

# A diabeteses nephropathia jelentősége gyermekkorban

*Klinikum és alaputatás az elmúlt évtizedekben*

Fekete Andrea dr.<sup>1</sup> ■ Vannay Ádám dr.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Gyermekgyógyászati Klinika,  
MTA–SE Lendület Diabétesz Kutatócsoport, Budapest

<sup>2</sup>MTA–SE Gyermekgyógyászati és Nephrologiai Kutatócsoport, Budapest

Az elmúlt évtizedekben a diabetes előfordulása járványszerű méreteket öltött. A betegség a világon több mint 371 millió embert érint. Az 1-es típusú cukorbetegség számának növekedése mellett már gyermekkorban is jelentős a 2-es típusú diabetes előfordulása. Miután hosszú távon a betegek közel 30%-ában vesekárosodás alakul ki, ezért e súlyos szövődmény szűrésére, felismerésére már gyermekkorban különös figyelmet kell fordítani. Annak ellenére, hogy az elmúlt évtizedekben intenzív kutatások folytak a diabeteses nephropathia patomechanizmusának feltérképezésére és a terápiás lehetőségek bővítésére, az eredményes kezelés, a progresszió lassítása napjainkban sem teljesen megoldott. A dolgozat klinikumi része ismerteti a gyermekkori diabeteses nephropathia epidemiológiáját, diagnózisát és a kezelés jelenlegi lehetőségeit. Az alaputatásról szóló rész az állapotmodellek fejlődését, az elmúlt évek legfontosabb kísérletes eredményeit tárgyalja és bemutat néhány új, ígéretes gyógyszertámadáspontot. Orv. Hetil., 2014, 155(4), 141–150.

**Kulcsszavak:** diabetes, vese, nephropathia, állatkísérlet

## Importance of diabetic nephropathy in childhood

*Clinical findings and basic research in the past decades*

Over the past decades diabetes mellitus is becoming a global pandemic affecting more than 371 million people worldwide. Parallel with the increasing prevalence of type 1 diabetes, there is a growing number of type 2 diabetes cases among children and adolescents that poses new challenges to pediatricians. Diabetic nephropathy is one of the major causes of end stage renal disease, developing in approximately 30% of diabetic patients. However, overt nephropathy is rare in childhood; screening and ongoing assessment for the earliest manifestation of renal injury is extremely important in this young population, as well. Although in the past decades intensive research activity focused on understanding of the pathomechanism of diabetic nephropathy and invention of new therapeutic approaches, prevention and definitive care are still urgently needed. The clinical section of the article summarizes the present state of epidemiology, diagnosis and current therapies of childhood diabetic nephropathy. Then, the authors discuss the state of basic research and show a few promising targets for drug development

**Keywords:** diabetes, kidney, nephropathy, animal study

Fekete, A., Vannay, Á. [Importance of diabetic nephropathy in childhood. Clinical findings and basic research in the past decades]. Orv. Hetil., 2014, 155(4), 141–150.

(Beérkezett: 2013. november 11.; elfogadva: 2013. december 12.)

A szerkesztőség felkérésére készült közlemény.

**Rövidítések**

ACEi = angiotenzin-konvertáz enzim inhibitor; AGE = előrehaladott glikációs végtermékek; AMDCC = Animal Models of Diabetic Complications Consortium; ARB = angiotenzin-II-receptor-blokkoló; BUN = karbamid-nitrogén; DM = diabetes mellitus; DNP = diabeteses nephropathia; ECM = extracelluláris mátrix; ESRD = végállapotú veseelégtelenség; GBM = glomeruláris bazálmembrán; GFR = glomeruláris filtrációs ráta; GH = (growth hormone) növekedési hormon; IGF = insulin growth factor; KIM = kidney injury molecule; MA = microalbuminuria; MCP-1 = matrix metalloproteinase-1; NF $\kappa$ B = nuclear factor  $\beta$ ; NGAL = neutrophil-gelatinase associated lipocalin; PDGF = platelet derived growth factor; PKC = proteinkináz C; RAAS = renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer; ROS = reactive oxygen species; RTX = ruboxistaurin; STZ = streptozotocin; TGF- $\beta$  = transforming growth factor- $\beta$ ; Treg = regulátoros T-sejtek

## Tapasztalatok és újdonságok a gyermekkori diabeteses nephropathia klinikumában

### *A gyermekkori diabetes mellitus epidemiológiája*

A diabetes mellitus (DM) napjaink egyik legjelentősebb népegészségügyi problémája. A Nemzetközi Diabetes Szövetség adatai alapján több mint 371 millió cukorbeteg él világszerte [1], számuk az előrejelzések szerint 2030-ra meg is duplázódhat. A legkifejezettebb növekedés Kínában és Indiában várható [2]. Magyarországon jelenleg 7,6% a cukorbeteg aránya, s ez 2030-ra elérheti a 8,4%-ot [3].

Hasonló tendenciákat láthatunk gyermekkorban is. Világstatisztikák szerint az 1-es típusú cukorbetegek száma közel félmillió, a betegség évi átlagos incidenciája növekedése mintegy 4% [4]. Hazai felmérések alapján a gyermekkori 1-es típusú DM előfordulása 12,5/100 000 fő évente, amivel a környező országokhoz hasonlóan, Európa közepes incidenciájú régiói közé tartozunk. Az elmúlt három évtized alatt 3,6%-ról 5,3%-ra nőtt az előfordulás, amely elsősorban a legfiatalabb, 5 év alatti korosztályt érinti.

Az utóbbi évtizedekben, a gyermekkori elhízással párhuzamosan, egyre nagyobb számban alakul ki a 2-es típusú, inzulinrezisztenciával társuló DM a gyermek és serdülő korosztályban. Japánban és Tajvanon a 18 év alatti friss diabetesesek már több mint fele, az Amerikai Egyesült Államokban mintegy egyharmada a 2-es típusba tartozik [5]. A betegség hosszú távú prognózisa igen kedvezőtlen, a 10 éves kor előtt diagnosztizált esetekben a várható élettartam közel 20 évvel csökken, illetve a halálozás a normálpopuláció négyszerese [6]. A rossz prognózis és az extrém mértékű halálozás elsősorban a betegség micro- és macrovascularis szövődményeinek tudható be.

A gyermekkori DM egyre fiatalabb korban és egyre nagyobb számban történő megjelenése új kihívások elé

állítja a gyermekgyógyászokat is. A legtöbb, 2-es típusban használt készítménnyel nincsenek kellő tapasztalatok a gyermekgyógyászatban, az edukációs anyagok pedig nagyrészt az 1-es típusú betegek számára jelentenek segítséget [7]. Bár a hosszú távú szövődmények 10–15 évvel a diagnózist követően manifesztálódnak, szűrésüket már gyermekkorban – különösen a pubertás idején – meg kell kezdeni.

Az 1-es és 2-es típusú cukorbetegség patogenezise alapvetően különböző. Mégis, a metabolikus változások következtében létrejövő szövődmények gyakoriságukat, megjelenési formájukat tekintve nagyon hasonlóak. A macroangiopathiás csoport a nagyerek atheroscleroticus károsodása következtében létrejövő cardiovascularis eseményeket is magában foglalja, míg a microangiopathia, a kiserek destrualása révén létrejövő specifikus szervkárosodásokat, elsősorban nephropathiát, neuropathiát és retinopathiát jelent. Az egyes szövődmények kialakulása szorosan összefügg. Nephropathia esetén többszörösére nő a cardiovascularis szövődmények kockázata [8], a szisztémás atherosclerosis ugyanakkor fokozza a vesekárosodás progresszióját. Míg a cukorbetegség önmagában 3–6-szoros, addig a diabeteses vesekárosodás 15–20-szoros cardiovascularis kockázattal jár az egészséges populációhoz viszonyítva.

