

Klinický význam cévního postižení u diabetiků s onemocněním ledvin – pohled nefrologa

S. Dusilová Sulková^{1,2}

¹ Nefrologické oddělení Kliniky gerontologické a metabolické Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Luboš Sobotka, CSc.

² Subkatedra nefrologie Katedry interních oborů Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

Souhrn: Péče o diabetika s nemocí ledvin a s cévním postižením je typickým příkladem potřeby multioborové péče. Cévní postižení u diabetiků může být příčinou onemocnění ledvin (ischemická nefropatie, která je u diabetiků častá a ne vždy rozpoznána). Ischemie ledvin při hypoperfuzi vlivem cévních změn přispívá k progresi nefropatie a urychluje zánik funkčního renálního parenchymu. Cévní postižení u pacientů v dialyzačním programu je v současné době nejzávažnější příčinou morbidit i mortality. Amputace jsou popisovány v 6 % a zvyšují riziko úmrtí nejméně o 50 %. Všechny tyto okolnosti podtrhují nutnost komplexní a včasné multioborové péče o diabetika, se zaměřením na ochranu cévního systému, tj. na rozpoznání a eliminaci pokud možno všech faktorů, které k cévnímu postižení přispívají.

Klíčová slova: diabetes mellitus – diabetická nefropatie – ischemická nefropatie

Clinical significance of vascular damage in patients with diabetes and renal impairment – a nephrologist's view

Summary: Care for diabetic patients with renal impairment and vascular damage is a typical example of care requiring inter-professional approach. Vascular damage in patients with diabetes may lead to renal disease (ischemic nephropathy, high incidence but frequently unrecognised in diabetic patients). Renal ischemia resulting from hypoperfusion due to vascular changes contributes to progression of nephropathy and accelerates destruction of functional renal parenchyma. Vascular damage is the leading cause of morbidity and mortality in patients on dialysis. Amputations are reported in 6% of patients and increase the risk of death by at least 50%. All these issues highlight the need for comprehensive and early inter-professional care aimed at protecting the vascular system, i.e. recognition and, whenever possible, elimination of all factors contributing to vascular damage in diabetic patients.

Key words: diabetes mellitus – diabetic nephropathy – ischemic nephropathy

Úvod

Vnitřní lékařství se svou širší nemocí, jejich pestrého obrazu, navíc pestrého vývoje v čase a souvislostech, se nutně diverzifikuje na jednotlivé subspecializace. Souběžně však je zřejmé, že toto členění nelze v řadě situací akceptovat, resp. realizovat. Typickým příkladem je diabetes mellitus se svými komplikacemi, kde se setkávají a prolínají prakticky všechny interní disciplíny. V případě postižení ledvin je samozřejmě žádoucí, aby odpovídající péči odvedl specialista – nefrolog. Jeho pohled však nezůstává omezen jen na ledviny jako na postižený orgán, ale je širší.

Předmětem přehledného textu je klinický význam cévního postižení u diabetiků s onemocněním ledvin. Toto téma v exaktním slova smyslu spadá minimálně do tří (spíše čtyř) subspecializací – diabetologie, angiologie (s kardiologií) a nefrologie. Text je psán ze zorného úhlu nefrologa a uvádí zá-

kladní nástin tří hlavních aspektů cévních změn u diabetika ve vztahu k charakteru a stupni nemoci ledvin. Tento úhel pohledu se pro odborníky jiného zaměření může jevit více či méně vyvážený. Může však být základem pro vzájemnou komunikaci mezi obory a takto je postaven i cíl vlastního textu.

Cévní postižení u diabetiků se v nefrologie odráží ve třech rovinách:

1. cévní změny mohou být **příčinou** chronického onemocnění ledvin (CKD) u diabetiků
2. mohou být zodpovědné za **progresi** nefropatie u diabetiků
3. cévní změny zhoršují kvalitu života a **prognózu** diabetiků se selháním ledvin

Chronické onemocnění ledvin cévní etiologie u diabetes mellitus

Více než 40 % (USA), resp. 25–30 % (Evropa), pacientů léčených některou z metod náhrady funkce ledvin (RRT –

renal replacement therapy) má diabetes mellitus. Data z ročenky dialyzační aktivity v České republice uvádějí diabetes mellitus u necelých 40 % pacientů v dialyzačním programu (ročenka je volně dostupná na www.nefrol.cz). To však neznamená, že všichni diabetici mají diabetickou nefropatii, resp. jinými slovy – u diabetiků může být stejně jako u všech pacientů obecně příčina onemocnění velmi různá.

