

Dijetoterapija kod dijabetičke nefropatije

Bišćan, Valerija

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:159:219827>

Rights / Prava: [Attribution-NoDerivatives 4.0 International](#)/[Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-09**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



**Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Sveučilišni prijediplomski studij Nutricionizam**

Valerija Bišćan
0058219081

**DIJETOTERAPIJA KOD DIJABETIČKE
NEFROPATIJE**

ZAVRŠNI RAD

Predmet: Osnove dijetoterapije

Mentor: prof. dr. sc. Ines Panjkota Krbavčić

Zagreb, 2023.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Sveučilišni prijediplomski studij Nutricionizam

Zavod za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda
Laboratorij za kemiju i biokemiju hrane

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti
Znanstveno polje: Nutricionizam

Dijetoterapija kod dijabetičke nefropatije

Valerija Bišćan, 0058219081

Sažetak:

Dijabetes je vodeći javnozdravstveni problem unazad nekoliko desetljeća i uzrok raznih vaskularnih komplikacija, kao što je dijabetička nefropatija. Ona je vodeći uzrok zatajenja bubrega u svijetu, zbog čega su odgovarajuća dijetoterapija i adekvatna regulacija bolesti ključni čimbenici u očuvanju funkcije bubrega i usporavanju progresije bolesti. Temelj standardne dijetoterapije kod dijabetičke nefropatije su kvantitativan unos i raspodjela unosa makronutrijenata te unos fosfora, kalija i natrija. Novija istraživanja ukazuju na važnost i potencijal crijevne mikrobiote i minerala koji do sada nisu bili dio standardne dijetoterapije kod dijabetičke nefropatije, kao što su kalcij, željezo i magnezij. Cilj ovog završnog rada bio je sumirati suvremena znanja iz područja dijetoterapije kod dijabetičke nefropatije u svrhu kvalitetnijeg pristupa pacijentu te boljem razumijevanju nutritivnih potreba oboljelih s obzirom na patofiziologiju bolesti.

Ključne riječi: dijabetička nefropatija, dijetoterapija, makronutrijenti, mineralne tvari

Rad sadrži: 24 stranice, 1 sliku, 3 tablice, 51 literaturni navod, 0 priloga

Jezik izvornika: hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: prof. dr. sc. Ines Panjkota Krbavčić

Pomoć pri izradi: Anja Vukomanović, mag. nutr.

Datum obrane: 8. rujna 2023.

BASIC DOCUMENTATION CARD

Undergraduate thesis

University of Zagreb
Faculty of Food Technology and Biotechnology
University undergraduate study Nutrition

Department of Food Quality Control
Laboratory for Food Chemistry and Biochemistry

Scientific area: Biotechnical Sciences
Scientific field: Nutrition

Diet therapy in diabetic nephropathy

Valerija Bišćan, 0058219081

Abstract: Diabetes has been a leading public health problem and causes various vascular complications, such as diabetic nephropathy. Diabetic nephropathy is the leading cause of kidney failure in the world, which is why proper diet therapy and adequate regulation of the disease are key factors in preserving kidney function and slowing the progression of the disease. Part of the standard diet therapy is the quantitative intake of macronutrients and the intake of phosphorus, potassium and sodium. Recent research indicates the importance and potential of intestinal microbiota and minerals, which until now have not been part of standard diet therapy for diabetic nephropathy such as calcium, iron and magnesium. The aim of this final thesis is to summarise the current knowledge in the field of dietetics in diabetic nephropathy in order to provide a better approach to the patient and a better understanding of the nutritional needs of patients with regard to the pathophysiology of the disease.

Keywords: diabetic nephropathy, diet therapy, macronutrients, minerals

Thesis contains: 24 pages, 1 figure, 3 tables, 51 references, 0 supplements

Original in: Croatian

Thesis is deposited in printed and electronic form in the Library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: PhD Ines Panjkota Krbavčić, Full professor

Technical support and assistance: Anja Vukomanović, MSc

Thesis defended: September 8, 2023

Sadržaj

1. UVOD	1
2.1. DIJABETES	2
2.1.1. DIJABETES TIP I	2
2.1.2. DIJABETES TIP II	2
2.2. KOMPLIKACIJE KOD DIJABETESA.....	3
2.2.1. MAKROVASKULARNE KOMPLIKACIJE	3
2.2.2. MIKROVASKULARNE KOMPLIKACIJE	4
2.3. DIJABETIČKA NEFROPATIJA	5
2.3.1. BIOMARKERI I OŠTEĆENJA BUBREGA.....	7
2.3.2. FARMAKOTERAPIJA	7
2.4. DIJETOTERAPIJA KOD DIJABETIČKE NEFROPATIJE	8
2.4.1. PROTEINI.....	8
2.4.2. UGLJIKOHIDRATI.....	9
2.4.3. MASTI	10
2.4.4. NATRIJ	11
2.4.5. FOSFOR	12
2.4.6. KALIJ	13
2.4.7. KALCIJ	14
2.4.8. VITAMIN D	15
2.4.9. ŽELJEZO	15

2.4.10. MAGNEZIJ	17
2.4.11. UTJECAJ MIKROBIOTE.....	18
3.ZAKLJUČCI.....	19
4.POPIS LITERATURE.....	20

1. UVOD

Dijabetes (lat. *diabetes mellitus*) jedan je od vodećih javnozdravstvenih problema unazad nekoliko desetljeća. Bolest se javlja u više tipova te je uzrok mnogih vaskularnih oštećenja. Dijabetička nefropatija je mikrovaskularna komplikacija uzrokovana višegodišnjim dijabetesom, a ujedno je jedna od najčešćih komplikacija dijabetesa te je vodeći uzrok zatajenja bubrega u svijetu. U očuvanju funkcije bubrega, odnosno usporavanja napredovanja bolesti, iznimno je bitna pravilno isplanirana prehrana koja odgovara patofiziologiji bolesti, ali i farmakološkoj terapiji bolesnika. Iako postoji standardizirana dijetoterapija za oboljele od dijabetičke nefropatije koja se temelji na smanjenju unosa proteina te se posebna važnost pridaje unosu kalija, fosfora i natrija, unazad nekoliko godina istraživanja ukazuju na važnost unosa određenih mineralnih tvari koje su se nalazile u manjem fokusu liječnika i nutricionista, kao što su kalcij, željezo i magnezij, a koje pokazuju potencijal u ranom otkrivanju i regulaciji dijabetičke nefropatije. Osim toga, dostupna su istraživanja vezana uz unos proteina koja nadopunjuju principe dosadašnje dijetoterapijske primjene.

Cilj ovog završnog rada bio je sumirati suvremena znanja iz područja dijetoterapije kod dijabetičke nefropatije u svrhu kvalitetnijeg pristupa pacijentu te boljem razumijevanju nutritivnih potreba oboljelih s obzirom na samu patofiziologiju bolesti. U ovome su radu prikazane značajke standardne dijetoterapije nadopunjene rezultatima znanstvenih istraživanja koja potvrđuju ili nadopunjuju dosadašnji pristup pacijentima s dijabetičkom nefropatijom. Ujedno je prikazana važnost mineralnih tvari u prehrani pacijenata te ostalih faktora, poput crijevne mikrobiote, koji igraju važnu ulogu u nastajanju i napredovanju bolesti.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. DIJABETES

Dijabetes (lat. *diabetes mellitus*) kronična je bolest koja predstavlja skup metaboličkih poremećaja u izlučivanju i/ili osjetljivosti na hormon inzulin. Hormon inzulin izlučuju β -stanice gušterače, a odgovoran je za prijenos glukoze iz krvi u stanice. Ukoliko dođe do smanjenog lučenja inzulina ili stanice postanu rezistentne na inzulin, dolazi do povišene koncentracije glukoze u krvi, tj. hiperglikemije. Dijabetes dijelimo na više tipova, a to su: tip I, tip II, gestacijski dijabetes koji se prvi put dijagnosticira u trudnoći te ostali specifični tipovi (npr. dijabetički sindrom, kao što je neonatalni dijabetes) (1).