### *A diabeteses nephropathia epidemiológiája*

A diabeteses nephropathia (DNP) 30–40%-ban felelős a felnőttkori végstádiumú veseelégtelenség (ESRD) kialakulásáért [9]. A vesekárosodás az 1-es típusú cukorbetegségben a betegek 30–40%-ában [10], a 2-es típusú DM-ben 20–30%-ban lép fel, átlagosan 10–15 évvel a cukorbetegség megállapítását követően. A vesekárosodás 2-es típusú diabetesben már a cukorbetegség diagnosztizálásának pillanatában jelen lehet.

A gyermekkorban észlelt DNP gyakoriságát illetően kevés adat áll rendelkezésünkre. Bár a DM talaján kialakult súlyos (IV. stádium) vagy végstádiumú vesekárosodás (V. stádium) gyermekkorban ritkán fordul elő, a vesék korai strukturális és funkcionális károsodása 10–30%-ban már 4–5 évvel a diagnózis felállítását követően megjelenik [11]. Átlagosan 10 évvel a cukorbetegség diagnosztizálását követően kóros albuminuria az 1-es típusú betegek 8–10%-ában, míg 2-es típusban 16–20%-ban mutatható ki [12].

### *A diabeteses nephropathia lefolyása*

Közel 50 éve jelentek meg az irodalomban a hyperglykaemiában észlelt megnövekedett albuminexkrécióról szóló első közlemények. A microalbuminuria (MA) kifejezést elsőként *Viberti* használta 1982-ben, a standard tesztsíkkal nem detektálható mennyiségű albuminürítés megnevezésére [13]. Igazolta továbbá, hogy az MA megjelenése cukorbetegségben a nephropathia független prediktorának tekintendő.

A DNP klinikai képének és a szövettani változásainak összefüggését *Gellman* írta le 1959-ben diabeteses betegek vesebiopsziáinak kapcsán [14]. Ennek alapján napjainkban 1-es típusú DM-ben a klinikum és a strukturális elváltozások szerint a DNP alábbi öt stádiumát különböztük el [15]. A *korai szakban (I. st.)* renalis hiperfiltráció és hypertrophia figyelhető meg; a GFR nő, a glomerulusok hypertrophizálnak, de a bazálmembrán és mesangium még ép szerkezetű. A *második stádiumában (II. st.)* intermittáló MA (30–300 mg/nap), szövettanilag a glomerulusok bazálmembránjának megvastagodása és a mesangialis mátrix felszaporodása figyelhető meg. Tartós MA a betegség *harmadik stádiumára (III. st.)* jellemző, ilyenkor a vérnyomás már határérték-hypertoniát jelezhet, a GFR csökkenni kezd. A második stádiumban már kialakult bazálmembrán-vastagodás és mesangialis mátrix felhalmozódás további progressziója jellemző. A *negyedik stádiumban (IV. st.)* nő az albuminvesztés (>300 mg/nap, macroalbuminuria) és nonszelektív proteinuria jelenik meg. Szövettanilag glomerulosclerosis, atherosclerosis és krónikus tubulointerstitialis károsodás alakul ki, amely az ép struktúra kiszorítása révén a vesefunkció beszűküléséhez vezet. A glomeruláris funkció romlása miatt csökken a vizeletképzés és a -kiválasztás, ezáltal emelkedik a szérumkreatinin-szint és nő a vérnyomás. Az *ötödik stádiumban (V. st.)* a működő nefronok száma jelentősen csökken, ami végül uraemiához, veseelégtelenséghez vezet. A vese károsodása miatt károsodott eritropoetintermelés anaemiát okoz. Zavart szenved a D-vitamin aktív formává alakulása, ami csökkent intestinais kalciumfelszívódással és fokozott csontvesztéssel jár. A lipidszintek (koleszterin, triglicerid) is emelkednek [16]. A napi

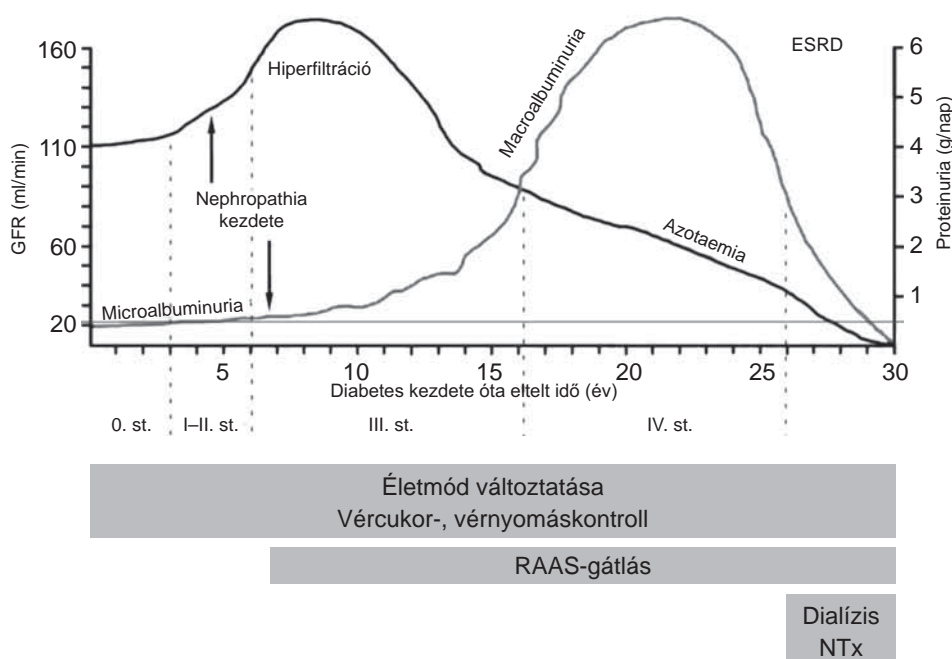
vizelet mennyisége egyre kevesebb, jellemző az ödéma, a fáradékonyság, kialakul a végstádiumú veseelégtelenség.

### A diabeteses nephropathia diagnózisa

A DNP diagnózisa kimondható, amennyiben cukorbetegségben szenvedő betegnél 6 hónapon belül, háromból minimum 2 alkalommal kóros albuminürítést vagy beszűkült vesefunkciót észlelünk, és egyéb eredetű vesebetegség kizárható. Bár az éjszakai vagy a 24 órás gyűjtött vizeletből mért albuminürítés egyes adatok szerint csak 50%-os korrelációt mutat a random vizeletből származó albumin/kreatinin hányados értékével, gyermekek esetében sokszor mégis ennek használatára kényszerülünk [17]. A mérést láz, infekció, menstruáció, haematuria, hypertonia vagy angiotenzinkonvertáz enzim gátlók (ACEi) használata esetén el kell halasztani, illetve kizárható az orthostaticus vagy mars-proteinuria jelenléte is. Az albuminuria gyermekkori definícióját az *1. táblázat* [18] foglalja össze.

1. táblázat | Kóros albuminuria meghatározása gyermekekben [18]

Albuminuria	24 órás gyűjtött vizeletből (mg/24 h)	Albumin/kreatinin hányados random vizeletből (mg/mmol)	
		Lányok	Fiúk
Normoalbuminuria	<30	<3,5	<2,5
Microalbuminuria	30–300	3,5–25	2,5–25
Macroalbuminuria	>300	>35	>25



1. ábra

A diabeteses nephropathia lefolyása

ESRD = végállapotú veseelégtelenség; GFR = glomeruláris filtrációs ráta; NTx = vesetranszplantáció; RAAS = renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer

Prospektív és keresztmetszeti vizsgálatok alapján 1-es típusú diabeteses gyermekek 13%-ában észleltek már átlagosan 5 évvel a diagnózis után MA-t, ami 11 éves betegségstartamot követően 40%-ra nőtt. Az esetek közel 20%-ában perzisztáló MA-t detektáltak, amely már marandó vesekárosodást jelez [19]. Az 1-es típusú DM-vel összehasonlítva, a 2-es típusú cukorbeteg gyermekek esetében egyértelműen gyakoribb az MA jelenléte már átlagosan 5 évvel a betegség diagnózisát követően is (13 vs. 28%) [20]. A 2-es típusú cukorbeteg gyermekekben a végstádiumú veseelégtelenség kockázata ötször nagyobb, mint a felnőttkorban manifesztálódó DM esetén, ami arra utal, hogy a diabetes időtartama az egyik legfontosabb rizikófaktora lehet a vesekárosodás kialakulásának [20].