K častým, avšak v praxi málo zvažovaným, patří nemoci či funkční poškození ledvin cévního původu. V klasickém slova smyslu se jedná o lézi renální tepny, nejčastěji na podkladě aterosklerózy. V širším pojetí se jedná o ischemickou nefropatii, kdy příčinou ischemie je cévní léze (ateroskleróza) s periferní lokalizací, tj. postihující některou či více větví renální tepny, včetně periferních úseků. Diabetes mellitus má cévní postižení zcela pravidelně (ischemická choroba srdeční, ischemická

Tab. 1. Kdy zvažovat u diabetika jinou etiologii onemocnění ledvin [5].**Diagnózu DKD nepodporují:**

- nízká glomerulární filtrace již při první manifestaci
- rychlý pokles glomerulární filtrace mezi dvěma kontrolami
- pokles glomerulární filtrace o 30% během 2–3 měsíců po zahájení léčby ACEI či ARB či přímých inhibitorů reninu
- rychlý (nikoliv pozvolný) nárůst proteinurie
- hypertenze jen obtížně (či vůbec ne) korigovatelná kombinací antihypertenziv
- přítomnost onemocnění ledvin a současně nepřítomnost diabetické retinopatie

Diagnózu DKD podporují:

- trvání diabetes mellitus 1. typu déle než 10 let – přítomnost makroalbuminurie (= proteinurie), zejména nefrotického rozsahu (více než 3,5 g/den/standardizovaný tělesný povrch)
- mikroalbuminurie současně s retinopatií

choroba dolních končetin). Korelátem těchto změn v ledvinách je právě ischemická nefropatie.

Kromě přímého renálního poškození v sobě skrývá ještě další riziko, a sice výraznou odpověď v renální perfuzi (a tím také v renální funkci) na malý výkyv hydratace či na malý výkyv v krevním tlaku. V praxi to znamená, že při dobře míněné léčbě ACE inhibitory (resp. blokáde RAS některým ze současných farmakoterapeutických způsobů – ACEI, ARB, nově i přímé inhibitory reninu) se prudce zvýší koncentrace kalie a koncentrace kreatininu v krvi. Toto zvýšení, obzvláště při chudém močovém nálezu, je vždy suspektní s těžší cévní lézí. Jak již bylo uvedeno, u diabetiků je třeba mít toto riziko na paměti vždy.

Zbývá doplnit, že kromě těchto dvou nemocí (diabetická glomeruloskleróza, ischemická nefropatie), které jsou nejčastější, může být diabetik poškozen i kteroukoliv další nemocí ledvin, a to stejně tak často jako nediabetik. Stoupající počet diabetiků v dialyzačním programu pak odráží stoupající prevalenci diabetes mellitus v populaci, nikoliv „jen“ diabetickou nefropatií.

Ischemická nefropatie je významně častější u diabetes mellitus 2. typu než u 1. typu. Prevalence stenózy a. renalis u DM 1. typu je 1%, u diabetiků 2. typu s hypertenzí je to kolem 17% (z toho však většinou unilaterální). Není shoda v rizikových či přidružených okolnostech, jeví se však, že se stenózou je spo-

jena těžší hypertenze a vyšší koncentrace kreatininu, většinou i vyšší věk, současná ischemická choroba srdeční a kouření [1–4].

V roce 2007 [5] publikovala Americká nadace pro nemoci ledvin (NKF – National Kidney Foundation) ve spolupráci s dalšími odbornými institucemi tzv. KDOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) doporučení pro hodnocení a léčbu nemoci ledvin u diabetiků. Zavádí nový termín – diabetic kidney disease – DKD – neboli volně přeloženo „onemocnění ledvin při diabetu“. V jedné ze směrnic je uvedeno stanovisko, kdy zvažovat jinou etiologii onemocnění u diabetika než DKD (tab. 1).