2.1.1. Dijabetes tip I

Dijabetes tip I ili inzulin ovisan dijabetes posljedica je autoimunog razaranja β -stanica gušterače zbog čega dolazi do smanjenog ili nepostojećeg lučenja inzulina. Javlja se u 5-10 % slučajeva dijabetesa. Ukoliko dođe do poremećaja u izlučivanju inzulina, glukoza se nakuplja u krvi te ne može biti iskorištena kao izvor energije zbog deficita inzulina koji bi je, u normalnim fiziološkim uvjetima, uveo u stanicu, stoga su pacijenti oboljeli od ovog tipa dijabetesa ovisni o inzulinskim pripravcima čije doze ovise o količini ugljikohidrata u prehrani, prisutnošću drugih bolesti, stresu, tjelesnoj aktivnosti i ostalim čimbenicima. Osim inzulina, bitan čimbenik u liječenju je pažljivo isplanirana i kontrolirana prehrana, odnosno obroci koji moraju odgovarati farmakološkoj terapiji kako ne bi došlo do komplikacija u kontroli glikemije. Ovaj tip dijabetesa najčešće je dijagnosticiran u dječjoj ili adolescentskoj dobi. Uzrok mu nije poznat, ali postoji pretpostavka da oboljeli od ovog tipa dijabetesa imaju kroničnu virusnu infekciju β -stanica izazvanu enterovirusom (2, 3).

Česte komplikacije karakteristične za ovaj tip dijabetesa su hipoglikemija i ketoacidoza koje mogu biti opasne po život, odnosno mogu dovesti do gubitka svijesti, ali i do smrti. Do ovih komplikacija dolazi ukoliko se pacijent ne drži pravilno isplanirane prehrane koja odgovara njegovoj farmakološkoj terapiji (4). Oboljeli od dijabetesa tipa I imaju veliku vjerojatnost za razvitak drugih autoimunih bolesti, kao što su Hashimotov tireoiditis, Gravesova bolest, vitiligo, celijakija i druge (2).

2.1.2. Dijabetes tip II

Dijabetes tip II ili inzulin neovisan dijabetes najčešći je oblik ove bolesti i javlja se u 90-95 % slučajeva. Za razliku od tipa I, ovaj se tip najčešće dijagnosticira u odrasloj dobi, iako je

prevalencija adolescenata i djece kojima se postavlja dijagnoza sve veća. Pacijenti oboljeli od ovog tipa dijabetesa nisu ovisni o inzulinu kao oboljeli od tipa I, ali imaju smanjenu sekreciju inzulina ili pate od inzulinske rezistencije te je često potrebna farmakoterapija, kao i vrlo pažljivo isplanirana prehrana (5).

Dijabetes tip II nastaje kao posljedica mnogih rizičnih faktora, kao što su prehrambene navike, genetski faktori, okolišni čimbenici (životni stil, crijevna mikrobiota), dob, manjak tjelesne aktivnosti, hipertenzija, visoka razina triglicerida, pušenje i ostalo, pri čemu se najčešće javlja u pretilih osoba. Pretile osobe često obolijevaju zbog povećanog udjela adipoznog tkiva koje ima endokrinu ulogu. Adipozno tkivo tako luči razne hormone i citokine koji mogu dovesti do kronične sistemske upale i inzulinske rezistencije (5).

2.2. KOMPLIKACIJE KOD DIJABETESA

Zbog kronične izloženosti krvnih žila visokim koncentracijama glukoze, odnosno hiperglikemiji, dolazi do oštećenja istih te se uvelike povećava rizik od nastanka raznih komplikacija kroz više mehanizama. Jedan od mehanizama koji dovode do makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija kod oboljelih od dijabetesa su neenzimska glikacija proteina, gdje dolazi do stvaranja produkata uznapredovale glikozilacije (AGEs, eng. *advanced glycosylation end products*) zbog intracelularne hiperglikemije. Ona također potiče aktivaciju protein kinaze C koja zatim posreduje u abnormalnostima protoka krvi u retinalnim i bubrežnim kapilarama. Nadalje, dolazi do poremećaja metaboličkih puteva poliola i heksozamina (6).

2.2.1. Makrovaskularne komplikacije

Makrovaskularne komplikacije posljedica su nastajanja aterosklerotskih promjena u koronarnim arterijama. Ateroskleroza kod dijabetesa nastaje kao posljedica kronične upale i oštećenja arterijskih stijenki koju uzrokuje kronična hiperglikemija. Na mjestima oštećenja endotela nakupljaju se oksidirane molekule lipoproteina male gustoće (LDL). Kao odgovor na taj proces, monociti prolaze arterijski zid te se diferenciraju u makrofage koji zatim akumuliraju oksidirane lipide i tako tvore pjenaste stanice. Stvorene pjenaste stanice imaju ulogu stimulacije proliferacije makrofaga, a uz to privlače T-stanice. Rezultat nastalih promjena je stvaranje aterosklerotske lezije u kojoj se nakupljaju pjenaste stanice čineći plak čiju površinu okrenutu prema lumenu krvne žile prekriva fibrozna kapa. Ukoliko dođe do puknuća fibrozne kape i plaka, posljedica su vaskularni infarkt, ali i povećani daljnji rizik za

razvoj kardiovaskularnih bolesti koje su vodeći uzrok smrti osoba oboljelih od dijabetesa (7)

2.2.2. Mikrovaskularne komplikacije

Do mikrovaskularnih komplikacija dolazi prilikom oštećenja kapilarnog endotela. U mikrovaskularne komplikacije spadaju dijabetička retinopatija, neuropatija i nefropatija (8).

Dijabetička retinopatija je najčešća mikrovaskularna komplikacija koja u konačnici uzrokuje sljepilo. Rizik za razvoj ovog oblika komplikacije proporcionalan je trajanju i težini hiperglikemije. Oboljelima od dijabetesa tipa II taj se rizik povećava ukoliko je prisutna i hipertenzija, dok oboljeli od tipa I ovaj oblik komplikacije mogu razviti unutar 20 godina od postavljanja dijagnoze (8). Kod pozadinske retinopatije dolazi do malih krvarenja unutar srednjih slojeva mrežnice, a klinički se manifestiraju kao „točkice“. Kao prvi znak retinopatije javljaju se male vaskularne dilatacije, odnosno mikroaneurizme. Isto tako, može doći do retinalnog edema kojeg karakterizira sivkasto područje retine. Kod proliferativne retinopatije dolazi do stvaranja novih krvnih žila na površini mrežnice koje, ako popucaju, uzrokuju krvarenje u staklastom tijelu oka koja ljudi prepoznaju kao bijele mrlje na mrežnici, tzv. „mrlje od vate“. Ukoliko se ne intervenira, kod ovog oblika retinopatije može doći do sljepila (9).

Dijabetička neuropatija predstavlja skupinu kliničkih sindroma koji se javljaju kao posljedica oštećenja perifernog i autonomnog živčanog sustava. Postoji više oblika ove komplikacije, no najčešća je distalna simetrična polineuropatija kod koje su uglavnom zahvaćeni donji ekstremiteti i šake. Osim distalne, javlja se i autonomna neuropatija čija posljedica mogu biti gastrointestinalni dismotilitet, dijabetička cistopatija i impotencija (9).

Dijabetička nefropatija predstavlja kroničnu bolest bubrega uzrokovanu dijabetesom i glavni je uzrok zatajenja bubrega u svijetu. Ova vrsta komplikacije dijagnosticira se na temelju smanjene glomerularne filtracije ($< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) i/ili prisutnosti albuminurije, ali i prisutnosti retinopatije kod oboljelih od dijabetesa tipa II. Prema tome, dijagnozu dobivaju pacijenti koji imaju povišenu koncentraciju albumina u urinu, dok im je stopa glomerularne filtracije u normalnom rasponu, te oni pacijenti koji imaju smanjenu stopu glomerularne filtracije sa ili bez povišene koncentracije albumina u urinu. Iako, postoje i atipični oblici dijabetičke nefropatije (11).

2.3. DIJABETIČKA NEFROPATIJA

Dijabetička nefropatija (DN), koju još nazivamo i Kimmelstiel-Wilsonov sindrom ili kapilarni glomerulonefritis, predstavlja klinički sindrom koji se manifestira kao albuminurija i/ili oslabljena glomerularna filtracija kod osoba oboljelih od dijabetesa, a uz to se javlja i oslabljena funkcija bubrega te često dijabetička retinopatija. DN je kronična bolest bubrega koja se javlja kao posljedica dugogodišnjeg dijabetesa, odnosno kronične hiperglikemije (13, 15). Vodeći je uzrok kronične bolesti bubrega te vodi do kroničnog zatajenja bubrega u 30-50 % slučajeva. Kod osoba oboljelih od dijabetesa javlja se u 30-40 % slučajeva (14). Uz duljinu trajanja bolesti, velik rizik za razvitak DN predstavljaju i nekontrolirana glikemija, nekontroliran krvni tlak, kao i genetska predispozicija (16). Pet faza razvoja DN prikazane su u Tablici 1.