A pubertás időszaka mindkét típusú DM-ben jelentős rizikófaktornak számít, amelynek háttérében számos tényező hatása is igazolódott [21]. Egyrészt a pubertás alatt az esetek túlnyomó részében rosszabb a betegek kooperációja, így romlik a glykaemiás kontroll. Az adolescens betegek, különösen a fiúk nagy része (48%) dohányzik, ami közel háromszorosára növeli az MA megjelenését. A kóros albuminürítés a dohányzás elhagyásával jelentősen javul [22]. A GH-IGF-1 tengely fokozott aktivitása és a nemi hormonok (tesztoszteron) megnövekedett mennyisége elsősorban lányokban növeli az MA rizikóját. Állatkísérletes [23] és humán [24] vizsgálatok alapján ugyanis megállapítható, hogy a magasabb szintű keringő GH növeli a vesében az IGF-1 termelődését, ami fokozza az MA-t és a vesebetegség progresszióját.

Mindezekre alapozva a legfrissebb ajánlások szerint az MA szűrésének megkezdése 1-es típusban korfüggő: (i) A pubertást megelőzően kialakult DM 2 éves betegségstartam esetén 11 éves kortól, (ii) 5 éves betegségstartam esetén 9 éves kortól indokolt. (iii) A pubertás idején manifesztálódó betegség esetében a diagnózis után 2 évvel végzendő el az MA szűrés; rizikócsoportokban (lányokban, dohányzóknak, családi halmozódás esetén) előbb. A DNP szűrés 2-es típusú DM diagnózisakor azonnal indokolt, tekintettel arra, hogy a cukorbetegség ilyenkor akár már 5–10 éve fennállhat [25].

### *A DNP szűrésének új markerei*

Az utóbbi években egyre több vizsgálat kérdőjelezi meg az MA prediktív értékét a DNP kialakulását illetően [26, 27], és intenzív kutatások zajlanak új biomarkerek felfedezésére.

Az egyik ilyen lehetőség a podocyták kimutatása a vizeletben. A podocyták számának csökkenése, a podocyták citoskeletonkárosodása bizonyítottan kulcsszerepet játszik a DNP patogenezisében. Cukorbeteg vizeletében a podocyták mennyisége arányos az albuminuria mértékével [28]. Az immunmikroszkópiás módszer azonban rutin diagnosztikai gyakorlatra nem alkalmas. Állatkísérletekben már sikerült flow citométerrel is kimutatni a podocytákat a vizeletben, a módszer klinikai validálása még folyamatban van.

Az akut vesekárosodásban korábban már megbízható markerként azonosított neutrophil-gelatinase associated lipocalin (NGAL) és kidney injury molecule-1 (KIM-1) a közelmúlt eredményei alapján a diabeteses vesekárosodás igazolására is megfelelő lehet. 1-es típusú DM-ben kimutatták, hogy mindkét fehérje mennyisége megemelkedik az albuminuriás betegekben (az albuminuria súlyosságával arányos mértékben) [29]. Igazolták továbbá, hogy ACEi lisinopril adását követően a vizeletben ürülő NGAL mennyisége csökken [30]. Gyermekekben eddig egy, kis esetszámú vizsgálat történt, amelyben kimutatták, hogy azokban az 1-es típusú betegekben, akikben az albuminürítés a normálérték felső határán, illetve MA-s tartományban van, mind a szérumban, mind a vizeletben NGAL mennyisége megnő, a normális vesefunkciós paraméterek (kreatinin, BUN, GFR) ellenére [31]. Mindezek arra utalnak, hogy az új biomarkerek, például az NGAL potenciálisan korábban jelezhetik a vesekárosodás meglétét, mint a jelenleg használt mérési módszerek. Mindaddig azonban, amíg az új markerek validálása zajlik, az albuminuria és a kreatinin rendszeres mérése, illetve a GFR meghatározása jelenti a DNP szűrésének alapját mind a gyermek, mind a felnőtt cukorbeteg körében.

### *A gyermekkori DNP kezelése*

A DNP kezelése és megelőzése szempontjából gyermekekben is legfontosabb a megfelelő glykaemiás kontroll. A pubertás időszakában a gyakori hypoglykaemiás epizódok és az esetenként jelentős testsúlynövekedés miatt a hemoglobin-A<sub>1c</sub> és a vércukor ideális szintjének megtartása gyakran fokozott nehézségbe ütközik.

Mivel egyértelmű ajánlások nincsenek a gyermekkori DNP gyógyszeres kezelésére, a felnőttkori protokollokat kell áttekinteni és figyelembe venni. Felnőttekben az Amerikai és Európai Diabetes Társaság 2013. évi ajánlása szerint cukorbetegknél MA esetén ACEi, illetve angiotenzin-II-receptor-blokkolók (ARB) adása javasolt, míg adjuváns terápiaként az aldoszteronantagonisták szerepelnek [32]. A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelvei szerint: DM-ben micro- vagy macroalbuminuria esetén hipertónia hiányában is indokolt ACEi-t adni, intolerancia esetén pedig ARB-kezelés jön szóba [3].

Gyermekekben és serdülőkben az ACEi-k hatékony és biztonságos szerek a hipertónia kezelésére, MA esetében használatukra azonban nincs egyértelmű evidencia. Mindaddig csak néhány, kis esetszámú vizsgálat történt, zömében hipertóniás cukorbeteg gyermekekben enalaprilal, illetve captoprilal, amelyek mindegyike megerősítette az ACE-gátlók albuminuriát csökkentő hatását [33, 34]. 2009 óta zajlik az AdDIT multicentrikus tanulmány, 3000 cukorbeteg gyermek (1-es típusú) bevonásával, amelyben placebokontrollált, randomizált csoportokban hasonlítják össze az ACEi-k, statinok és a kombináció nefroprotektív hatását 4 éves követés során.



Az első eredmények jövő évre várhatók. Az eddigi vizsgálatok szerint a mellékhatások előfordulása viszonylag ritka, de tekintettel mindkét gyógyszercsoport potenciálisan teratogén hatására, ennek jelentőségére a beteg és környezete figyelmét fokozottan fel kell hívni.

Bár gyermekkori evidenciák még nincsenek, az eddigi eredmények és a felnőttkori ajánlások alapján a Nemzetközi Gyermek és Adoleszcens Diabetes Társaság javaslata szerint perzisztáló MA esetén gyermekekben is meg kell kezdeni az ACEi- vagy ARB-terápiát [25].

## Hagyományok és újdonságok az experimentális diabetológiában

### *A diabeteses nephropathia experimentális modellezése*

A cukorbetegség kísérletes modellezése közel 100 éves múltra tekint vissza. Az inzulint *Banting* és *Best* a múlt század húszas éveiben azonosították; kutyák hasnyálmirigyt eltávolítva akut hyperglykaemiát idéztek elő, majd a hasnyálmirigyből sikerrel vonták ki az inzulint. Felfedezésükért Nobel-díjat kaptak, és 1922-ben már megkezdődhetett a cukorbeteg inzulinnal történő kezelése. Az utóbbi évtizedekben kifejlesztett *in vivo* és *in vitro* modellek száma és sokszínűsége ellenére még napjainkban sem sikerült megfelelő transzlációs modellt találni a DM kísérletes vizsgálatára.

