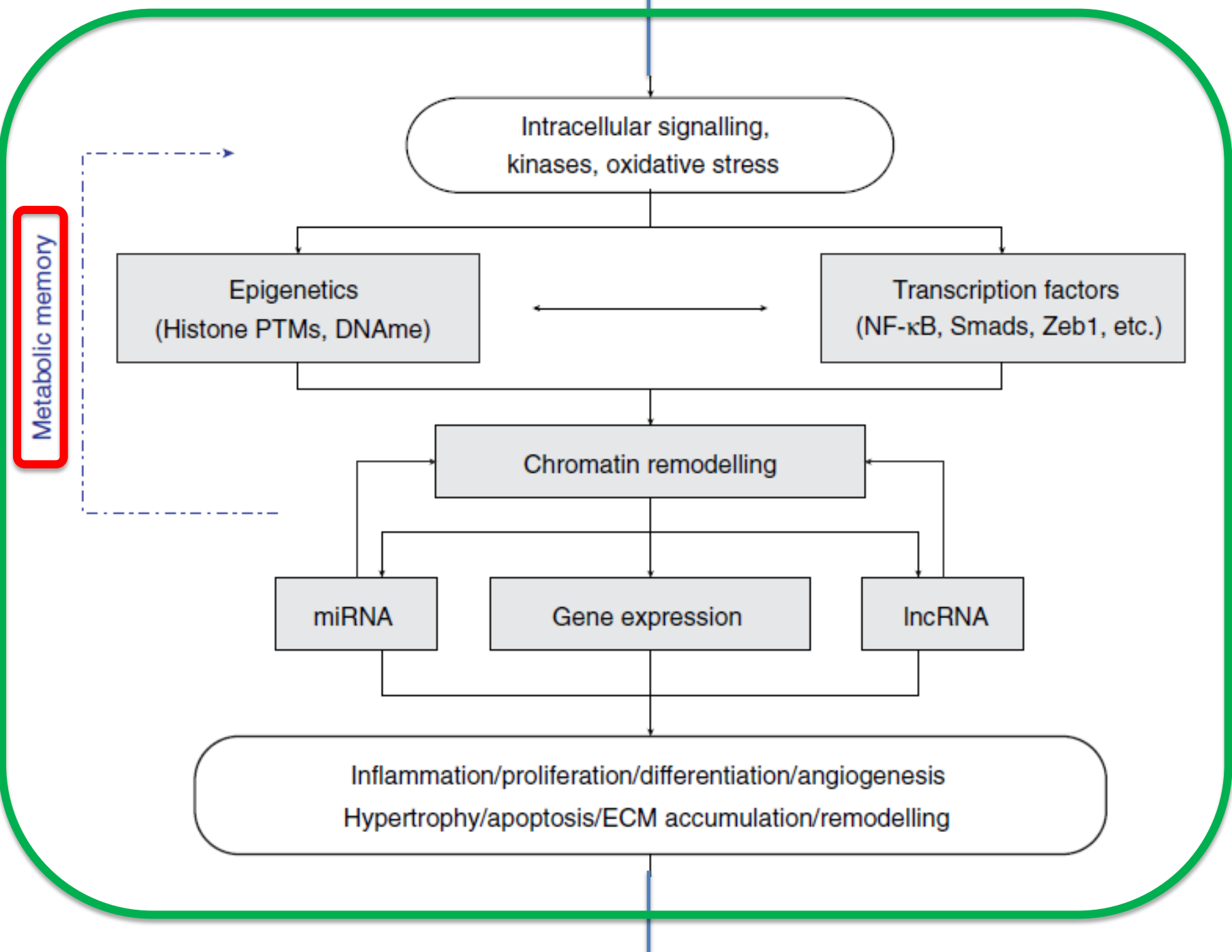
miRNA

Gene expression

lncRNA

Inflammation/proliferation/differentiation/angiogenesis
Hypertrophy/apoptosis/ECM accumulation/remodelling





Metabolic memory

Intracellular signalling,
kinases, oxidative stress

Epigenetics
(Histone PTMs, DNAm)

Transcription factors
(NF-κB, Smads, Zeb1, etc.)