Referentni raspon albumina u urinu iznosi < 25 miligrama u 24-satnom urinu (mg/dU). Glomerularna filtracija pokazatelj je funkcionalne sposobnosti bubrega, a određuje se pomoću koncentracije kreatinina u serumu te klirensa kreatinina. Bubrežni klirens neke tvari predstavlja volumen plazme koji bubrezi pročiste od te tvari u jedinici vremena, a normalizira se na standardnu površinu tijela koja iznosi 1.73 m^2 te se izražava mjernom jedinicom mL/min/ 1.73 m^2 . Normalnom stopom glomerularne filtracije smatra se stopa veća od 60 mL/min/ 1.73 m^2 . (17,18)

DN se razvija kroz različite metaboličke puteve do kojih dolazi zbog kronične hiperglikemije. U spomenute metaboličke puteve ubrajamo sustav renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), AGEs, aktivaciju transformirajućih faktora rasta- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), čimbenik rasta vezivnog tkiva (CTGF), protein kinazu C, mitogen aktiviranu protein kinazu 1 (MAPKs) te nastajanje reaktivnih kisikovih spojeva. Svaki od spomenutih puteva ulazi u međusobnu interakciju, odnosno aktiviraju jedan drugog, zbog čega točan mehanizam nastajanja bolesti još nije poznat (19).

Tablica 1. Prikaz pet faza razvoja kronične bolesti bubrega s obzirom na uznapredovalost bolesti i karakterističnih indikatora za svaku od faza (13)

FAZE BOLESTI	STANJE BUBREGA	ALBUMIN (mg/dU)	KRVNI TLAK	GFR (mL/min/1,73m ²)
hipertrofijska hiperfiltracija	veličina bubrega se povećava za oko 20 %, dok je protok plazme veći za 10-15 %	normalan	normalan	normalan
tihi stadij	prisutno bubrežno oštećenje, zadebljane bazalne membrane te proliferacija mezangija	normalan	normalan	60-70
stadij mikroalbuminurije	dolazi do prvog vidljivog oštećenja glomerula	30-300	povišen ili normalan	30-60
kronično zatajenje bubrega	ireverzibilan stadij	> 300	povišen	15-30
terminalno zatajenje bubrega	potreba za nadomještanjem bubrežne funkcije	> 300	povišen	< 15

GFR – glomerularna filtracija; mg/dU – koncentracija u miligramima u 24-satnom urinu

U liječenju DN, osim lijekova, važan utjecaj ima prehrana kojom se pacijentu regulira koncentracija glukoze u krvi, krvni tlak te albuminurija. Važnu ulogu ima i smanjenje tjelesne mase, restrikcija unosa proteina, regulacija lipida u krvi te prestanak pušenja (20).

2.3.1. Biomarkeri i oštećenja bubrega

Pri dijagnozi DN, trenutno se koriste podaci o ekskreciji albumina te stopa glomerularne filtracije, dok se kao zlatni standard radi biopsija bubrega, no ona se provodi tek pri značajnom oštećenju bubrega (21).

Prilikom razvoja bolesti dolazi do oštećenja glomerularnih kapilara što narušava strukturni integritet glomerula na način da se glomeruli kontinuirano i nezaustavljivo oštećuju (22). Nastanak i razvoj bolesti bubrega nisu povezani isključivo s hiperglikemijom i hipertenzijom, već su prisutni i drugi faktori poput genetičke predispozicije, životnih navika te ostalih bolesti i poremećaja koji mogu biti istovremeno prisutni. Osim toga, upale i oksidativni stres mogu igrati značajnu ulogu u razvoju bolesti (23). S obzirom na rizike koje predstavlja bolest bubrega, u fokusu znanstvenih istraživanja su razumijevanje patologije bolesti te otkrivanje biomarkera koji mogu biti pokazatelji početka bolesti, odnosno onih koji mogu pomoći u ranom otkrivanju nastanka DN. Najviše istraživanja temelji se na analizama urina. Karakterizacija proteina u mokraći u različitim fazama bolesti pomaže u razumijevanju stanja bubrega te je važna u otkrivanju potencijalnih biomarkera (24). Znanstvenici rade na razvijanju novih tehnologija u razumijevanju patologije DN te se intenzivno radi na otkrivanju novih biomarkera bolesti u ranom stadiju bolesti. Liu i sur. (2022) sumirali su istraživanja o dosad ispitivanim biomarkerim pomoću kojih je omogućeno rano otkrivanje bolesti bubrega. Neki od intenzivno istraživanih biomarkera su lipokalin udružen s neutrofilnom gelatinazom (NGAL), beta-2 mikroglobulin, alfa-2 globulin ili angiotenzinogen, urinarna molekula ozljede bubrega 1 (KIM-1), protein koji veže retinol, protein koji veže masne kiseline (H-FABP) i drugi. Potrebna su daljnja istraživanja na ovom području kako bi se sa sigurnošću mogla postaviti dijagnoza bolesti u ranom stadiju uz pomoć navedenih biomarkera te se time spriječilo napredovanje bolesti prema terminalnom zatajenju (23).

2.3.2. Farmakoterapija

U liječenju DN bitna je regulacija glikemije kao i krvnog tlaka, no posebni izazov ovdje predstavlja smanjena stopa glomerularne filtracije. Jedina prijašnja farmakološka mogućnost liječenja DN bila je primjena inhibitora angiotenzin-konvertirajućih enzima te blokatora angiotenzinskih receptora. Razvojem farmakoloških preparata, danas postoji velik broj lijekova koji se koriste u liječenju DN. U liječenju se često koriste sulfonilureje, tj. hipoglikemici kojima je primarni način djelovanja stimulacija proizvodnje i lučenje inzulina iz β -stanica gušterače. Osim njih, koristi se inzulinska terapija, inhibitori natrij – glukoza

kottransportera 2, inhibitori dipeptidil peptidaze 4 te drugi lijekovi specijalizirani za kontrolu glukoze. Osim navedenih, postoje i razni blokatori RAAS sustava. Navedeni sustav potiče razvoj bubrežne bolesti te liječenjem blokatorima postizemo renoprotektivan učinak. Neki od takvih lijekova su kaptopril, lizinopril te mnogi drugi. Uz navedeno, postoje brojni drugi lijekovi koji imaju ulogu u kontroli glikemije i usporavanju propadanja bubrežne funkcije (25).

2.4. DIJETOTERAPIJA KOD DIJABETIČKE NEFROPATIJE

Pomno planirana i uravnotežena prehrana ima značajnu ulogu u prevenciji i kontroli DN jer uvelike utječe na razvoj bolesti, kao i na razvoj mogućih komplikacija. Planiranje prehrane za pacijenta oboljelog od DN kompliciranije je od planiranja prehrane osobe oboljele od dijabetesa bez mikrovaskularnih komplikacija jer takva prehrana za cilj ima, osim stroge kontrole glikemije, odgodu progresije bolesti, odnosno inhibiciju propadanja bubrežne funkcije (25).

Prehrana koja obiluje jednim makronutrijentom doprinosi bržem propadanju bubrežne funkcije. Primjer je visokoproteinska dijeta koja pridonosi razvoju kardiovaskularnih bolesti te povećanju koncentracije uremijskih toksina (vodikov sulfid, indol, mikrobnii indolil sulfat). Osim visokog unosa makronutrijenata, visok unos mikronutrijenata poput natrija, tj. soli, također doprinosi pogoršanju simptoma bolesti (13, 25).

2.4.1. Proteini

Unos proteina kod DN trebao bi činiti oko 10 % ukupnog energetskeg unosa. Bitno je da proteini ne čine više od 15 % ukupnog energetskeg unosa (26). Većina znanstvenika slaže se kako bi kvantitativan unos proteina trebao biti između 0,6-0,8 g/kg tjelesne mase na dan (g/kgTM/dan), dok pacijenti na dijalizi trebaju imati nešto viši unos proteina, 1,2-1,5 g/kgTM/dan (27). Ukoliko se pacijentu preporučuje nizak ili vrlo nizak unos proteina ($\leq 0,6$ g/kg tjelesne mase na dan) može doći do deficita esencijalnih amino kiselina. U ovom bi slučaju ketoanalozii esencijalnih aminokiselina mogli poslužiti kao nadopuna za sintezu proteina, a da se pri tome ne proizvode toksični otpadni produkti dušika (28). Istraživanja koja su pratila promjene prilikom suplementacije ketoanalozima u pacijenata koji pate od kronične bubrežne bolesti, ali bez prisutnosti dijabetesa, sumirana su u sustavnom preglednom radu i meta analizi iz 2022. godine koja je pokazala kako se ovom suplementacijom u niskoproteinskoj dijeti postiže smanjenje uremijskeg opterećenja, dolazi do očuvanja stope glomerularne filtracije čime se postiže smanjena progresija kronične bubrežne bolesti, smanjena je urinarna ekskrecija

proteina te dolazi do bolje kontrole glukoze u krvi (29). Teodoru i sur. proveli su istraživanje na pacijenatima s DN gdje se najveće poboljšanje u stopi glomerularne filtracije pokazalo uz primjenu niskoproteinske dijeta s izrazito niskim udjelom proteina uz dodatak ketoanaloga, no ovdje su potrebna daljnja istraživanja, osobito kliničke studije (30).