Hodnocení proteinurie může poskytnout určitou orientaci: při jakémkoliv proteinurii je diabetická nefropatie pravděpodobná (avšak není jistá), a to ve všech stádiích funkčního poškození (CKD 1–5). Při mikroalbuminurii (tj. jen velmi malé, resp. iniciální proteinurii) a současně pokročilém chronickém onemocnění ledvin (CKD 4–5) není DKD pravděpodobná, neboť takto výrazné poškození funkce ledvin by při DKD bylo spojeno s manifestní proteinurií. I jednoduchá klinická úvaha může nasměrovat další vyšetřovací postup – např. při souběžné ischemické chorobě srdeční či při jiných orgánových ischemiích je i vyšší předpoklad poškození renálních tepen a jejich větví a po nasazení ACEI či ARB je včasná

kontrola renálních funkcí nezbytná [5]. Vyšetřovací postupy nefrologické diagnózy se u diabetiků shodují s nediabetiky, vždy však zvažujeme rizika vs. benefity diagnostických postupů. Alespoň základní screening zaměřený na stenózu a. renalis je doporučen u pacientů s DM 2. typu při souběžné hypertenzi [6].

Expertní názor [5] je, že pokud u diabetika není příčina souběžného onemocnění ledvin objasněna, volíme přístup shodný s postupem u DKD.

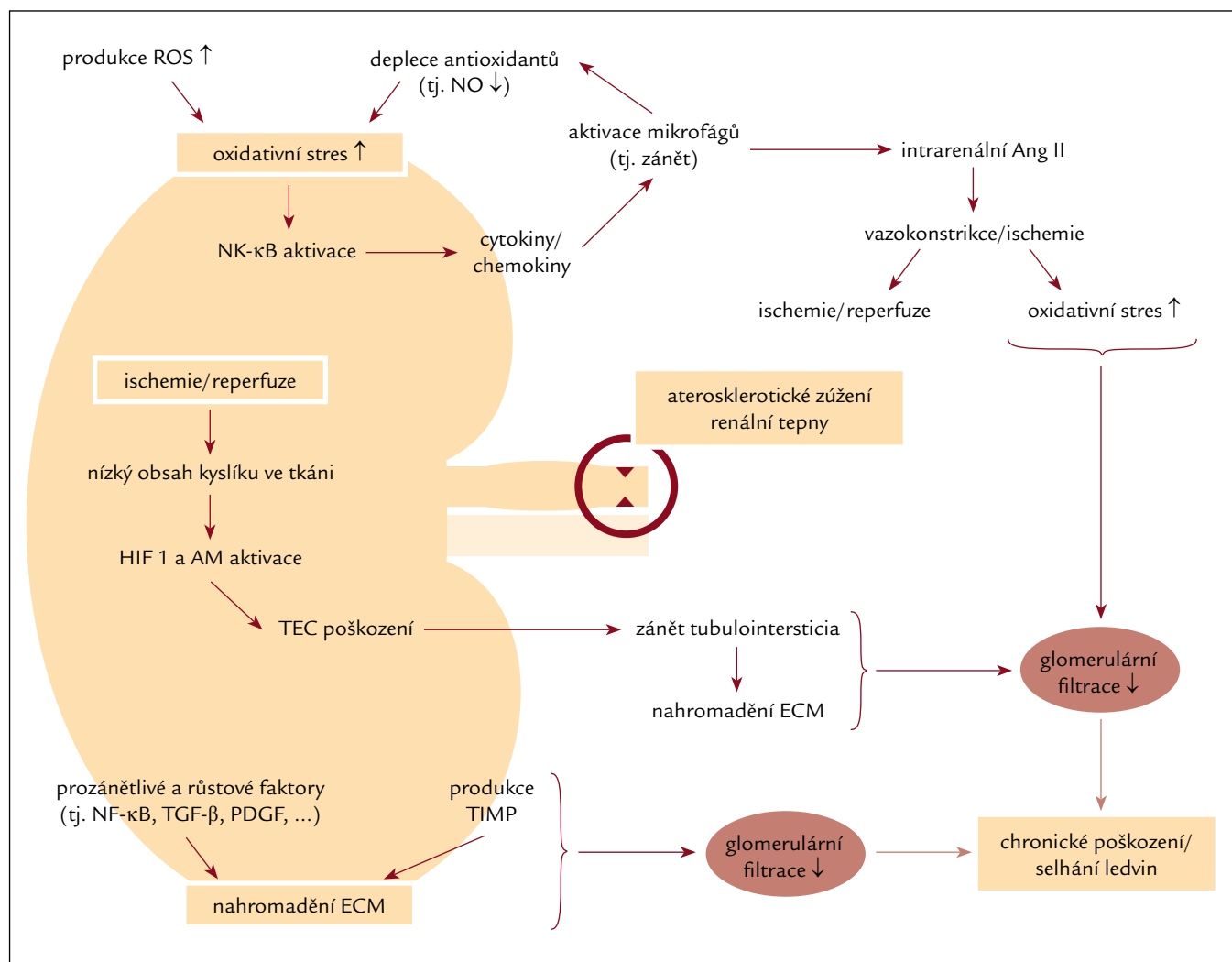
Diabetes mellitus, cévní změny a progresse onemocnění ledvin