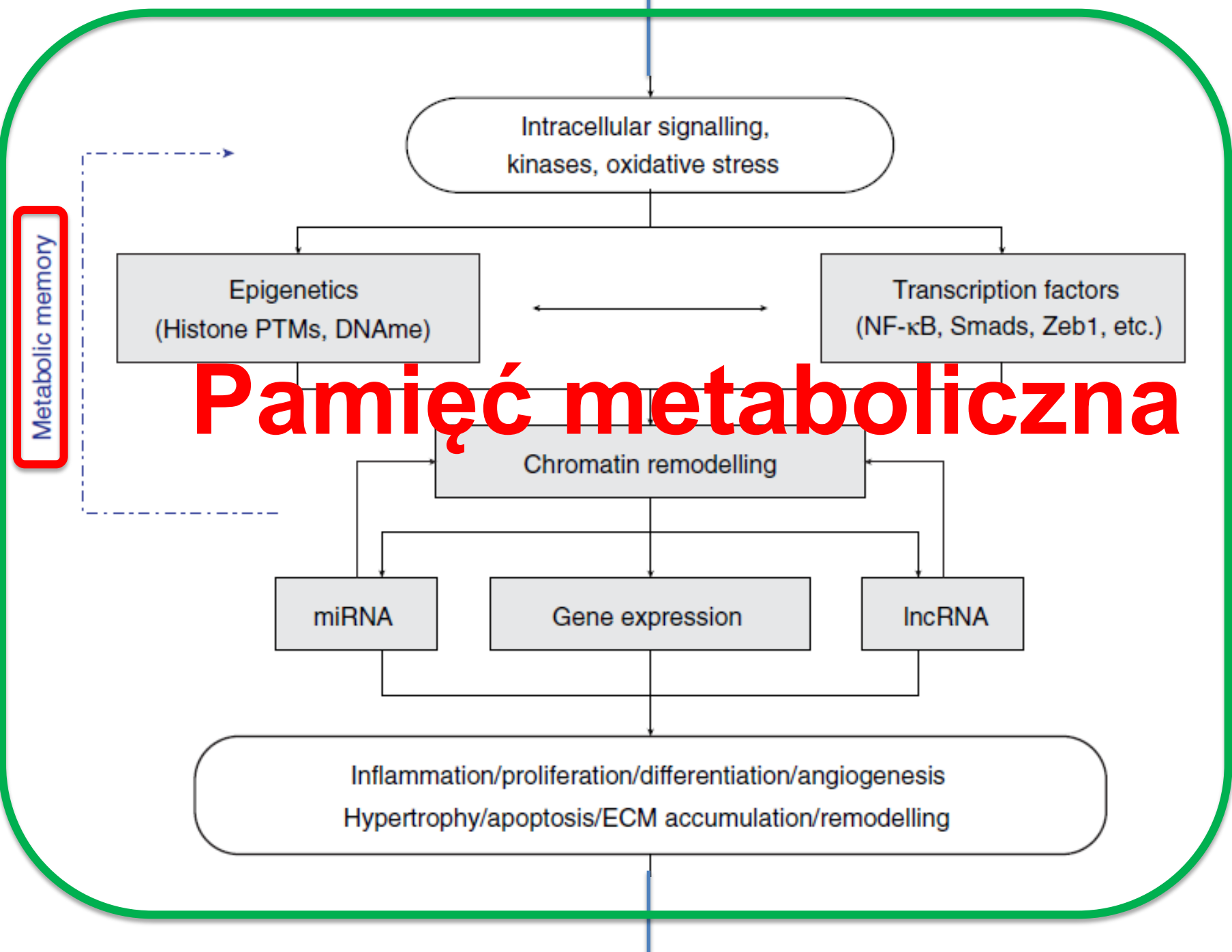
Chromatin remodelling

miRNA

Gene expression

lncRNA

Inflammation/proliferation/differentiation/angiogenesis
Hypertrophy/apoptosis/ECM accumulation/remodelling



Metabolic memory

Pamięć metaboliczna

Inflammation/proliferation/differentiation/angiogenesis
Hypertrophy/apoptosis/ECM accumulation/remodelling