Az Animal Models of Diabetic Complications Consortium (AMDCC) 2005-ben az alábbiakban fogalmazta meg az érvényes és klinikailag releváns rágszálómodell kritériumait [35]: 1. A GFR 50%-os csökkenése az állat élete során; 2. >10× albuminuria a korban és nemben illesztett kontrollokhoz képest; 3. kifejezett szövettani károsodások: fokozott mesangialis mátrix expanszió, nodularis sclerosis, mesangiolytic, arteriolaris hialinosis, tubulointerstitialis fibrosis és 50%-ot meghaladó glomeruláris bazálmembrán-vastagodás.

A humán gyakorlathoz hasonlóan a kóros albuminuria állatkísérletekben is a DNP kialakulásának egyik meghatározó kritériuma. Az elmúlt években fokozottan törekednek a detektálási módszerek egységesítésére is, amely elősegítené a különböző laboratóriumok által mért értékek és eredmények összehasonlíthatóságát. Az AMDCC-ajánlások szerint a 24 órás és a random vizeletben ürülő albumin (ELISA vagy hagyományos módszerrel) mért mennyisége gyakran nem korrelál, állattörzs- és kreatininfüggő, így mindkét érték megadása javasolt [36]. A klinikai gyakorlatban használt enzimatikus módszer a kreatinint kreatinné konvertálva mér, ez a módszer egerekben nem használható, mert az egér vizeletében fiziológiás körülmények között is jelentős mennyiségű kreatin ürül, így kórosan magas értéket kaphatunk [37]. Automatával történő mérés esetén a hemolizált vér mennyisége is nagyban befolyásolja a kreatinin értékét, így rágszálókban a kreatinin mérésére HPLC

vagy tömegspektrometria ajánlott. Az ajánlások szerint állatokban a kreatininszint csak a BUN és a FITC-inulin clearance módszerrel számított GFR-rel együtt ad megbízható információt a veseműködésről [38].

Mindezeket a kritériumokat szem előtt tartva az elmúlt évtizedekben használt legfontosabb 1-es és 2-es típusú DM-modelleket a 2. táblázat foglalja össze a teljesség igénye nélkül (dőlttel kiemelve a DNP vizsgálatára alkalmas modelleket).

Habár az elmúlt évtizedekben és különösen az utóbbi 10 évben egyértelmű előrelépés történt a transzlációs modellek fejlesztésére, a DNP experimentális vizsgálata, a patomechanizmus megértése továbbra is komoly kihívást jelent. Egyre inkább úgy tűnik, hogy az egyes modellek a vesekárosodás komplex folyamatának csak rész kérdéseire adhatnak választ, a környezeti, genetikai faktorok és a kezelések hatásának összetett vizsgálata egyelőre még várat magára.

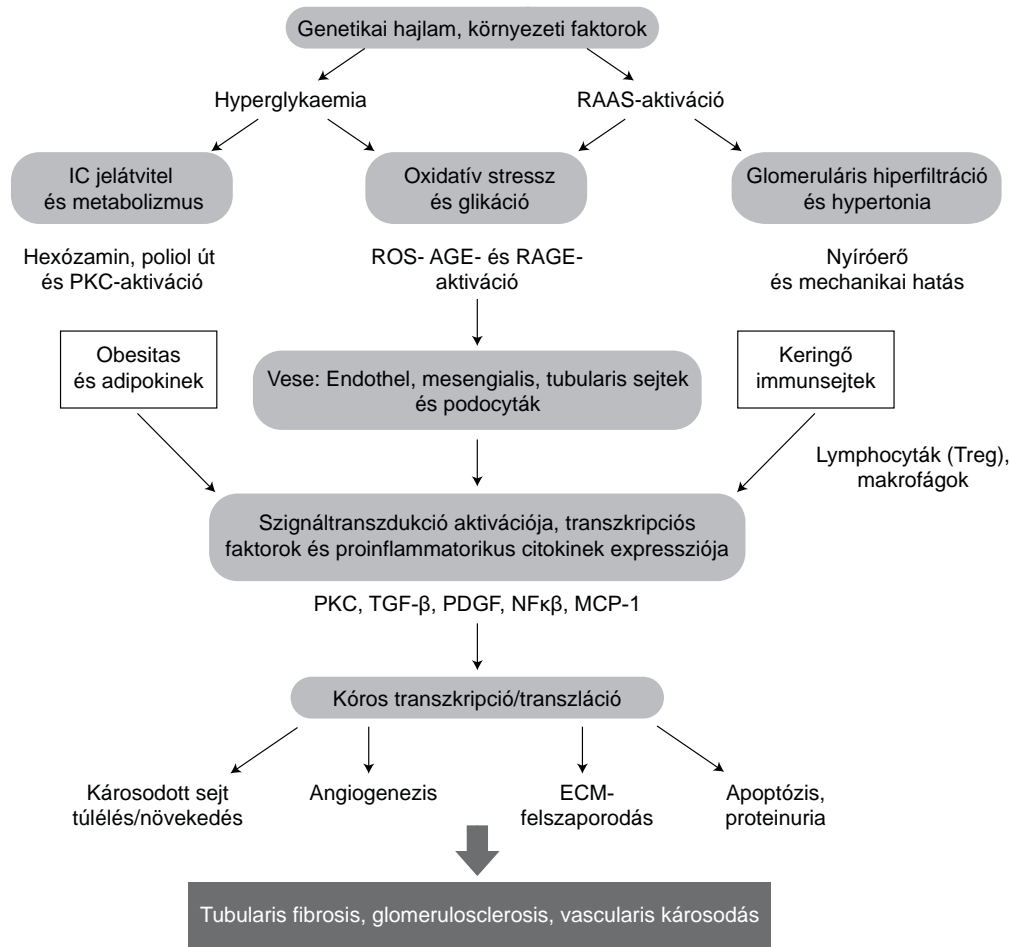
### *A diabeteses nephropathia patomechanizmusának új elemei*

Kísérletes és klinikai tanulmányok sora bizonyítja a DNP kialakulásának rendkívül összetett folyamatát, amelynek ismertetése jóval meghaladja e cikk kereteit. A legfontosabb mechanizmusokat az 1. és 2. ábra összegzi, a továbbiakban részletes ismertetésre csak a legújabb eredmények kerülnek.

### *A mikro-RNS-ek (miRNS) szerepe a DNP progressziójában*

A miRNS-ek olyan rövid RNS-szakaszok, amelyek részt vesznek a génextpresszió szabályozásában és befolyásolhatják a sejtéletani folyamatokat, proliferációt, apoptózist stb. Az elmúlt években igazolták, hogy mesangialis sejtekben, illetve DNP állatmodelljén TGF- $\beta$  hatására fokozódik a miRNA-192 expressziója, ami a *colla2* gén gátlásának felfüggesztéséhez, így következményes kollagéntermeléshez és az extracelluláris mátrix (ECM) felgyűléséhez vezet [39]. Egy másik vizsgálatban a miRNA-192 gátlása a renalis fibrosis csökkenését, míg a miRNA-29 gátlása fokozott kollagéntermelést eredményezett [40].

Érdekes módon a proximális tubulussejteken, illetve humán mintákon végzett kísérletek ellenkező eredményt hoztak: cukorbetegségben a miRNA-192 alacsony szintje korrelált a tubulointerstitialis fibrosis kialakulásával és a GFR beszűkülésével [41]. További vizsgálatok a miRNA-93 csökkent mennyiségét igazolták a DNP-ben megnövekedett renalis VEGF-expresszió és endothelkárosodás hátterében. Mindezek az eredmények arra utalhatnak, hogy a miRNA-k befolyásolják a DNP patomechanizmusát, azonban esetleges terápiás szerepük még tisztázásra vár.