Niskoproteinska dijeta dio je standardne dijetoterapije liječenja pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti, no postoje studije koje nisu pokazale značajne dobiti iste na napredovanje DN, odnosno pokazale su kako nema značajnog učinka na poboljšanje bubrežne funkcije poput glomerularne filtracije. Naime, istraživanje Sohoul i suradnika pokazalo je kako niskoproteinska dijeta značajno reducira koncentraciju ureje u urinu, kao i serumsku koncentraciju HbA1c, no rezultati studije nisu pokazali povoljan učinak na druge bubrežne funkcije, kao ni smanjenje rizika od kardiovaskularnih oštećenja (31).

Izvori proteina u prehrani pacijenata oboljelih od dijabetičke nefropatije većim dijelom bi trebali biti zastupljeni iz biljnih izvora. Odnosno, 35 % proteina trebalo bi biti životinjskog podrijetla (niskomasni izvori poput ribe i nemasnog mesa peradi), 35 % bi trebali činiti proteini soje, dok bi ostalih 30 % proteina trebali činiti biljni izvori poput leguminoza, cjelovitih žitarica i grahorica. Navedena raspodjela izvora proteina s obzirom na dnevni unos proteina povezana je sa smanjenim napredovanjem bolesti, što nije slučaj kad oko 70 % proteina potječe iz životinjskih izvora, osobito crvenog mesa. Takav unos proteina povezuje se s bržim propadanjem bubrega. Unos proteina biljnog porijekla u većem dijelu doprinosi i smanjenju ekskrecije fosfata i natrija urinom, ali ne dovodi do povećanja serumske koncentracije fosfora (32,33).

2.4.2. Ugljikohidrati

Smjernice NKF (eng. *National Kidney Foundation*) nalažu kako energetske unos u pacijenata koji boluju od DN treba iznositi 30-35 g/kgTM/dan . Pretilost je jedan od glavnih čimbenika u nastajanju i napredovanju bolesti, stoga se preporučuje smanjiti energetske unos za 500-750 kcal dnevno, odnosno preporuka za energetske unos je 1200-1500 kcal/dan za žene te 1500-1800 kcal/dan za muškarce. Ugljikohidrati trebaju činiti 45-60 % ukupnog dnevnog energetske unosa, iako nedavna istraživanja pokazuju benefite dijeta sa smanjenim udjelom ugljikohidrata. S obzirom na oprečne rezultate studija, na ovom su području potrebna daljnja istraživanja (27, 34).

Pri planiranju unosa ugljikohidrata, bitno je odabrati namirnice koje ne sadrže dodane šećere. Unos namirnica u kojima su dodani šećeri izvori ugljikohidrata treba ograničiti tako da one

čine manje od 10 % dnevnog energetskeg unosa. Dobri izvori ugljikohidrata u prehrani pacijenata s DN su namirnice niskog glikemijskog indeksa. Primjeri namirnica s niskim glikemijskim indeksom su svježe voće, povrće i cjelovite žitarice. Kod konzumacije cjelovitih žitarica treba biti na oprezu jer sadrže više proteina od rafiniranih žitarica te sadrže visoke koncentracije kalija i fosfora. Dok je kod odabira voća i povrća potrebno je birati namirnice s niskim sadržajem kalija (32).

Osim glikemijskog indeksa hrane, potrebno je uskladiti kvalitativan i kvantitativan unos ugljikohidrata s farmakološkom terapijom pacijenta kako ne bi došlo do disbalansa serumske koncentracije glukoze poput abnormalne hipoglikemije. Hipoglikemija je posljedica liječenja dijabetesa tip I i tip II antihiperглиkemijskom terapijom, a prepoznajemo je ukoliko dođe do pada koncentracije glukoze u krvi na vrijednost manju od 3,9 mmol/L. Kako bi se hipoglikemija izbjegla, pacijent treba imati uravnoteženu pomno isplaniranu prehranu raspoređenu u 3-5 manjih dnevnih obroka. Također, pacijent treba pratiti koncentraciju glukoze u krvi u određenim intervalima te uvijek imati spreman izvor jednostavnih ugljikohidrata sa sobom, poput voća ili krekeri, ukoliko dođe do hipoglikemije. U slučaju hipoglikemije, preporučuje se unijeti 15 g ugljikohidrata što se može unijeti žlicom meda, glukoznim bombonom ili s pola šalice voćnog soka (35). Dobrom kontrolom glikemije sprječava se daljnji razvoj vaskularnog oštećenja te se prevenira nastajanje novih komplikacija povezanih s oštećenjem endotela krvnih žila (36).

2.4.3. Masti

Unos masti trebao bi biti manji od 30 % ukupnog dnevnog energetskeg unosa. Kao i kod ostalih makronutrijenata, i ovdje je bitna kvaliteta namirnica i vrsta masti koje se konzumiraju. Zasićene masne kiseline, koje su najzastupljenije u namirnicama životinjskog porijekla, trebaju se svesti na minimum tako da zajedno s trans masnim kiselinama čine < 7 % dnevnog energetskeg unosa. Ovime se smanjuje rizik od pojave makrovaskularnih oštećenja, tj. pojave i/ili progresije kardiovaskularnih bolesti (38).

Omega-3 i omega-6 polinezasićene masne kiseline, kao i mononezasićene masne kiseline, pokazuju povoljan učinak na usporavanje progresije bolesti jer smanjuju upalu i endotelnu disfunkciju te djeluju povoljno u kontroli hipertenzije i dislipidemije (39). Također, veća konzumacija eikozapentaenske i dokozaheksaenske kiseline smanjuje rizik od proteinurije u pacijenata oboljelih od DN (40). Meta analiza koju su proveli Navaneethan i Virani pokazala

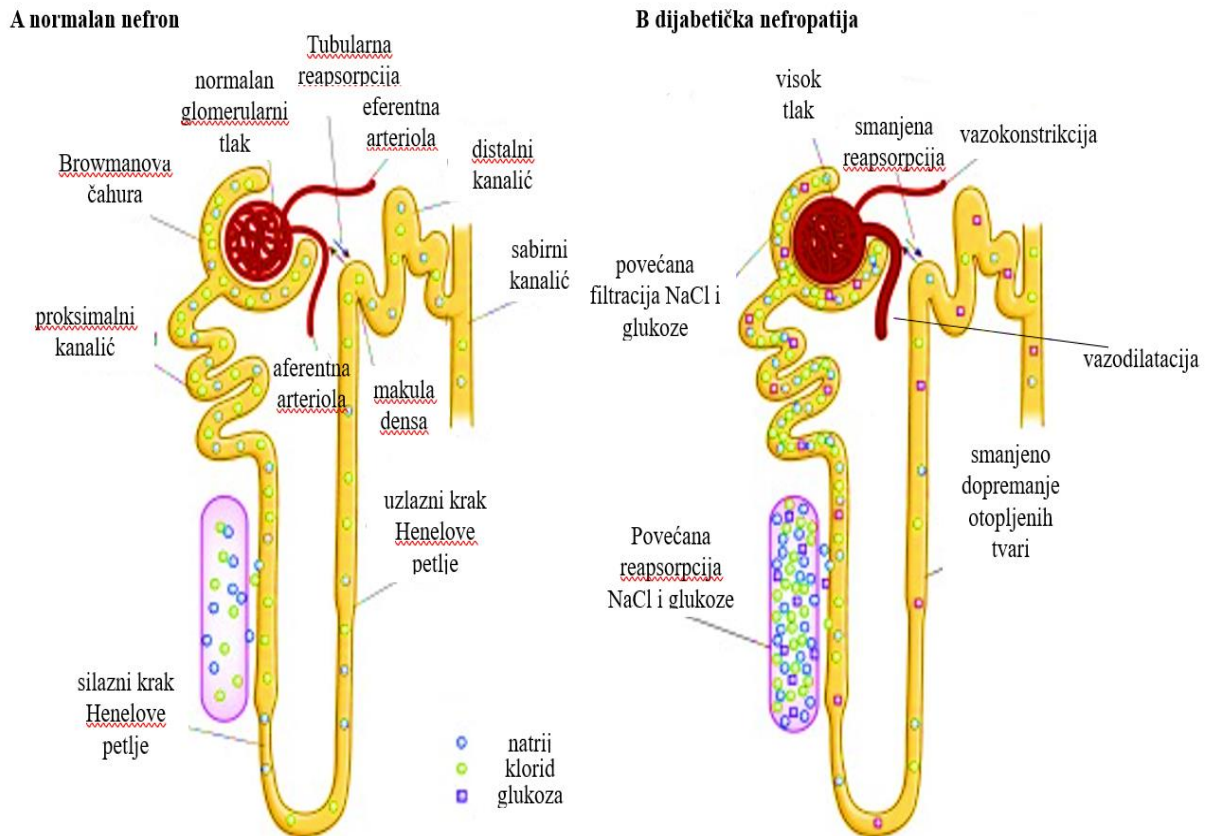
je da suplementacija omega-3 masnim kiselinama, odnosno ribljim uljem, značajno ublažuje proteinuriju, ali ne dovodi do značajnog poboljšanja stope glomerularne filtracije, koncentracije serumskog LDL-kolesterola, koncentracije HbA1c, kao ni vrijednosti krvnog tlaka (40). Iste godine, Soleimani i suradnici proveli su istraživanje na pacijentima oboljelima od DN u dobi između 45-85 godina. U istraživanju su jednoj grupi pacijenata dnevno davali 1000 mg omega-3 masnih kiselina dobivenih iz sjemenki lana, dok je druga grupa dobivala placebo. Rezultati ove studije pokazali pozitivne učinke na koncentraciju inzulina u krvi, koncentraciju serumskih triglicerida i kolesterola vrlo male gustoće (VLDL kolesterol) kod osoba koje su uzimale omega-3 masne kiseline. Također, pokazao se pozitivan učinak na funkciju beta stanica gušterače kao i na inzulinsku rezistenciju kod ispitanika koji su uzimali omega-3 masne kiseline. U ovoj studiji se pokazalo kako omega-3 masne kiseline nemaju utjecaja na biomarkere upale i oksidativnog stresa (10)