Všechna chronická onemocnění ledvin jsou ve své podstatě progredující. Rychlost progresse je dána nejen povahou vlastního onemocnění, ale i řadou dalších okolností. K nim patří i perfuze krve renálním řečištěm (v užším slova smyslu renální hemodynamika).

Pokud jsou anatomické poměry na tepnách a jejich větvích nepříznivé, perfuze se zhorší snadno. Proto nepřekvapí, že např. subkritická stenóza a. renalis je spojena s vyšším rizikem progresse až do ESRD (RR = 2,4) [4].

Cévní poškození zhoršuje nejen renální prognózu, ale i prognózu kardiovaskulární. Dnes je dobře dokumentováno, že pacienti s onemocněním ledvin mají výrazně horší prognózu, a to vzhledem k vysokému kardiovaskulárnímu riziku. I toto riziko je akcelеровané u diabetiků, a to vzhledem k preexistujícím cévním změnám. Na pacienta s onemocněním ledvin je tedy potřeba nahlížet jako na pacienta v kardiovaskulárním riziku (a to i v nepřítomnosti obvyklých tzv. kardiorizikových faktorů). Diabetes mellitus potom svým kardiovaskulárním rizikem toto renální riziko zesiluje. Renální i kardiovaskulární poškození mají stejný časový charakter – od rizika a iniciálních změn přes vlastní morfologické a funkční změny až po chronicky progredující zhoršování až ztrátu funkce [5].

V současné době jsou alespoň částečně prozkoumány molekulární mechanismy, které s poškozením a pro-



Obr. 1. Patobiochemie poškození ledvin při aterosklerotickém postižení renálních tepen s hypoperfuzí.

gresí poškození ledvin při ischemii úzce souvisí (obr. 1).

Cévní změny zhoršují kvalitu života a prognózu diabetiků se selháním ledvin

Selhání ledvin je oblastí nefrologie, kde diagnostika a léčba nemocí ledvin již zcela ustupuje do pozadí a kdy vlastním ledvinám pacienta již téměř nevěnujeme pozornost, neboť to není třeba a kromě výjimek (polycystické ledviny) to ani téměř není možné. Kvalitu života pacienta určují pak dvě paralelní linie: kvalita náhrady funkce ledvin (adekvátnost dialýzy či funkční transplantovaná ledvina) a přidružené nemoci, tj. stav a funkce dalších orgánů a systémů mimo vlastní ledviny.

V tomto kontextu je mimořádně významný cévní systém. Opět i zde platí,

že jeho postižení aterosklerózou je u diabetiků významně vyšší. V praktických dopadech to pak přináší problémy s vytvořením a zachováním kvalitního arteriovenózního přístupu pro dialýzu (s rizikem dysfunkce, nebo naopak steel fenoménu, který může znamenat až periferní nekrózy s nutností amputací). Dalšími důsledky jsou časté periferní defekty, ischemie, gangrény až amputace, které obecně jsou u dialyzovaných pacientů mnohem častější a závažnější než v běžné populaci [8].

