

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12 и 87/13), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ
ПРИ ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА ДИЈАБЕТИЧНАТА НЕФРОПАТИЈА

Член 1

Со ова упатство се пропишува начинот на дијагностицирање и лекување на дијабетичната нефропатија.

Член 2

Начинот на дијагностицирање и лекување на дијабетичната нефропатија е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност во нефрологијата при дијагностицирањето и лекувањето на дијабетичната нефропатија по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на лекување на дијабетичната нефропатија, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 07-9325/2
30 ноември 2013 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Тодоров

ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА ДИЈАБЕТИЧНАТА НЕФРОПАТИЈА

МЗД Упатства

3.8.2010

- Основни податоци
- Општи принципи
- Превенција
- Скрининг за дијабетична нефропатија
- Микроалбуминурија и дијабетична нефропатија
- Одредување на микроалбуминурија
- Метода на тестирање
- Терапија на хипергликемија
- Терапија на хипертензија
- Диета
- Индикации за консултирање на нефролог
- Медикаментозна терапија кај дијабетична нефропатија
- Други бубрежни проблеми кај болните со дијабетес
- Поврзани извори

ОСНОВНИ ПОДАТОЦИ

- Пациентите со дијабетес треба да бидат еднаш годишно контролирани за присуство на микроалбуминурија и да им се проверува крвниот притисок. Сите резултати кои отстапуваат од нормала, треба ефективно да се третираат.

ОПШТИ ПРИНЦИПИ

Тип 1 дијабетес

- Околу 20-30% од пациентите со тип 1 дијабетес кој трае повеќе од 15 години, ќе развијат микроалбуминурија. Околу половина од овие пациенти ќе прогредираат кон клинички јасна нефропатија. Кај значаен дел од нив, ремисија кон нормоалбуминурија може да настапи, или, пак, микроалбуминуријата да остане стабилна. Ова е во добар дел зависно од гликемиската контрола и од нивото на крвниот притисок.
- Прогредирањето на болеста кон терминална фаза е драматично намалено во последните неколку декади.

Тип 2 дијабетес

- Кај околу 20% од пациентите е присутна микроалбуминурија при презентирање.
- Десет години по поставување на дијагнозата, инциденцијата на микроалбуминуријата е околу 30%, на макроалбуминуријата е 5%, а инциденцијата на покачената концентрација на плазма креатининот е лесно пониска. Годишно, околу 2% од пациентите ќе прогредираат во следниот стадиум на болеста.
- Прогресијата на бубрежното оштетување е многу веројатно дека е слично со она кај тип 1 дијабетес, иако е потешко да се опише прогресијата на болеста поради тешкотијата во одредувањето на точното време на почетокот на болеста и високата инциденција на недијабетичните ренални болести.
- Кардиоваскуларниот морталитет е висок и само мал дел од пациентите ќе прогредираат до терминална бубрежна слабост. Но, поради високата преваленција на тип 2 дијабетес, годишно започнуваат со дијализа повеќе пациенти со тип 2 дијабетес, во споредба на оние со тип 1 дијабетес.
- Како и кај тип 1 дијабетес, ремисијата кон нормоалбуминурија е можна.

ПРЕВЕНЦИЈА

- Напредувањето на микроалбуминуријата може да биде одложено со:
 - Добра контрола на дијабетот (ннд-А).
 - Ефективно лекување на хипертензијата (ннд-А).
 - Диета со редуциран протеински внес (ннд-С).
 - Престанување со пушењето.
 - Лекување на дислипидемијата (ннд-С).
- Овие мерки се од голема важност кога целта е превенција на појавата и прогресијата на бубрежната инсуфициенција, како и за редуцирање на кардиоваскуларниот морбидитет (ннд-В).