U prehranu pacijenata s DN trebalo bi se uključiti više namirnica bogatih omega-3 masnim kiselinama, s obzirom na njihovu važnost, kao što su sitne plave ribe, sjemenke lana, soja. Ipak, ne preporučuje se suplementacija omega-3 masnim kiselinama, već su potrebna daljnje studije, a osobito kliničke studije, kako bi se utvrdila djelotvornost suplementacije te se naglasak stoga stavlja na prehrambene izvore (38, 39).

2.4.4. Natrij

Natrij je jedan od ključnih mineralnih tvari u patofiziologiji dijabetičke nefropatije. Jedan od mogućih mehanizama zbog kojeg dolazi do smanjene glomerularne filtracije je povećana reapsorpcija glukoze preko natrij-glukoznog kotransportera 2 u proksimalnom kanaliću nefrona čime se smanjuje doprema otopljenih tvari do makule dense, a posebice soli, tj. natrijeva klorida (NaCl). Makula densa je izraz koji označava epitel na početnom dijelu distalnog kanalića nefrona. Ovdje igra važnu ulogu jer stanice makule dense reagiraju na promjenu ionskog sadržaja i volumena vode u tekućini kanalića tako što utječu na stopu glomerularne filtracije. S obzirom na promjene koncentracije natrija do kojih dolazi, aferentna arteriola se proširuje, dok se eferentna sužava, odnosno dolazi do vazokonstrukcije u eferentnoj arterioli (41, 42). Promjene koje se događaju u izlučivanju natrija tijekom progresije dijabetičke nefropatije prikazane su na Slici 1. S obzirom na pojačanu reapsorpciju natrija, bitno je

regulirati unos istog te ga ograničiti na 1800-2500 mg/dan (27).



Slika 1. Prikaz promjena mehanizama u izlučivanju natrija, klorida i glukoze u nefronu u zdrava čovjeka i u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom (prema 41)

2.4.5. Fosfor

Fosfor predstavlja esencijalnu mineralnu tvar potrebnu za normalnu funkciju tjelesnih stanica. Glavni je sastojak zubi i kostiju te time čini oko 1 % ukupne tjelesne mase. Također, vrlo je bitan u stvaranju i pohranjivanju energije u stanicama na molekularnoj razini u formi nukleotid trifosfata (NTP). Uz gastrointestinalni sustav i kosti, bubrezi su glavni organi za regulaciju homeostaze fosfora u tijelu. Osim organa, određeni hormoni također reguliraju homeostazu fosfora, a to su paratireoidni hormon (PTH), fibroblastni faktor rasta 23 (FGF23) te vitamin D. Apsorpcija fosfora iz lumena crijeva provodi se kroz transportere ovisne i neovisne o natriju, a sama apsorpcija uvelike je regulirana aktivnim oblicima vitamina D. Za reapsorpciju fosfora u bubregu zaduženi su kotransporteri ovisni o natriju koji se nalaze na membranama proksimalnih tubularnih stanica. Suficit ovog minerala može biti iznimno toksičan, stoga je potrebna stroga regulacija unosa fosfora putem hrane. Uravnoteženim i pažljivo isplaniranim unosom fosfora putem hrane regulira se količina apsorbiranog fosfora putem

gastrointestinalnog trakta, reapsorbiranog fosfora u bubrežima, eliminiranog fosfora putem urina te količina fosfora koji se taloži u kostima. Koncentracija fosfora u organizmu može se regulirati i primjenom vezača fosfora. Hrana koja sadrži najveći udio fosfata je procesirana hrana jer sadrži aditive koji sadrže fosfor (43). Preporuka za unos fosfora putem hrane za bolesnike s DN je 800-1000 mg dnevno te se ne razlikuje od preporuke za pacijente na dijalizi (27).

Abnormalnosti u omjeru kalcija i fosfora mogu se otkriti već u drugom stadiju bolesti (Tablica 1), a kako bolest napreduje, tako se stopa glomerularne filtracije smanjuje, tj. jača progresija bolesti. Uz laboratorijske znakove, klinički znakovi pojave abnormalnosti ovog omjera javljaju se u trećoj fazi bolesti kada stopa glomerularne filtracije padne na 30-45 mL/min/1,73 m². Kroničan suficit fosfata uvelike povećava rizik od kardiovaskularnih poremećaja, kao i smrtnosti, povećava rizik od prijeloma kostiju te dolazi do bržeg napredovanja bolesti. S obzirom na posljedice koje nosi kronični suficit fosfata u organizmu, njegova se koncentracija do kasnih stadija bolesti održava u tijelu tako što dolazi do naglog porasta FGF23 te PTH u serumu koji održavaju homeostazu fosfora. Zdravo bubrežno tkivo glavni je izvor kofaktora receptora za FGF23 te kako bolest napreduje, dolazi do rezistencije bubrežnog tkiva na FGF23 što uzrokuje dodatnu sintezu istog. U takvim uvjetima, kad je razina FGF23 iznimno povišena, a nema kofaktora za njegov receptor, on krene utjecati na ostala tkiva uzrokujući oštećenje srca i hipertrofiju. Neka su istraživanja pokazala kako je koncentracija fosfata u serumu u pozitivnoj korelaciji s inzulinskom rezistencijom, ali ne i s lučenjem inzulina, te je i učestalost pojave dijabetesa tipa 2 značajno veća kod ljudi koji često konzumiraju hranu s visokim sadržajem fosfata (44).

2.4.6. Kalij

Kalij je najzastupljeniji unutarstanični kation te ima mnoge uloge u metabolizmu. Referentna serumska koncentracija kalija iznosi 3,9-5,1 mmol/L za osobe starije od 20 godina. Kritične vrijednosti serumske koncentracije kalija jednake su i za djecu i za odrasle, a odnose se na vrijednosti manje od 2,28 mmol/L te vrijednosti veće od 6,2 mmol/L (18). Prilikom rada zdravog bubrega, višak kalija izlučuje se putem mokraćne i tako bubrezi igraju važnu ulogu u homeostazi kalija (45). Propadanjem bubrega gubi se njegova sposobnost izlučivanja kalija te dolazi do hiperkalemije, potencijalno po život opasnog metaboličkog poremećaja koji može dovesti do letalne aritmije. Kod pacijenata koji boluju od DN, hiperkalemija može biti izazvana i sindromom hiporeninemijskog hipoaldosteronizma. Navedeni sindrom povezan je s četvrtom

fazom bolesti (Tablica 1) te može biti uzrok akutnom povišenju serumske koncentracije kalija u pacijenata s dijabetičkom nefropatijom zbog lijekova koje koriste ili zbog stresa uzrokovanog dehidracijom, akutnom bolesti i slično (45). Zbog opasnosti od povišene serumske koncentracije kalija, u dijetoterapiji DN ograničava se unos kalija na 1500-2000 mg/dan (27). Namirnice koje sadrže visok udio kalija predstavljaju one koje sadrže više od 1000 mg kalija na 100 g namirnice. One namirnice u kojima je sadržaj kalija između 250-500 mg na 100 g ili manje smatraju se namirnicama s niskim udjelom kalija, dok su one čiji je sadržaj kalija između 500-1000 mg na 100 g namirnice sa srednjim udjelom kalija (45) (Tablica 2).