Diabetic complications

Macrovascular

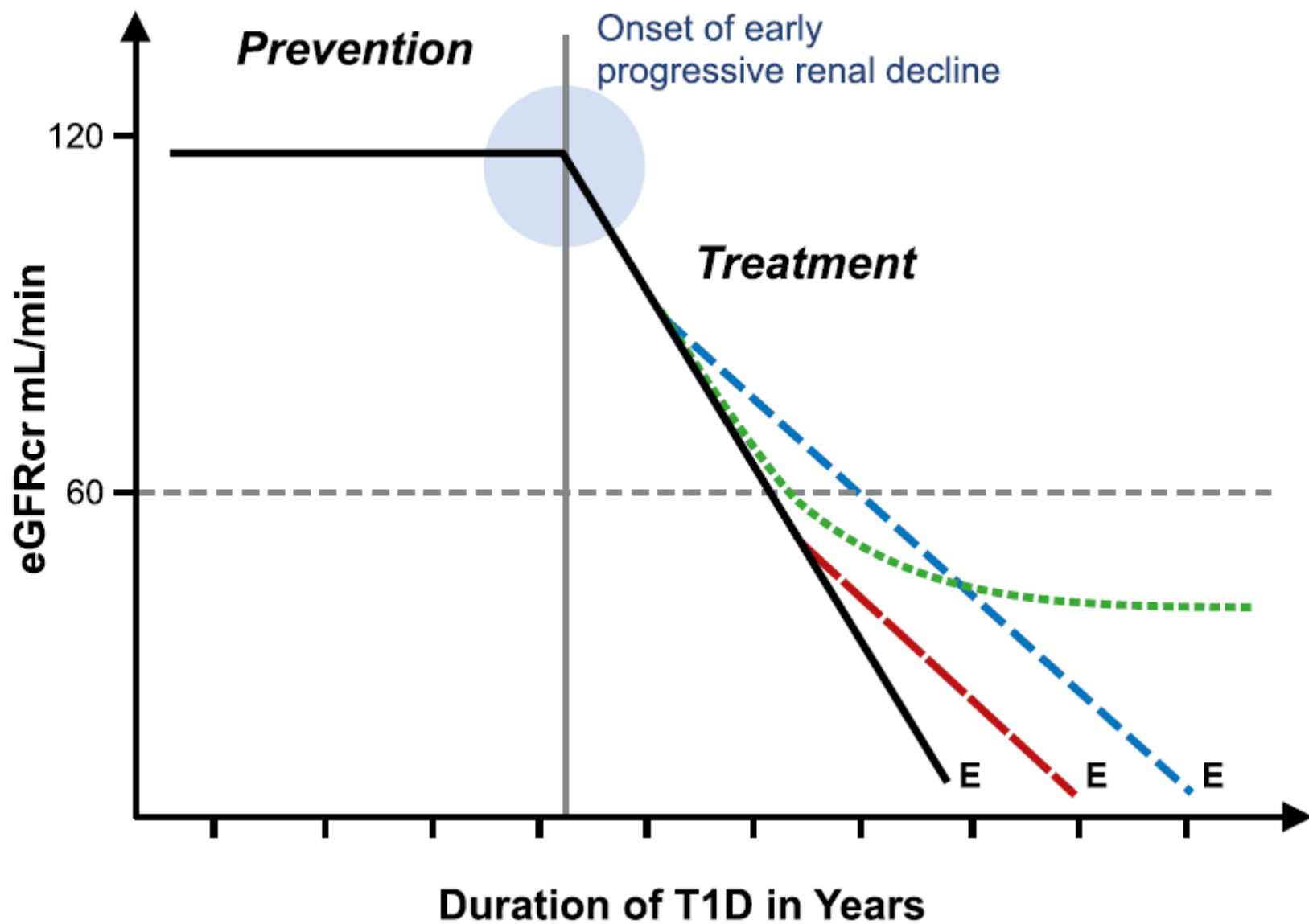
Atherosclerosis
(MI, stroke)

Microvascular

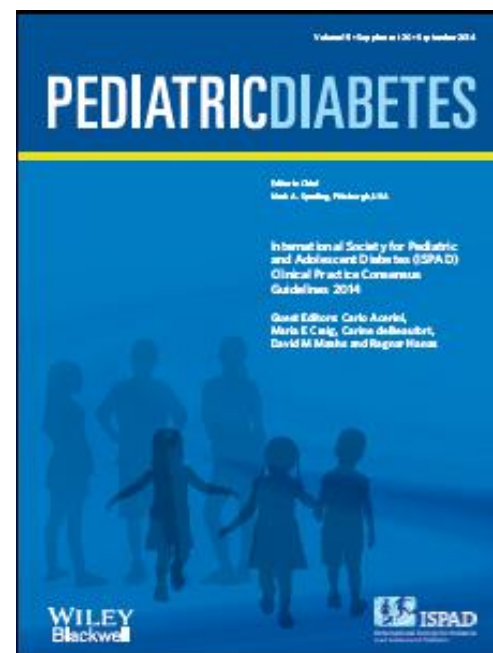
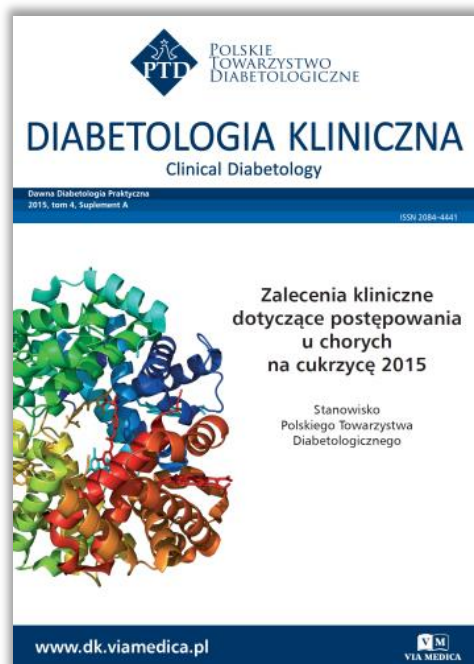
Nephropathy
(Renal failure)