2. ábra | A diabeteses nephropathia kialakulásában szerepet játszó legfontosabb mechanizmusok (Wada és mtsa [16] ábrája alapján módosítva)

AGE = advanced glycation end-product; ECM = extracelluláris mátrix; IC = intracelluláris; MCP-1 = matrix metalloproteinase-1; NFκβ = nuclear factor β; PDGF = platelet derived growth factor; PKC = protein kinase C; ROS = reactive oxygen species; TGF-β = transforming growth factor beta; Treg = regulátoros T-sejtek

### Az immunsejtek szerepe

A közelmúltig a hagyományos szemlélet szerint a DNP nem tartozott a gyulladásos betegségek közé. Az elmúlt évek kutatásai azonban egyre inkább alátámasztották, hogy a direkt glükóztotoxicitás, az oxidatív stressz, illetve a pseudohypoxia hatására a vesében létrejövő immun- és inflammatorikus válasz meghatározó jelentőségű a DNP kialakulásában és progressiójában.

A károsodott vesében már a betegség korai stádiumában számos immunsejt, makrofág, monocyta és neutrofil lymphocyta jelenik meg. Az aktivált makrofágok további proinflammatorikus, profibroticus és antiangiogenetikus faktorokat termelnek. 2-es típusú cukorbetegség vesébiopsziás mintáiban kimutatták, hogy a makrofágok interstitialis felszaporodása korrelál a glomerulosclerosis és az interstitialis fibrosis súlyosságával, illetve a kreatinin-emelkedés és a proteinuria mértékével [42].

A makrofágok által termelt macrophage chemoattractant protein (MCP-1) mennyisége DNP-ben jelentősen nő, feladata azonban egyelőre tisztázatlan. MCP-1 knock-out (*Ccl2<sup>-/-</sup>*) cukorbeteg egérben a DNP-re jel-

lemző vesekárosodás nem alakul ki. Igazolták továbbá, hogy a makrofágok szaporodását, aktivációját, illetve túlélését segítő CSF-1 faktor gátlása esetén a *db/db* egerekben kialakult albuminuria mérséklődik, csökken a glomeruláris hiperfiltráció, és a tubulointerstitialis fibrosis, valamint az MCP-1, TNF-α és egyéb gyulladásos citokinek expressziója [43]. Bár mindezek az adatok egyértelműen bizonyítják a makrofágok szerepét, működésük gátlása terápiás lehetőségként nem jön szóba, hiszen ezzel fontos élettani folyamatok, illetve a természetes immunitás is károsodna. A megoldás olyan specifikus inhibitorok kifejlesztése lehet, amelyek csak a profibroticus makrofágaltípusokat gátolják – de ehhez még nagyon hosszú út vezet.

Bár a diabeteses vesékben a fokozott lymphocytás infiltráció jelenléte régóta ismert, mégis kevésbé vizsgált terület. Elsősorban fiatal, 1-es típusú cukorbeteg veséjének juxtaglomeruláris apparátusában mutatták ki a T-sejtek megnövekedett mennyiségét, amely korrelált a veseműködés beszűkülésével és az albuminuriával [44]. Egyes vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy a lymphocytáknak a gyulladás kialakításában kevésbé, míg az albu-

2. táblázat | A diabetes mellitus experimentális vizsgálatára alkalmas rágcslómodellek

	Név	Hatásmechanizmus	Előny/hátrány
<b>1-es típusú diabetes modelljei</b>			
Sebészi	Pancreotomia		Nem citotoxikus/nehéz, drága
Kémiaileg indukált	STZ (nagy dózis)	Direkt $\beta$ -sejt-toxicitás	Stabil/drága, nagy mortalitás, <i>DNP-re szövettanilag jó</i>
Spontán diabeteses	Dithizone	Kelátképzés	Olcsó/instabil, rágcslóra kevésbé jó
	Non-obese mouse	Autoimmun insulinitis	MHC jól vizsgálható/csak a nőstények DM, nincs ketoacidosis, rövid ideig él
	Akita mouse	Pontmutáció miatt nincs inzulinszintézis	Szigetsejt Tx-re alkalmas, nincs $\beta$ autoimmunitás/ csak a hímek DM
	BB/BBDP rat Long-Evans rat	Autoimmun $\beta$ -sejt-destrukció Lymphocytás insulinitis	~40%-ban reverzibilis Hirtelen, súlyos tünetek/más szervek lymphocytás infiltrációja, drága
<b>2-es típusú diabetes modelljei</b>			
Kémiaileg indukált	STZ (kis dózis) Alloxan	Direkt $\beta$ -sejt-toxicitás Glükokinázgátlás	Stabil/drága, nagy mortalitás, toxikus Olcsó, antioxidáns tesztesre jó/sok residuális inzulin
Spontán mutáció	ob/ob mouse	<i>ob</i> gén mutációja	Inzulinrezisztens, obes, neuropathia, cardiomyopathia, DNP nincs, infertilis
	<i>db/db mouse</i>	<i>Leptinreceptor</i> génmutációja	Humán DM-re jellemző tünetek, diéta, <i>DNP hatása jól vizsgálható</i>
	KK mouse	Spontán DM, poligénes	Praediabeteses modell, diéta, környezeti faktorok jól vizsgálhatók/hosszú kialakulás, nem obes
	ZDF rat <i>OLETF rat</i>	Fatty (fa) génexpresszió X-hez kötött diabetogén gén	Gyors kezdet/extrém hyperphagia, vércukor normális <i>DNP-re jó modell/hímekben súlyosabb,</i> lassan alakul ki
	<i>Goto-Kakizaki rat</i>	Spontán DM, poligénes	Stabil, enyhe hyperglykaemia, célszervkárosodások, <i>DNP jól vizsgálható/drága, nem obes</i>
Gén + diéta	C57/BL6J mouse	Cdh23 mutáció + magas zsírtartalmú diéta	Cardiovascularis és metabolikus vizsgálatokra jó/ DNP nem alakul ki
	Cohen rat	<i>Ical</i> deficiencia + magas szukróz, kevés réz diéta	Retinopathia és <i>DNP jó modellje/hímekben</i> súlyosabb, nem obes, nincs hyperlipidaemia
Genetikailag módosított (knock-out, transzgén stb.)	<i>eNOS<sup>-/-</sup> mouse</i>	Egyetlen gén hatása <i>in vivo</i> vizsgálható eNOS-hiány	Drága, szakértelmet igényel, nem tükrözi a multifaktoriális humán betegséget <i>DNP komplex modellje:</i> endotheldiszfunkció, glomerulosclerosis, tubulointerstitialis fibrosis
	<i>Ins2<sup>Akin</sup>/Bdkrb2 mouse</i>	Bradikininreceptor-hiány	<i>DNP jó modellje:</i> albuminuria, glomerulosclerosis/ nincs tubularis és podocytakárosodás
	<i>Dekarin<sup>-/-</sup> mouse</i>	Dekarin (ECM komponens) hiánya	<i>DNP kielégítő modellje:</i> glomerulosclerosis/ de nincs tubularis károsodás

minuria befolyásolásában nagyobb szerepük van. *RAG1*-hiányos egerekben (nincs érett T-, B-lymphocytájuk) STZ-vel cukorbetegséget indukáltak. Az állatokban a renalis fibrosis mértéke és a vesefunkció nem változott, azonban jelentősen csökkent az albuminuria és a podocyták károsodása [45]. Mindez arra utal, hogy a lymphocyták és az immunoglobulindepozitumok hozzájárulhatnak a glomerulusok gyulladásához és az albuminuria kialakulásához.