СКРИНИНГ ЗА ДИЈАБЕТИЧНА НЕФРОПАТИЈА

- Микроалбуминуријата е најран знак за нефропатијата.
- Кај дијабетот тип 1, развојот на нефропатијата е многу невообичаен во првите 5 години.
- Нефропатијата во детска возраст тешко се дијагностицира, сè до пубертетот.
- Некои од пациентите со дијабет тип 2 имаат микроалбуминурија уште во моментот на дијагностицирање на дијабетот.
- Годишен скрининг за микроалбуминурија треба да се направи кај пациенти со дијабетес тип 1 по 5-та година, а кај пациенти со тип 2 дијабетес, помлади од 70 години, од моментот на дијагностицирање на дијабетот.
- Присуството на микроалбуминурија е нарајниот знак на нефропатија и основа за дијагноза. Но, реналната функција кај дијабетесот може да се влоши и покрај нормалната уринарна екскреција на албумин. Затоа, гломеруларната филтрациска рата (ГФР) треба да се проверува еднаш годишно.
 - Одредувањето на концентрацијата на креатинин во плазмата не е сензитивен тест. Најмногу препорачан начин за проценка на бубрежната функција е да се калкулира ГФР со помош на употреба на Cockcroft-Gault и MDRD формулата. И двете формули ги вклучуваат мерењата на плазма креатининот.
- Плазма цистатин Ц е подобар маркер на рана или умерена бубрежна слабост, во споредба со изолирани одредувања на серумскиот креатинин.

МИКРОАЛБУМИНУРИЈА И ДИЈАБЕТИЧНА НЕФРОПАТИЈА

- Пациентот има *микроалбуминурија* доколку уринарната екскреција на албумин е помеѓу 20 и 200 $\mu\text{g}/\text{min}$. (ноќна урина) или помеѓу 30 и 300 мг на ден (24-часовна урина).
- Албуминската екскреција е подложена на природна варијација и е покачена кај инфекции на уринарниот тракт и кај акутни фебрилни состојби, по физички напор, за време на менструација, како и при срцева слабост. Затоа, дијагнозата на микроалбуминуријата мора да се постави ако 2 од 3 примероци се позитивни во период од 3-6 месеци.
- Кај деца, прагот за дијагностицирање на почетна нефропатија е уринарна албуминска екскреција од или 12 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{m}^2$, или 20 $\mu\text{g}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$.
- Пациентот има нефропатија, доколку преку ноќ излачениот уринарен албумин е $>200 \mu\text{g}/\text{min}$.

ОДРЕДУВАЊЕ НА МИКРОАЛБУМИНУРИЈА

- Скрининг на уринарен албумин може да се изведе на разни начини. Дваесетичетири-часовно собирање на урина е златен стандард, но тешко се изведува. Најчесто употребуван метод е периодичното собирање на урина преку ноќ и албумин-креатинин индексот. Албумин-креатинин индексот, проценет преку мерење во ран утрински примерок на урина,

се изведува лесно и е супериорен во однос на сличен примерок на урина, земен во текот на денот. Референтните вредности се дадени во табела 1.

Табела 1. Дијагнозата на микроалбуминурија се заснова на откривање на абнормална албуминска екскреција

	24 часовно собирање (мг/24 часа)	Периодично собирање преку ноќ (мг/мин)	Еден примерок албумен-креатинин индекс (мг/ммол)*
1. * Референтните вредности варираат меѓу лабораториите. 2. Ж = жени, М = мажи			
Нормални	< 30	< 20	< 2.5 (М) ; < 3.5 (Ж)
Микроалбуминурија	30–300	20–200	2.5–25 (М) ; 3.5–35 (Ж)
Протеинурија	> 300	> 200	> 25 (М) ; > 35 (Ж)

Собирање на примерок на урина преку ноќ

- Тестот ја мери албуминската екскреција за време на ноќта додека пациентот одмора.
 - Пациентот го испразнува мочниот меур вечерта и го запишува времето со точност до минута.
 - Утрото пациентот мокри во собирен сад и го запишува времето. Минималното време за собирање урина е 6 часа.
 - За деца, лабораторијата треба да ги знае висината и тежината на детето, бидејќи секрецијата на албуминот е прилагодена според површината на телото.
- Примерокот се собира во чист сад и се чува на ладно место. Албуминот останува зачуван 2 недели во фрижидер. Смрзнување не се препорачува, бидејќи дел од албуминот се распаѓа.

Примерок на една урина

- Собирањето урина може да биде заменето со определување на албумин- креатинин односот, од првата утринска урина или други единечни примероци урина.
- Позитивниот резултат мора да се потврди со одредување на екскреција на уринарниот албумин во преку ноќ собраната урина.

ТЕСТ МЕТОД

- Тестовите со трака за микроалбуминурија можат да бидат користени за скрининг за единечен примерок урина со определена предострожност, но не се погодни за квантитативно определување на микроалбуминурија.
- Да се забележи дека Албустикс се позитивни само при концентрации од околу 300 мг/л и повеќе. Тестот не е погоден за осетлив скрининг, позитивниот резултат е, секако, сигнификантен.

ТЕРАПИЈА НА ХИПЕРГЛИКЕМИЈАТА

- Целта е да се постигнат препорачаните вредности за HbA1c, односно 6,6-7,0%.