Retinopathy
(Blindness)

Neuropathy
(Amputation)



Zalecenia Towarzystw Diabetologicznych

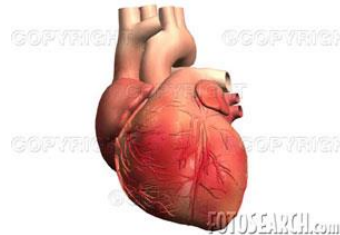
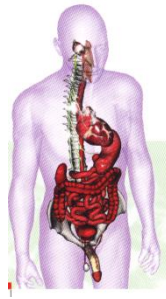
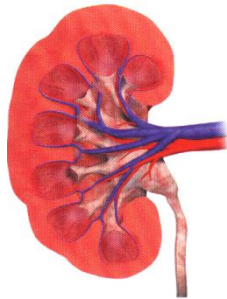


Zalecenia dotyczące dla dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę

Badanie	Częstotliwość
Kreatynina w surowicy krwi	przy rozpoznaniu choroby, następnie: u dzieci od 11. r.ż. z 2-letnim, a od 9. r.ż. z 5-letnim czasem trwania choroby raz w roku, u dzieci młodszych po każdym 3-letnim okresie choroby; obliczanie eGFR wg wzoru Schwartz
Albuminuria	przy rozpoznaniu choroby, następnie: u dzieci od 11. r.ż. z 2-letnim, a od 9. r.ż. z 5-letnim czasem trwania choroby raz w roku, u dzieci młodszych po każdym 3-letnim okresie choroby; nieprawidłowy wynik albuminurii należy potwierdzić przez oznaczenie w 2 z 3 kolejnych badaniach moczu
Badanie ogólne moczu (osad, białkomocz)	raz w roku
Ciśnienie tętnicze	w czasie każdej wizyty, u dzieci < 7. r.ż. przynajmniej 2 razy w roku, potwierdzenie nadciśnienia tętniczego wymaga 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania

Czynniki ryzyka rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy

- Zła kontrola metaboliczna
- Podwyższone wartości ciśnienia tętniczego
- Zaburzenia lipidowe
- Nadwaga, otyłość
- Mała aktywność fizyczna, stacjonarny tryb życia
- Palenie papierosów



**Wartości docelowe parametrów
dla redukcji ryzyka powikłań naczyniowych
u dzieci chorych na cukrzycę**

- $\text{HbA1c} \leq 6,5\%$, przy stabilnej glikemii i zminimalizowaniu epizodów hipoglikemii;
- stężenie cholesterolu LDL $< 100 \text{ mg/dl}$ ($< 2,6 \text{ mmol/l}$), HDL $> 40 \text{ mg/dl}$ ($1,1 \text{ mmol/l}$), TG $< 100 \text{ mg/dl}$ ($1,1 \text{ mmol/l}$);
- wartość ciśnienia tętniczego $< 90.$ centyla, odpowiednio do wieku i płci oraz wzrostu;
- BMI $< 90.$ centyla dla wieku i płci;
- aktywność fizyczna umiarkowana > 1 godziny dziennie;
- spoczynkowy tryb życia < 2 godzin dziennie.

Leczenie powikłań u dzieci chorych na cukrzycę

- Utrwalona mikroalbuminuria - inhibitor ACE lub antagonistą receptora AT1,
- Nadciśnienie tętnicze - inhibitor ACE lub antagonistą receptora AT1,
- Stężenie frakcji cholesterolu LDL > 100 mg/dl - poprawa kontroli glikemii i modyfikacja stylu życia
- LDL > 130 mg/dl, współistnienie innych czynników ryzyka miażdżycy - rozważenie ewentualnego zastosowania statyn

Prewencja = coraz doskonalsze leczenie, opieka, edukacja