A T-lymphocyták speciális csoportja, a regulátoros T-sejtek (Treg) az utóbbi években a figyelem középpontjába kerültek. STZ-diabeteses egerekben a Treg-ek száma jelentősen megemelkedik mind a keringésben és a nyirokszervekben, mind a vesében [45]. Ha cukorbeteg *db/db* egerekben gátolják a Treg-ek szaporodását, a vesék fokozott gyulladását, jelentősebb albuminuriát és glomeruláris hiperfiltrációt észlelnek. Azonban, ha az állatokba Treg-sejteket juttatnak, az inzulinszenzitivitás és a nephropathia jelentősen javul [46], ami arra utal, hogy

a Treg-ek számának és funkciójának befolyásolása hasznos lehet a diabeteses vese gyulladásának mérséklésében.

### Új szerek kísérleti fázisban a DNP terápiájában

A DNP kezelésében napjainkban használatos szerek csak lassítják a progressziót, megelőzésre, a már meglévő károsodás visszafordítására kevésbé alkalmasak. A következő részben bemutatjuk a jelenlegi fázis I-II-III. stádiumban kipróbálás alatt álló legújabb gyógyszer csoportokat.

### Aldózreduktáz-inhibitorok

A 2-es típusú cukorbetegségben megnő az aldózreduktáz aktivitása. A glükóz lebontása során az aldózreduktáz katalizálja a poliolútvonal első lépését, amelynek fokozott aktivitása szerepet játszik a DNP kialakulásában. Bár az

aldózreduktáz-inhibitorok, például *sorbinil* adása mind állatkísérletekben, mind kis esetszámú vizsgálatokban sikerrel mérsékelte az albuminuriát és az ECM-felszaporodást [47], súlyos hepatotoxicitása miatt klinikai alkalmazását felfüggesztették.

### Proteinkináz C (PKC) -inhibitorok

Hyperglykaemia hatására megnő a diacil-glicerol-szint, az előrehaladott glikációs végtermékek (AGE) mennyisége és a mitokondriális szabad gyökök képződése, amelyek mindegyike a PKC aktivációját eredményezi [48, 49]. Az aktiválódott PKC számos útvonalon keresztül vezethet a vesekárosodás kialakulásához, serkenti a TGF- $\beta$ -szintézist és így az ECM-felszaporodást, valamint a vasodilatatív prostanoidokon keresztül fokozza a hiperfiltrációt [48]. A PKC  $\beta$ 1 és  $\beta$ 2 specifikus gátlószere a *ruboxistaurin* (RTX), állatkísérletekben normalizálta a GFR-t, csökkentette a TGF- $\beta$ -expressziót, a glomerulosclerosist és a tubulointerstitialis fibrosist [50]. A klinikai eredmények nem ennyire meggyőzőek. Ugyan egy kis esetszámú, rövid követési időt vizsgáló tanulmányban az RTX mérsékelte az albuminuriát és megakadályozta a GFR romlását, más eredmények szerint azonban az RTX-kezelés nem változtatja, sőt egyes esetekben rontja a DNP progresszióját [51, 52].

### TGF- $\beta$ -inhibitorok

Talán a legígéretesebb gyógyszercsoportot a TGF- $\beta$ -gátlók jelentik, elsősorban a *pirfenidon* – amelyet eredetileg idiopathiás pulmonalis fibrosis kezelésére törzskönyveztek. Állatkísérletes és *in vitro* vizsgálatokban ez a kis molekulású szintetikus molekula már négyhetes kezelés során hatékonyan csökkenti a mesangialis mátrix expenziót és az albuminuriát [53]. Az első fázisú vizsgálatokban 77 beszűkült vesefunkciójú, 1-es és 2-es típusú cukorbetegben végeztek 54 héten keresztül tartó placebo-kontrollált, kettős vak tanulmányt kis dózissal (1200 mg/nap) és nagy dózissal (2400 mg/nap) pirfenidonnal. A kis dózis csökkentette a GFR beszűkülését, bár a fehérjeürítés nem változtatott. A veseműködés számottevő javulása a kezelés megkezdése után 3–6 hónappal jelentkezett, ami arra utal, hogy nem hemodinamikai határról van szó. Azonban annak bizonyításához, hogy a pirfenidon képes a strukturális károsodás mérséklésére, a fibrosis visszafordítására, a vesebiposzia elengedhetetlen lenne [54]. A nagy dózissal történő kezelésnek hasonló jótékony hatása nem volt, sőt nagyon komoly gastrointestinális mellékhatásokat észleltek.

A *sulodexid* 80% heparán-szulfátból és 20% dermatán-szulfátból álló orálisan adható glikozaminoglikán, amely antikoaguláns hatással nem rendelkezik. Renoprotektív hatásának hátterében több mechanizmus feltételezhető; a glikozaminoglikánok segíthetik a hyperglykaemia miatt károsodott bazalmembrán glikoproteinjainak helyreállítását, illetve gátolhatják a TGF- $\beta$ -túltermelődést,

amely a fokozott mesangialis mátrix és kollagén felszaporodásáért felelős [55]. A közelmúltban számos klinikai vizsgálat történt sulodexiddel. A korábbi, kis esetszámú tanulmányokban (például DiNAS) a sulodexid adása jelentősen csökkentette az albuminuriát, az alacsonyabb szint a kezelés abbahagyását követően megmaradt, ami ismételt arra utal, hogy nem kizárólag hemodinamikai, hanem strukturális határról is szó lehet [56]. Mindezen pozitív eredmények alapján két nagy esetszámú vizsgálatot is végeztek 2-es típusú DM-ben (SUN-micro: 1000 beteg, SUN-macro: 2240 beteg), amelyben 200 mg/nap *per os* adott sulodexid hatását hasonlították össze ACEi-, illetve ARB-kezeléssel. Elsődleges végpontként a microalbuminuria megszűnését és az albumin/kreatinin hányados legalább 50%-os csökkenését értékelték [57]. Sajnálatos módon már a SUN-micro negatív eredménnyel zárult, ezért a nagyobb esetszámú SUN-macro vizsgálatot felfüggesztették, így úgy tűnik, hogy ez a szer sem lesz megoldás a DNP kezelésére.

### Antiinflammatorikus szerek

*Bardoxolon*: Az antiinflammatorikus és antioxidáns hatású szintetikus triterpenoid bardoxolon állatkísérletekben sikerrel gátolta a DNP kialakulását. A közelmúltban lezárult fázis-II (BEAM) vizsgálatban 2-es típusú cukorbetegekben egy éven át *per os* adott bardoxolon-metil már 8–12 héttel a kezelés megkezdését követően növelte a GFR-t [58]. Az elsődleges végpontokat (dialízisigény, cardiovascularis mortalitás) a tanulmány nem értékelté, illetve több mellékhatás (izomgörcsök, vérnyomás-emelkedés) is jelentkezett a betegek egy részében. Új, kettős vak, multicentrikus, placebo-kontrollált fázis-III tanulmány indul (BEACON), amelyben elsődlegesen a fenti kemény végpontokat vizsgálják, és másodlagos végpontként szerepel az eGFR változása [59]. Ezek az eredmények várhatóan megbízható adatokkal szolgálnak a bardoxolon hatékonyságát és biztonságosságát illetően, és megalapozhatják a szer klinikai bevezetését.

*Activated Protein C (aPC)*: Az aPC antioxidáns és citoprotektív tulajdonságú természetes antikoaguláns. STZ-diabetikus állatokban az aPC exogén adása javította a vesefunkciót, mérsékelte az albuminuriát és a vesében a kollagénfelszaporodást. Emellett jelentősen alacsonyabb volt az MCP-1-szint, ami csökkent makrofáginfiltrációra utal [60]. Egy másik, NOD egereken végzett kísérletben az aPC aktiválta a Treg-sejteket és csökkentette a vese gyulladással összefüggő infiltrációját [61]. Ezekben a kísérletekben az aPC adása a véralvadást nem befolyásolta, így remélhetőleg ilyen mellékhatással a nephropathiás betegek kezelése során sem kell számolni.