ТЕРАПИЈА НА ХИПЕРТЕНЗИЈАТА

- Кај дијабетичната нефропатија, целните вредности на крвниот притисок треба да се под 130/80 mmHg.
- Доколку е протеинуријата над 1 грам за 24 часа, целната вредност на крвниот притисок треба да е под 125/75 mmHg.
- Ако е детектирана микроалбуминурија кај нормотензивни пациенти, започнување на лекување со АКЕ инхибитор треба да се земе предвид, бидејќи АКЕ инхибиторите се покажале дека ја редуцираат микроалбуминуријата независно од крвниот притисок (ннд - А).
- АКЕ инхибиторот е секогаш лек од прв избор кај пациенти со дијабетес тип-1 (ннд-А). Ангиотензин рецепторските блокатори (АРБ) се добра алтернатива кога пациентот не го толерира АКЕ инхибиторот и може да се користат и кај пациенти со дијабетес тип 2 како примарен третман. Дури, можат да бидат користени и тиазидни диуретици во мали дози (хидрохлортијазид 12,5- 25 мг), калциум антагонисти и селективни бета блокатори. Често е потребно нивно комбинирање за да се постигнат тераписките цели.
- Да се запомни дека стенози на реналните артерии кај пациентите со дијабетес се чести, поради што треба да се определува серумскиот креатинин за утврдување на неговиот евентуален нагол пораст поради влошувањето на реналната функција при употреба на АКЕ инхибитор.
- Ако пациентот има отоци поради големата протеинурија, да се започне со диуретик на Хенлеовата петелка (фуросемид). Мали дози на тиазидни диуретици може да се користат кај пациенти со дијабетес тип-1 со уредна бубрежна функција, во комбинација со други антихипертензивни лекови.
- Кај посериозни случаи, доаѓа предвид употребата на спиронолактон или комбинација на АКЕ инхибитор и АРБ, во согласност со консултацијата со лекар специјалист.
- Кај повеќето пациенти со дијабет тип 2 покачувањето на крвниот притисок е асоцирано со дебелината, поради што промената на животниот стил е примарната форма на терапија. Лекувањето треба да потенцира редуцирање на телесната тежина, редуцирање на внесот на сол (5-6 г на ден), редукција на внесот на алкохол и повеќе вежбање.
- Автономната невропатија е честа кај пациентите со дијабетична нефропатија. Треба да се превенира ортостатската хипотензија.

ДИЕТА

- Диетата има влијание на многу фактори кои се од значење за дијабетичната нефропатија:
 - Контрола на гликемијата.
 - Крвниот притисок.
 - Серумските липиди.
 - Дебелината.
 - Бубрежната функција и степенот на протеинурија.

Цели

- Пропорцијата на масти во вкупниот дневен енергетски внес не треба да премине 30% и пропорцијата на заситените масни киселини да не поминува над 10%. Моно и полинезаситените масни киселини треба да се застапени со околу 20%.
- Јагленохидратите се најважен извор на енергија (50-55 Е%).
- Учеството на протеините во вкупниот енергетски внес треба да биде 10-20%. Доволно количество протеини за возрасен човек со нормална телесна тежина е 0,8 г/кг телесна тежина дневно.

Лекувањето со диета во пракса

- Во замена за протеини и заситени животински масла, како извори на енергија се внесуваат ниско протеински скроб, мали количества на фруктоза и сукроза и незаситени растителни масти. Јагленихидрати богати со растителни влакна се препорачуваат.
- Консултација кај нутриционист се препорачува доколку се планира протеинска рестрикција. Протеинска рестрикција не е потребна при микроалбуминурија.

ИНДИКАЦИЈА ЗА КОНСУЛТАЦИЈА СО НЕФРОЛОГ

- Достапните ресурси ја одредуваат структурата на локалните терапевски режими.
- Консултација со интернист или со нефролог е оправдана доколку нефропатијата прогредира (пораст на албуминурија или намалување на ГФР) или доколку има проблеми во однос на диференцијалната дијагноза или на значајни терапевски проблеми.
- Поради присуството на мултиоргански оштетувања, активен третман на уремијата треба да се започне порано кај пациентите со дијабетична нефропатија.
- Бубрежната трансплантација е најчесто лекување на избор кај погодни пациенти. Ако е потребна коронарна бајпас операција или ангиопластика, треба да се направи пред трансплантацијата.
- Континуирана амбулаторна перитонеална дијализа е погоден начин на лекување кај повеќе пациенти. Инсулинот се аплицира преку дијализната течност.

МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПИЈА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ДИЈАБЕТИЧНА НЕФРОПАТИЈА

- Употребата на глибенкламидот, посебно, може да предизвика пролонгирана и тешка хипогликемија кај постари пациенти со бубрежна слабост. При бубрежна слабост се препорачува да се започне терапија со инсулин, но глимепирид и глипизид можат да бидат од корист.
- Метформинот треба да се избегнува ако серумскиот креатинин е $> 150 \mu\text{mol/l}$ поради ризикот од метаболна лактатна ацидоза. Долготрајна употреба на метформин може да ја наруши апсорпцијата на витаминот Б12 и на фолната киселина. Давањето на метформин треба да се прекине 2-3 дена пред поголеми операции и пред интервенции кои вклучуваат употреба на интравенско контрастно средство поради ризикот од егзацербација на реналната инсуфициенција и лактична ацидоза.
- Засилувачи на инкретин може да се користат кај лесна бубрежна слабост (креатинин клиренс ≥ 50 мл/мин) во нормални дози. Кај пациенти со умерена или тешка бубрежна слабост или кај пациенти на хемодијализа со терминална фаза на бубрежно оштетување, овие лекови не се препорачуваат поради недоволно искуство.
- Пиоглитазонот може да се употребува кај лесна до умерена бубрежна слабост, но со внимателно следење. Проблем може да претставуваат едемите, предизвикани од лекот.
- Најчесто е соодветно да се премине на инсулинска терапија при бубрежна слабост. Но, мора да се има предвид продолженото траење на дејството на инсулините.
- Дозата на статините, обично не бара прилагодување. Аторвастатинот и флавастатинот се сметаат за најбезбедни од сите статини кај бубрежна слабост, бидејќи улогата на бубрезите при нивната елиминација е најмала. Кај пациенти на циклоспорин, треба да се следат упатствата од производителот. Контраиндицирана е конкомитантна употреба на розувастатин и циклоспорин.
- НСАИЛ¹ може да ја нарушат гломеруларната филтрација.

¹ НСАИЛ-нестероидни антиинфламаторни лекови.

ДРУГИ БУБРЕЖНИ ПРОБЛЕМИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ДИЈАБЕТЕС

- Клинички карактеристики кои сугерираат други ренални патологии:
 - Развој на протеинурија пред истекувањето на период од 5 години од дијагнозата (кај дијабетес тип 2, често е тешко да се одреди времето на почетокот на болеста).
 - Акутно презентирање на бубрежна болест.
 - Хематурија.
 - Отсуство на ретинопатија и невропатија кај пациент со тип 1 дијабетес.
- Користа од антибиотската терапија кај асимптоматската бактериурија е дискутабилна. (ннд-В)
- Инциденцата на пиелонефритот кај пациенти со дијабетес е повисока и бара целосен и добар третман.
- Неурогениот мочен меур и порастот на резидуалната урина е причина за предиспонираност кон инфекции на уринарниот тракт и можат да предизвикаат инконтиненција.
- Пациентите со дијабет имаат зголемен ризик од развој на акутна бубрежна инсуфициенција при операции, трауматски повреди и при системски инфекции.
- Контрастните средства можат да предизвикаат акутна бубрежна слабост. Ако треба да се направи испитување со контраст, дозите треба да бидат најниските можни и да се обезбеди адекватно хидрирање.

ПОВРЗАНИ ИЗВОРИ

- Кохранови прегледи
- Литература

Кохранови прегледи

- Restricted protein intake may slow the progression towards nephropathy (ннд-С).

Литература

- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003 Jan 30; 348(5):383-93. **PubMed**
- Newman DJ, Mattock MB, Dawney AB, Kerry S, McGuire A, Yaqoob M, Hitman GA, Hawke C. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. *Health Technol Assess* 2005 Aug; 9(30):iii-vi, xiii-163. **PubMed**

Автори:

Овој текст е создаден и ажуриран од EBMG Editorial Team

Article ID: rel00379 (023.041)

© 2012 Duodecim Medical Publications Ltd

- Автори:

Leo Niskanen

Article ID: ebm00494 (023.041)

© 2012 Duodecim Medical Publications Ltd

1. МЗД упатства, **EBM Guidelines, 03.08.2010, www.ebm-guidelines.com**
2. Упатството може да се ажурира еднаш на 6 години.
3. Предвидено е следно ажурирање до август 2016 година.