Tablica 2. Primjeri namirnica po skupinama s obzirom na udio kalija koji sadrže u porciji veličine jedne šalice, osim ako je iskazano drugačije (27, 45)

UDIO KALIJA	VOĆE	POVRĆE	OSTALO
NIZAK	ananas, borovnice, brusnice, grožđe, kupine, trešnje, jabuka (1 srednja)	cvjetača, kelj, kupus, luk, mrkva, peršin, tikvice, zelena salata, paprika	polirana riža, tjestenina, bijeli kruh, jaja, proizvodi od cjelovitih žitarica
SREDNJI	datulje (≤ 5 komada), suhe smokve, šljive	špinat	indijski oraščići, kikiriki
VISOK	groždice, šipak, naranča (1 mala), dinja, avokado (1/4 ploda)	artičoka, bundeva, krumpir, leguminoze, kuhana cikla, brokula, batat	jogurt, čokolada (40-50 g), teletina, govedina, riba, orašasti plodovi

2.4.7. Kalcij

Kalcij je primarno važan za mineralnu gustoću kostiju te je samim time važna mineralna tvar u prevenciji prijeloma kostiju i pojave osteoporoze, iako se zalihe kalcija iz kosti mogu

prenositi i u krv i tamo koristiti za metaboličke procese u kojima je potreban. Nadalje, kalcij služi kao signalna molekula koja je uključena u više tjelesnih procesa poput kontrakcije mišića, lučenja hormona, komunikacije organela, kretanja stanica te je potreban prilikom oplodnje i tijekom rasta stanica. Zbog iznimne važnosti kalcija, njegova je homeostaza strogo regulirana. Ukoliko dođe do disbalansa u koncentraciji staničnog kalcija, može doći do raznih oboljenja poput osteoporoze, ali i kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa tipa II te niza bubrežnih bolesti (46).

Bubrezi, koji kod DN gube svoju funkciju, ključan su organ u održavanju homeostaze kalcija. Tako signalni sustav kalcija u bubrezima regulira više staničnih procesa poput stanične proliferacije, apoptoze, nekroze te autofagije stanice, tj. odlučuje o sudbini stanica. Iako istraživanja pokazuju kako kalcij igra važnu ulogu u funkciji bubrega, ne postoje stroge preporuke unosa kalcija putem hrane kod pacijenata s DN, ali postoji farmakološki pripravak pod nazivom kalcijev dobesilat (CaD). CaD je lijek koji je pokazao pozitivne učinke prilikom liječenja mikrovaskularnih bolesti, posebice DN tijekom rane faze bolesti (46). S obzirom na to da ne postoje točne preporuke za oboljele od dijabetičke nefropatije, pacijentu bi trebalo individualno prilagoditi unos kalcija (27).

2.4.8. Vitamin D

Vitamin D, prohormon topiv u mastima, ima važnu ulogu u metabolizmu kalcija, proliferaciji i diferencijaciji stanica kao i u imunoregulaciji. Najviše vitamina D tijelo dobije, tj. sintetizira putem sunčeve svjetlosti. Metabolizam vitamina D odvija se u jetri nakon čega slijedi hidroksilacija u bubrezima. Kako bi vitamin D mogao djelovati, mora se vezati za jedan od svojih receptora kojih ima na više vrsta tkiva u tijelu, a jedno od tkiva koje sadrži receptore za vitamin D je i bubrežno tkivo. Bubrezi tako igraju veliku ulogu u ukupnom metabolizmu vitamina D čime kontroliraju reapsorpciju kalcija i fosfata, ali i sintezu aktivnog oblika vitamina D. Iako postoje studije koje pokazuju potencijalan pozitivan učinak vitamina D u nastajanju i progresiji dijabetičke nefropatije, postoje i one koje se ne slažu s time, zbog čega preporuke za uzimanje vitamina D još uvijek nisu jasno definirane. Postoji potencijal ovog vitamina u liječenju dijabetičke nefropatije, ali potrebna su daljnja istraživanja (47).

2.4.9. Željezo

Željezo se također pokazalo kao ključan čimbenik u napredovanju DN. Naime, željezo uz lipidnu peroksidaciju predstavlja glavni uzrok ferroptoze. Ferroptaza je proces stanične smrti

tijekom kojeg ne dolazi do morfoloških promjena u stanici, no dovodi do smanjenje aktivnosti glutacione peroksidaze 4, smanjene koncentracije intracelularnog glutationa te se povećava razina reaktivnih kisikovih spojeva (48). Pretpostavlja se kako je katalitička lipidna peroksidacija omega-6 masnih kiselina na staničnoj membrani pod djelovanjem lipooksigenaze ili nestabilnog dvovalentnog kationa željeza (Fe^{2+}) glavni mehanizam ferroptoze. Razina željeza tako ima važnu ulogu u nastajanju ferroptoze jer u uvjetima kada dolazi do nakupljanja željeza, skuplja se velika količina nestabilnog oblika željezovog kationa (Fe^{2+}) čime se osiguravaju hidroksilni radikali koji naposljetku sudjeluju u peroksidaciji lipida i time uzrokuju ferroptozu, tj. propadanje stanica bubrega. Kako bi se spriječilo nakupljanje željeza i time potaknula ferroptozu, potrebno je smanjiti unos željeza (49).

Facchini i Saylor (34) dokazali su svoju hipotezu kako prehrana restriktivna na ugljikohidratima, bogata polifenolima i sa smanjenim udjelom željeza (CR-LIPE dijeta) uvelike povećava stopu preživljavanja. Pokazalo se kako CR-LIPE dijeta peterostruko smanjuje koncentraciju serumskog feritina te se bubrežna funkcija i stopa preživljavanja pacijenata s DN gotovo udvostručila. Također, došlo je do značajnih promjena serumske koncentracije lipoproteina visoke gustoće (HDL), kao i omjera ukupnog serumskog kolesterola i HDL kolesterola. Glavna obilježja CR-LIPE dijetete korištene u istraživanju su unos 50 % manje ugljikohidrata od onoga koje je pacijent običavao unositi prije, dok je unos proteina bio ograničen na 0,8 g/kgTM/dan proteina. Uključene su bile namirnice bogate polifenolima te je bilo potrebno smanjiti unos i posljedično apsorpciju željeza (34).

Kako bi se postigao smanjeni unos i apsorpcija željeza u pacijenata s dijabetičkom nefropatijom, u istraživanju su ispitanici u eksperimentalnoj skupini zamijenili crveno meso bogato željezom, poput svinjetine ili govedine, onim koje je siromašnije željezom, poput peradi i ribe, te su u prehranu uveli više namirnica koje inhibiraju apsorpciju željeza, poput mlijeka i mliječnih proizvoda, jaja i soje. Od ulja i masti koristili su samo ekstra djevičansko maslinovo ulje, dok su pića ograničili samo na unos čaja i vode koja se jedina smjela konzumirati izvan vremena obroka. Crno vino je također bilo uključeno, no bilo je ograničeno na 150 mL uz ručak i 150 mL za večeru. Kontrolna skupina držala se standardne dijetoterapije i preporuka za bubrežne bolesnike. Kod ispitanika koji su se držali CR-LIPE dijetete došlo je do značajnog smanjenja serumskog feritina te povećanja serumskog HDL kolestrola. Broj ispitanika kojima se serumska koncentracija kreatinina udvostručila dvostruko je manji u skupini ispitanika koji su se držali CR-LIPE dijetete nego u kontrolnoj skupini. Također, smrtnost je dvostruko manja

kod ispitanika iz CR-LIPE skupine no u kontrolnoj skupini. Tablica 3 sažeto prikazuje raspodjelu dnevnog unosa makronutrijenata prema udjelima u ukupnom dnevnom unosu energije u skupini ispitanika koja je pratila CR-LIPE dijetu i u kontrolnoj skupini (34).