### DNS-vakcináció

Állatkísérletekben génterápiával új kezelési módokat teszteltek: STZ-diabetikus patkányokba plazmid segítsé-



gével az angiogenezist gátló *Angiotensin II*, illetve a makrofág infiltrációt gátló *MCP-1-inhibitor* juttattak, 3 héttel a cukorbetegség indukcióját követően. Négy hónap múlva az állatokban enyhébb szövettani károsodást észleltek és alacsonyabb volt a fibroticus (TGF- $\beta$ , kollagén), illetve a gyulladásos (TNF- $\alpha$ , IL-6) markerek expressziója is, míg a proteinuria nem változott [62]. További vizsgálatok zajlanak hepatocita növekedési faktor bejuttatásával is, amelyről ismert, hogy befolyásolja a makrofágok infiltrációját, azonban a hatásmechanizmus még tisztázásra vár [63].

## Következtetések

A cukorbetegség világméretű elterjedése a fiatalabb korosztályt is érinti. Amellett, hogy az 1-es típusú DM gyakorisága nő, egyre nagyobb számban fordul elő már gyermekkorban a 2-es típusú cukorbetegség, tovább növelve a mortalitást. A microvascularis szövődmények, így a DNP, a korai szakban gyakran tünetmentes, ezért a diagnóziskor sok esetben már irreverzibilis vesekárosodással kell szembenéznünk. Egyértelmű tehát, hogy e súlyos betegség szűrését már gyermek-, illetve serdülőkorban meg kell kezdeni. Annak ellenére, hogy az elmúlt évtizedekben jelentős előrelépés történt – elsősorban a RAAS-gátlók bevezetésének köszönhetően – a DNP megelőzésében és kezelésében, még mindig a cukorbetegség talaján kialakuló vesekárosodás felelős a végállapotú vesebetegségek nagy részéért, így hatékonyabb terápiákra van szükség.

Mindez azonban csak úgy lehetséges, ha megfelelő transzlációs modelleken olyan új rizikófaktorokat, biomarkereket, patofiziológiai tényezőket sikerül azonosítanunk, amelyekkel lehetséges a vesekárosodás minél korábbi, specifikus diagnózisa, illetve új gyógyszeres terápiák kidolgozása. Az alap kutatás és a klinikum hatékony együttgondolkodása hozhat csak áttörést a DNP kezelésében, legyen szó felnőtt- vagy gyermekkori cukorbetegségről.

## Köszönetnyilvánítás

A közlemény a Lendület LP2011-008, az OTKA-84087-K81117-K105530-PD83431-PD105361 és a KMR\_12-1-2012-0074 pályázatok támogatásával készült.

## Irodalom

- [1] *Guariguata, L.*: By the numbers: New estimates from the IDF Diabetes Atlas Update for 2012. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2012, 98, 524–525.
- [2] *Whiting, D. R., Guariguata, L., Weil, C., et al.*: IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2011, 94, 311–321.
- [3] *Jermendy, G.* (ed.): *Diagnosis of diabetes mellitus, treatment of patients and long-term follow up. [A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása a felnőttkorban. A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve, 2011.] Diabetologia Hungarica*, 2011, 19(Suppl. 1), 5–72. [Hungarian]
- [4] *Patterson, C. C., Dahlquist, G. G., Gyürüs, E., et al.*: Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*, 2009, 373, 2027–2033.
- [5] *Pinhas-Hamiel, O., Zeitler, P.*: Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Lancet*, 2007, 369, 1823–1831.
- [6] *Narayan, K. M., Boyle, J. P., Thompson, T. J., et al.*: Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA*, 2003, 290, 1884–1890.
- [7] *Skrivarhaug, T., Bangstad, H. J., Stene, L. C., et al.*: Low risk of overt nephropathy after 24 yr of childhood-onset type 1 diabetes mellitus (T1DM) in Norway. *Pediatr. Diabetes*, 2006, 7, 239–246.
- [8] *Foley, R. N., Murray, A. M., Li, S., et al.*: Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2005, 16, 489–495.
- [9] U.S. Renal Data System, *USRDS 2012. Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2012.
- [10] *Andersen, A. R., Christiansen, J. S., Andersen, J. K., et al.*: Diabetic nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia*, 1983, 25, 496–501.
- [11] *Krakovf, J., Lindsay, R. S., Looker, H. C., et al.*: Incidence of retinopathy and nephropathy in youth-onset compared with adult-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2003, 26, 76–81.
- [12] *Svensson, M., Sundkvist, G., Arnqvist, H. J., et al.*: Signs of nephropathy may occur early in young adults with diabetes despite modern diabetes management: results from the nationwide population-based Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetes Care*, 2003, 26, 2903–2909.
- [13] *Viberti, G. C., Jarrett, R. J., Mahmud, U., et al.*: Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*, 1982, 319, 1430–1432.
- [14] *Gellman, D. D., Pirani, C. L., Suthill, J. F., et al.*: Diabetic nephropathy: a clinical and pathologic study based on renal biopsies. *Medicine (Baltimore)*, 1959, 38, 321–367.
- [15] *Mogensen, C. E.*: How to protect the kidney in diabetic patients: with special reference to IDDM. *Diabetes*, 1997, 46(Suppl. 2), S104–S111.
- [16] *Wada, J., Makino, H.*: Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Clin. Sci. (Lond.)*, 2013, 124, 139–152.
- [17] *Chiarelli, F., Verrotti, A., Mohr, A., et al.*: The importance of microalbuminuria as an indicator of incipient diabetic nephropathy: therapeutic implications. *Ann. Med.*, 1997, 29, 439–445.
- [18] *Amin, R., Turner, C., van Aken, S., et al.*: The relationship between microalbuminuria and glomerular filtration rate in young type 1 diabetic subjects: The Oxford Regional Prospective Study. *Kidney Int.*, 2005, 68, 1740–1749.
- [19] *Schultz, C. J., Konopelska-Babu, T., Dalton, R. N., et al.*: Microalbuminuria prevalence varies with age, sex, and puberty in children with type 1 diabetes followed from diagnosis in a longitudinal study. *Oxford Regional Prospective Study Group. Diabetes Care*, 1999, 22, 495–502.
- [20] *Eppens, M. C., Craig, M. E., Cusumano, J., et al.*: Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2006, 29, 1300–1306.
- [21] *Dunger, D. B., Schwarze, C. P., Cooper, J. D., et al.*: Can we identify adolescents at high risk for nephropathy before the development of microalbuminuria? *Diabet. Med.*, 2007, 24, 131–136.
- [22] *Bangstad, H. J., Østerby, R., Rudberg, S., et al.*: Kidney function and glomerulopathy over 8 years in young patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and microalbuminuria. *Diabetologia*, 2002, 45, 253–261.
- [23] *Hirschberg, R.*: Effects of growth hormone and IGF-I on glomerular ultrafiltration in growth hormone-deficient rats. *Regul. Pept.*, 1993, 48, 241–250.