Tablica 3. Prikaz unosa makronutrijenata u CR-LIPE dijeti i standardnoj dijeti za bubrežne bolesnike s dijabetičkom nefropatijom; unos makronutrijenata prikazan je u udjelima s obzirom na ukupni dnevni energetske unos (34)

	CR-LIPE dijeta	standardna dijeta
<i>ugljikohidrati</i>	35 %	65 %
<i>masti</i>	30 %	25 %
<i>proteini</i>	25-30 %	10 %
<i>alkohol</i>	do 10 %	0 %

*CR-LIPE - dijeta sa smanjenim udjelom ugljikohidrata i smanjenom raspoloživosti željeza

2.4.10. Magnezij

Magnezij je intracelularni kation koji ima ulogu kofaktora u regulaciji funkcije različitih enzima u metabolizmu ugljikohidrata. Naime, magnezij ima važnu ulogu u sekreciji i regulaciji inzulina. Istraživanja su pokazala kako hipomagnezemija može dovesti do smanjenog izlučivanja inzulina te time poremetiti djelovanje istog, što posljedično dovodi do hiperglikemije. Osim hiperglikemije, dolazi do razvoja oksidativnog stresa i stvaranja slobodnih radikala. Kroničnim izlaganjem organizma hipomagnezemiji kod oboljelih od dijabetesa dolazi do razvoja različitih vrsta komplikacija, uključujući i nefropatiju. Kod već razvijene DN, hipomagnezemija izraženija je zbog već oslabljenje apsorpcije i neispravne reapsorpcije magnezija putem bubrežnih tubula te prekomjernog gubitka magnezija urinom uslijed hiperglikemije. Istraživanje Memona i suradnika pokazalo je kako serumska koncentracija magnezija značajno pada kod pacijenata s lošom kontrolom glikemije koji boluju od DN. Također, sugeriraju kako procjena serumske koncentracije magnezija može biti biomarker za rano otkrivanje dijabetičkih komplikacija, uključujući i DN (12).

2.4.11. Utjecaj mikrobiote

Crijevna mikrobiota u središtu je znanstvenih istraživanja kako bi se dokazala povezanost zdravlja crijeva s ostalim organskim sustavima u tijelu. Između ostalog, pokazalo se kako crijevna mikrobiota utječe na zdravlje bubrega. Istraživanja tako pokazuju kako kod pacijenata s DN, disbalans u crijevnoj mikrobioti uzrokuje progresiju bolesti tako što pojačava inzulinsku rezistenciju, utječe na aktivaciju renin-angiotenzin sustava (RAS), oksidativnog stresa te dodatno narušava imunitet. Kako bi se očuvao integritet crijevnih mikrobiota, terapije su usmjerene na suplementaciju probioticima i/ili prebioticima, transplantaciju fekalne mikrobiote te neke farmakološke pripravke za dijabetičare koji moduliraju crijevnju mikrobiotu u cilju ublažavanja napredovanja DN. Iako su istraživanja vezana uz crijevnju mikrobiotu česta, potrebne su kliničke studije koje prate povezanost iste s napredovanjem DN kako bi i na ovaj način pomogli pacijentima u smanjenju napredovanja bolesti te tako očuvali funkciju bubrega što dulje (50). Klinička studija koju su proveli Jiang i suradnici pokazala je kako primjena probiotika može poboljšati kontrolu glikemije kod pacijenata s DN te da primjena istih ima potencijal u kliničkoj primjeni (51).

Povećani unos prehrambenih vlakana pokazao je pozitivne učinke na modulaciju crijevnih mikrobiota te na usporavanje napredovanja DN. Naime, randomizirana klinička studija Chena i suradnika pokazala je kako prehrana bogata prehrambenim vlaknima pozitivno utječe na serumski metabolom, smanjuje sistemsku upalu te psihijatrijske komorbiditete poput depresije i anksioznosti. U studiji se promatrala bioraznolikost crijevnih mikrobiota u kojoj se nakon provođenja studije pokazala veća zastupljenost kolonija *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* i *Akkermansias*, a istovremeno se smanjio udio patogenih bakterija u crijevima poput kolonija *Desulfovibrio*, *Klebsiella* i dr. Studija je provedena na pacijentima koji boluju od dijabetesa tip II bez mikrovaskularnih oštećenja bubrega te bi se ista trebala ponoviti na pacijentima koji boluju od DN kako bi se prehrana bogata vlaknima potencijalno mogla koristiti u dijetoterapiji kod DN (37).

3. ZAKLJUČCI

1. Uz farmakološku terapiju, bitan čimbenik u regulaciji dijabetičke nefropatije te usporavanju progresije bolesti je pomno isplanirana prehrana i kontroliran unos makro- i mikronutijenata.
2. U dijetoterapiji za dijabetičku nefropatiju, proteini su ključan makronutrijent čiji se unos značajno reducira, dok se preporuke za unos ugljikohidrata i masti temelje na preporukama za dijabetičku dijetu.
3. Posebna pozornost kod dijabetičke nefropatije pridaje se unosu mineralnih tvari, naročito fosfora, kalija i natrija, pri čemu je cilj prevencija hiperfosfatemije i hiperkalemije te redukcija unosa natrija.
4. Pozitivan utjecaj na regulaciju dijabetičke nefropatije može se postići individualno prilagođenim unosom željeza, magnezija i kalcija.
5. Crijevna mikrobiota pokazuje potencijal u boljoj kontroli glikemije i usporavanju napretka dijabetičke nefropatije, zbog čega je u oboljelih poželjna prehrana bogata prehranbenim vlaknima i probiotičkim kulturama.

4. POPIS LITERATURE

- (1) ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, i sur. (2023) Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *D Care* **46**, 19-40. <https://doi.org/10.2337/dc23-S002>
- (2) DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA (2018) Type 1 diabetes. *The Lancet* **391**, 2449-2462. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31320-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31320-5)
- (3) Rewers M i Ludvigsson J (2016) Environmental risk factors for type 1 diabetes. *The Lancet* **387**, 2340-2348. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30507-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30507-4)
- (4) Cengiz E, Xing D, Wong JC, Wolfsdorf JI, Haymond MW, Rewers A (2013) Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis among youth with type 1 diabetes in the T1D exchange clinic registry. *Pediatr Diabetes* **14**, 447–454. <https://doi.org/10.1111/pedi.12030>
- (5) Jalovaara K, Santaniemi M, Timonen M, Jokelainen J, Kesäniemi YA, Ukkola O (2008) Low serum adiponectin level as a predictor of impaired glucose regulation and type 2 diabetes mellitus in a middle-aged Finnish population. *Metabolis* **57**, 1130–1134. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2008.03.019>
- (6) Brownlee M (2001) Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* **414**, 813-820. <https://doi.org/10.1038/414813a>
- (7) Boyle PJ (2007) Diabetes mellitus and macrovascular disease: mechanisms and mediators. *Am J Med* **120**(Suppl. 2), 12–17. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.07.003>
- (8) Keenan HA, Costacou T, Sun JK, Doria A, Cavellerano J, Coney J i sur. (2007) Clinical factors associated with resistance to microvascular complications in diabetic patients of extreme disease duration: the 50-year medalist study. *Diabetes Care* **30**, 1995-1997. <https://doi.org/10.2337/dc06-2222>
- (9) Watkins PJ (2003) Retinopathy. *BMJ* **326**, 924-926. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7395.924>
- (10) Soleimani A, Taghzadeh M, Bahmani F, Badroj N i Asemi Z (2017) Metabolic response to omega-3 fatty acid supplementation in patients with diabetic nephropathy: A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr* **36**, 79-84. <http://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.11.003>

- (11) Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, Heagerty PJ, Tuttle K, Weiss NS, de Boer IH (2016) Clinical Manifestations of Kidney Disease Among US Adults With Diabetes, 1988-2014. *JAMA* **316**, 602-610. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.10924>
- (12) Memon AR, Hussian S, Laghari S, Shaikh F, Sattar A i Fatima SN (2022) Estimation of serum Magnesium Level in Patients of Type-II Diabets Mellitus and Diabetic Nephropathy. *Pak J Med Sci* **16**, 462-464. <http://doi.org/10.53350/pjmhs22161462>
- (13) Vujičić B, Turk T, Crnčević-Orlić Ž, Đorđević G, Rački S (2010) Dijabetička nefropatija. *Med flum* **46**, 360-375. <https://doi.org/10.21860/1848-820X>
- (14) Umanath K, Lewis JB (2018) Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *AJKD* **71**, 884-895. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.10.026>
- (15) American Diabetes Association (2021) 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *D Care* **44**, 151–167. <https://doi.org/10.2337/dc21-S011>
- (16) Rossing P, Hougaard P, Parving HH (2005) Progression of microalbuminuria in type 1 diabetes: Ten-year prospective observational study. *Kidney Int* **68**, 1446–1450. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00556.x>
- (17) Jurčić P (2012) Značaj mjerenja glomerularne filtracije u nefrologiji i kardiologiji. *Med Flu* **48**, 151-163. <https://hrcak.srce.hr/file/125311>
- (18) Flegar Meštrić Z, Preden-Kereković V, Vrhovski-Hebrang D, Šurina B, Nazor A. (2000) Referentne vrijednosti biokemijskih i hematoloških sastojaka krvi i seruma zdravih osoba u dobi od 8 do 70 godina. *Biochem Medica* **10**, 1-9.
- (19) Kopel J, Pena-Hernandez C, Nugent K (2019) Evolving spectrum of diabetic nephropathy. *World J Diabetes* **10**, 269–279. <https://doi.org/10.4239/wjd.v10.i5.269>
- (20) Quiroga B, Arroyo D, de Arriba G (2015) Present and future in the treatment of diabetic kidney disease. *J Diabetes Res*, 801348. <https://doi.org/10.1155/2015/801348>
- (21) Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS (2003), Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* **348**, 2285–2293. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021835>
- (22) Zheng S, Noonan WT, Metreveli NS, Coventry S, Kralik PM, Carlson EC i sur. (2004) Development of late-stage diabetic nephropathy in OVE26 diabetic mice. *Diabetes* **53**, 3248–3257. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.12.3248>

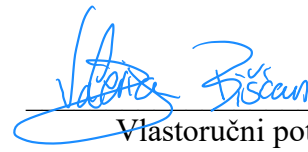
- (23)Liu H, Feng J, Tang L (2022) Early renal structural changes and potential biomarkers in diabetic nephropathy, *Front Physiol* **13**, 1020443. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1020443>
- (24)Papale M, Di Paolo S, Magistroni R, Lamacchia O, Di Palma AM, De Mattia A i sur. (2010) Urine proteome analysis may allow noninvasive differential diagnosis of diabetic nephropathy. *D Care* **33**, 2409–2415. <https://doi.org/10.2337/dc10-0345>
- (25)Hu Q, Chen Y, Deng X, Li Y, Ma X, Zeng J i Zhao Y (2023) Diabetic nephropathy: Focusing on pathological signals, clinical treatment, and dietary regulation. *Biomed Pharmacother* **159**, 114252. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114252>
- (26)Ko GJ, Kalantar-Zadeh K, Goldstein-Fuchs J, Rhee CM (2017) Dietary Approaches in the Management of Diabetic Patients with Kidney Disease. *Nutrients* **9**, 824. <http://doi.org/10.3390/nu9080824>
- (27)Odluka o standardu prehrane bolesnika u bolnicama (2015), Narodne novine 59, Zagreb. <https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/dodatni/436134.pdf> Pristupljeno 8. lipnja 2023.
- (28)Mitch WE, Walser M, Steinman TI, Hill S, Zeger S, Tungsanga K (1984) The effect of a keto acid-amino acid supplement to a restricted diet on the progression of chronic renal failure. *N Engl J Med* **311**, 623-629. <http://doi.org/10.1056/NEJM198409063111002>
- (29)Bellizzi V, Garofalo C, Ferrara C, Calella P (2022) ketoanalogue Supplementation in patients with non-dialysis diabetic kidney disease: A sistematic Review and Meta-Analysis. *Nutr* **14**, 441. <https://doi.org/10.3390/nu14030441>
- (30)Teodoru I, Rusu E, Radulian G (2018) A 4 years study in diabetic chronic kidney disease patients on ketoaminoacids treatment in Bucharest. Results after 1-year follow-up. *Farmacologia* **66**, 296–301.
- (31)Sohouli MH, Mirmiran P, Seraj SS, Kutbi E, Alkalmous HAM, Almuqayyid F i sur. (2022) Impact of low-protein diet on cardiovascular risk factors and kidney function in diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* **191**, 110068. <http://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.110068>
- (32)Ko GJ, Kalantar-Zadeh K, Goldstein-Fuchs J, Rhee CM (2017) Dietary Approaches in the Management of Diabetic Patients with Kidney Disease. *Nutrients* **9**, 824. <http://doi.org/10.3390/nu9080824>

- (33)Azadbakht L, Atabak S, Esmailzadeh A (2008) Soy protein intake, cardiorenal indices, and c-reactive protein in type 2 diabetes with nephropathy: A longitudinal randomized clinical trial. *D Care* **31**, 648–654. <http://doi.org/10.2337/dc07-2065>.
- (34)Facchini FS, Saylor KL (2003) A low-iron, available, polyphenol-enriched, carbohydrate-restricted diet to slow progression of diabetic nephropathy. *Diabetes* **52**, 1204-1209. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.5.1204>
- (35)Frier BM (2008) How hypoglycemia can affect the life of a person with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* **24**, 87-92. <https://doi.org/10.1002/dmrr.796>
- (36)National Kidney Foundation KDIGO (2013) Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease, *Kidney Int* **3**, 1-150.
- (37)Chen L, Liu B, Ren L, Dub H, Fei C, Qian C i sur. (2023) High-fiber diet ameliorates gut microbiota, serum metabolism and emotional mood in type 2 diabetes patients. *Front Cell Infect Microbiol* **30**, 1069954. <http://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1069954>
- (38)Walker JD, Bending JJ, Dodds RA, Mattock MB, Murrells TJ, Keen H i sur. (1989) Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy. *The Lancet* **2**, 1411–1415. [http://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)92032-1](http://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)92032-1)
- (39)Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ i sur. (2013) Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *D Care* **36**, 3821–3842. <https://doi.org/10.2337/dc13-2042>
- (40)Navaneethan SD, Virani SS (2017) Omega-3 Fatty Acids (Fish Oil) Supplementation and Albuminuria: Not a Slam Dunk. *J Am Heart Assoc* **6**, e006020. <http://doi.org/10.1161/JAHA.117.006020>
- (41)Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZI (2016) Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: Cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation* **134**, 752–772. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887>
- (42)Alcicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR (2017) Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephro* **12**, 2032-2045. <http://doi.org/10.2215/cjn.11491116>
- (43)Lederer E (2014) Regulation of serum phosphate. *J Physiol* **592**, 3985–3995. <http://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.273979>
- (44)Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Colerone G i sur. (2005) Fibroblast Growth Factor-23 Mitigates Hyperphosphatemia but Accentuates Calcitriol Deficiency

- in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* **16**, 2205–2215. <http://doi.org/10.1681/ASN.2005010052>
- (45)Valdivielso J, Balafa O, Ekart R, Ferro C, Mallamaci F, Mark P i sur. (2021) Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease in the New Era of Kidney Protection. *Therapies. Drugs* **81**, 1467-1489. <http://doi.org/10.1007/s40265-021-01555-5>
- (46)Berridge MJ, Bootman MD, Roderick HL (2003) Calcium signalling: Dynamics, homeostasis and remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* **4**, 517–529. <http://doi.org/10.1038/nrm1155>
- (47)Delrue C, Speeckaert R, Delanghe JR, Speeckaert MM (2022) The Role of Vitamin D in Diabetic Nephropathy: A Translational Approach. *Int J Mol Sci* **23**, 807. <https://doi.org/10.3390/ijms23020807>
- (48)Bertrand RL (2017) Iron accumulation, glutathione depletion, and lipid peroxidation must occur simultaneously during ferroptosis and are mutually amplifying events. *Med Hypotheses* **101**, 69-74. <http://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.02.017>
- (49)Lei P, Bai T, Sun Y (2019) Mechanisms of ferroptosis and relations with regulated cell death: A review. *Front Physiol* **10**, 139. <http://doi.org/10.3389/fphys.2019.00139>
- (50)Wu X, Zhao L, Zhang Y, Li K, Yang J (2023) The role and mechanism of the gut microbiota in the development and treatment of diabetic kidney disease. *Front Physiol* **14**, 1166685. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1166685>
- (51)Jiang H, Zhang Y, Xu D i Wang Q (2021) Probiotics ameliorates glycemic control of patients with diabetic nephropathy: A randomized clinical study. *J Clin Lab Anal* **35**, e23650. <http://doi.org/10.1002/jcla.23650>

Izjava o izvornosti

Ja Valerija Bišćan izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio/la drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.


Vlastoručni potpis