- [24] *Cummings, E. A., Sochett, E. B., Dekker, M. G., et al.*: Contribution of growth hormone and IGF-I to early diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes*, 1998, *47*, 1341–1346.
- [25] *Donaghue, K. C., Chiarelli, F., Trotta, D., et al.*: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007. Microvascular and macrovascular complications. *Pediatr. Diabetes*, 2007, *8*, 163–170.
- [26] *Tabaci, B. P., Al-Kassab, A. S., Ilag, L. L., et al.*: Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy? *Diabetes Care*, 2001, *24*, 1560–1566.
- [27] *Perkins, B. A., Ficociello, L. H., Ostrander, B. E., et al.*: Microalbuminuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 diabetes. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2007, *18*, 1353–1361.
- [28] *Nakamura, T., Ushiyama, C., Suzuki, S., et al.*: Urinary excretion of podocytes in patients with diabetic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2000, *15*, 1379–1383.
- [29] *Bolignano, D., Lacquaniti, A., Coppolino, G., et al.*: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2009, *4*, 337–344.
- [30] *Nielsen, S. E., Schjoedt, K. J., Astrup, A. S., et al.*: Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Kidney Injury Molecule 1 (KIM1) in patients with diabetic nephropathy: a cross-sectional study and the effects of lisinopril. *Diabet. Med.*, 2010, *27*, 1144–1150.
- [31] *Zachwieja, J., Soltysiak, J., Fichna, P., et al.*: Normal-range albuminuria does not exclude nephropathy in diabetic children. *Pediatr. Nephrol.*, 2010, *25*, 1445–1451.
- [32] *American Diabetes Association*: Standards of medical care in diabetes – 2013. *Diabetes Care*, 2013, *36*(Suppl. 1), S11–S66.
- [33] *Rudberg, S., Österby, R., Bangstad, H. J., et al.*: Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor or beta blocker on glomerular structural changes in young microalbuminuric patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1999, *42*, 589–595.
- [34] *Yüksel, H., Darcan, S., Kabasakal, C., et al.*: Effect of enalapril on proteinuria, phosphaturia, and calciuria in insulin-dependent diabetes. *Pediatr. Nephrol.*, 1998, *12*, 648–650.
- [35] *Brosius, F. C. 3rd., Alpers, C. E., Bottinger, E. P., et al.*: Mouse models of diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2009, *20*, 2503–2512.
- [36] *Takahashi, N., Boysen, G., Li, F., et al.*: Tandem mass spectrometry measurements of creatinine in mouse plasma and urine for determining glomerular filtration rate. *Kidney Int.*, 2007, *71*, 266–271.
- [37] *Keppler, A., Gretz, N., Schmidt, R., et al.*: Plasma creatinine determination in mice and rats: an enzymatic method compares favorably with a high-performance liquid chromatography assay. *Kidney Int.*, 2007, *71*, 74–78.
- [38] *Qi, Z., Whitt, I., Mehta, A., et al.*: Serial determination of glomerular filtration rate in conscious mice using FITC-inulin clearance. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2004, *286*, F590–F596.
- [39] *Kato, M., Zhang, J., Wang, M., et al.*: MicroRNA-192 in diabetic kidney glomeruli and its function in TGF- $\beta$ -induced collagen expression via inhibition of E-box repressors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, *104*, 3432–3437.
- [40] *Putta, S., Lanting, L., Sun, G., et al.*: Inhibiting microRNA-192 ameliorates renal fibrosis in diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2012, *23*, 458–469.
- [41] *Krupa, A., Jenkins, R., Luo, D. D., et al.*: Loss of microRNA-192 promotes fibrogenesis in diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2010, *21*, 438–447.
- [42] *Nguyen, D., Ping, F., Mu, W., et al.*: Macrophage accumulation in human progressive diabetic nephropathy. *Nephrology (Carlton)*, 2006, *11*, 226–231.
- [43] *Lim, A. K., Ma, F. Y., Nikolic-Paterson, D. J., et al.*: Antibody blockade of c-fms suppresses the progression of inflammation and injury in early diabetic nephropathy in obese db/db mice. *Diabetologia*, 2009, *52*, 1669–1679.
- [44] *Moriya, R., Manivel, J. C., Maurer, M.*: Juxtaglomerular apparatus T-cell infiltration affects glomerular structure in type 1 diabetic patients. *Diabetologia*, 2004, *47*, 82–88.
- [45] *Lim, A. K., Ma, F. Y., Nikolic-Paterson, D. J., et al.*: Lymphocytes promote albuminuria, but not renal dysfunction or histological damage in a mouse model of diabetic renal injury. *Diabetologia*, 2010, *53*, 1772–1782.
- [46] *Eller, K., Kirsch, A., Wolf, A. M., et al.*: Potential role of regulatory T cells in reversing obesity-linked insulin resistance and diabetic nephropathy. *Diabetes*, 2011, *60*, 2954–2962.
- [47] *McAuliffe, A. V., Brooks, B. A., Fisher, E. J., et al.*: Administration of ascorbic acid and an aldose reductase inhibitor (tolrestat) in diabetes: effect on urinary albumin excretion. *Nephron*, 1998, *80*, 277–284.
- [48] *Tuttle, K. R.*: Could renin inhibition be the next step forward in the treatment of diabetic kidney disease? *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, 2009, *5*, 20–21.
- [49] *Tuttle, K. R.*: Protein kinase C-beta inhibition for diabetic kidney disease. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2008, *82*(Suppl. 1), S70–S74.
- [50] *Tuttle, K. R., Bakris, G. L., Toto, R. D., et al.*: The effect of ruboxistaurin on nephropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2005, *28*, 2686–2690.
- [51] *Tuttle, K. R., McGill, J. B., Haney, D. J., et al.*: Kidney outcomes in long-term studies of ruboxistaurin for diabetic eye disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2007, *2*, 631–636.
- [52] *Aiello, L. P., Davis, M. D., Girach, A., et al.*: Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 2006, *113*, 2221–2230.
- [53] *Ramachandrarao, S. P., Zhu, Y., Ravasi, T., et al.*: Pirfenidone is renoprotective in diabetic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2009, *20*, 1765–1775.
- [54] *Cho, M. E., Smith, D. C., Branton, M. H., et al.*: Pirfenidone slows renal function decline in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2007, *2*, 906–913.
- [55] *Gambaro, G., Cavazzana, A. O., Luzzi, P., et al.*: Glycosaminoglycans prevent morphological renal alterations and albuminuria in diabetic rats. *Kidney Int.*, 1992, *42*, 285–291.
- [56] *Gambaro, G., Kinalska, I., Oksa, A., et al.*: Oral sulodexide reduces albuminuria in microalbuminuric and macroalbuminuric type 1 and type 2 diabetic patients: the Di.N.A.S. randomized trial. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2002, *13*, 1615–1625.
- [57] *Lambers Heerspink, H. J., Fowler, M. J., Volgi, J., et al.*: Rationale for and study design of the sulodexide trials in type 2 diabetic, hypertensive patients with microalbuminuria or overt nephropathy. *Diabet. Med.*, 2007, *24*, 1290–1295.
- [58] *Pergola, P. E., Raskin, P., Toto, R. D., et al.*: Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2011, *365*, 327–336.
- [59] *De Zeeuw, D., Akizawa, T., Agarwal, R., et al.*: Rationale and trial design of Bardoxolone Methyl Evaluation in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: the Occurrence of Renal Events (BEACON). *Am. J. Nephrol.*, 2013, *37*, 212–222.
- [60] *Gil-Bernabe, P., D'Alessandro-Gabazza, C. N., Toda, M., et al.*: Exogenous activated protein C inhibits the progression of diabetic nephropathy. *J. Thromb. Haemost.*, 2012, *10*, 337–346.
- [61] *Xue, M., Dervish, S., Harrison, L. C., et al.*: Activated protein C inhibits pancreatic islet inflammation, stimulates T regulatory cells, and prevents diabetes in non-obese diabetic (NOD) mice. *J. Biol. Chem.*, 2012, *287*, 16356–16364.
- [62] *Swaney, J. S., Chapman, C., Correa, L. D., et al.*: A novel, orally active LPA<sub>1</sub> receptor antagonist inhibits lung fibrosis in the mouse bleomycin model. *Br. J. Pharmacol.*, 2010, *160*, 1699–1713.
- [63] *Flaquer, M., Franquesa, M., Vidal, A., et al.*: Hepatocyte growth factor gene therapy enhances infiltration of macrophages and may induce kidney repair in db/db mice as a model of diabetes. *Diabetologia*, 2012, *55*, 2059–2068.

(Fekete Andrea dr.,

Budapest, Bókay J. u. 53., 1083

e-mail: fekete.andrea@med.semmelweis-univ.hu)