Zcela recentní nadnárodní prospektivní sledování téměř 30 000 hemodialyzovaných pacientů (data DOPPS – Dialysis Outcome Practice Patterns Study) ukázala prevalenci amputací v dialyzačním programu 6% a incidenci 2 amputace ze 100 pacientů ročně, přitom riziko diabetiků bylo 9násobné. Ri-

ziko mortality bylo u pacientů s amputacemi o 50% vyšší, s průměrnou délkou života 2 roky (oproti 3,8 rokům) [10].

Specifickou (byť ne stoprocentně) pro dialyzační léčbu je kalcifikující uremická arteriopatologie, neboli kalcifylaxe [11]. Tato závažná a velmi obávaná komplikace má multifaktoriální genezi. Mezi rizikové faktory je řazen i diabetes mellitus, příčiny nejsou zcela jasné.

Cévní změny u pacientů v dialyzačním programu mají prokazatelně nejen tzv. klasické rizikové faktory vzniku (obecně rizikové faktory aterosklerózy), ale i další, jiné, které jsou souhrnně označovány jako „uremia“ related či „dialysis“ related [7]. Patří sem uremické toxiny (a to nejen jednotlivě, např. asymetrický dimethylarginin či akumulované produkty pokročilé glykace či oxidace proteinů), ale i ve svém kontextu – zánět-

Tab. 2. Pravděpodobnost (v %) 10letého přežití diabetiků podle přítomnosti/tíže močového nálezu/funkce ledvin. Podle [4].

- bez nefropatie: 87,1 % (86,8–87,3)
- mikroalbuminurie: 70,8 % (67,4–74,2)
- makroalbuminurie: 65,1 % (57,5–72,6)
- snížení funkce ledvin/RRT: 8,5 %

Hlavní faktor progresu = **cévní změny**Hlavní příčina úmrtí = **kardiovaskulární komplikace**

livé děje spojené s uremickou toxicitou, zvýšený oxidační stres, chronická hyperhydratace, dlouhodobá hypoxemie při renální anémii; hyperkinetická cirkulace vlivem arteriovenózního zkratu; a v neposlední řadě dysregulace kalcia, fosforu a parathormonu. Zejména na fosfor dnes nahlížíme jako na uremický toxin, který zodpovídá mimo jiné za násobně až řádově vyšší kalcifikační skóre tepen (včetně koronárních). Ke kalcifikacím přispívá nejen přímou depozicí ve vazbě na kalcium do cévní stěny, ale i zásahem do fenotypu buněk hladké cévní stěny, které se při hyperfosfatemii mění na buňky podobné osteoblastům, se všemi důsledky (produkce kolagenu, fosfatázy a dalších predispozičních molekul ke kalcifikaci).

Akumulace fosforu při selhání ledvin vyplývá z chybějící renální eliminace. Dialyzační léčení fosfor eliminuje, avšak základním faktorem účinnosti dialýzy v tomto směru je čas, neboli délka procedury. Dostatečná eliminace je tak podmínkou ochrany cévy. Jak je zmíněno výše, dostatečná dialýza u diabetiků může být problém, vzhledem k dysfunkci cévního přístupu. Tím vzniká poměrně těžko řešitelný kruh.

V několika málo studiích byly srovnávány míry rizika kalcifikací cév u diabetiků a nediabetiků se selháním ledvin [9]. Ukázaly, že relativní zátěž může být u diabetiků odlišná, resp. že kalcifikace jsou těsněji spjatý s jinými faktory u diabetiků než nediabetiků. V jedné z těchto studií se ukázalo, že nedostatečná kompenzace diabetu je nejsilnějším faktorem rozvoje kalcifikací cév u dialyzovaných diabetiků. I tento nálezní má pro praxi přímý význam –

kompenzací diabetu i ve fázi selhání orgánů (ledvin) můžeme ochránit (či alespoň méně poškodit) orgány jiné, konkrétně cévy.

Závěr

Cévní postižení u diabetika s onemocněním ledvin je časté a má závažné důsledky. Z pohledu nefrologa je lze schematicky rozdělit do tří okruhů – vztah k nemoci ledvin, k progresi postižení ledvin a k průběhu léčby metodami nahrazení funkce ledvin.

Časná nefrologická dispenzarizace pomůže správně stanovit diagnózu onemocnění ledvin (i diabetik může mít kterékoliv jiné onemocnění ledvin, samostatně či v kombinaci s diabetickou nefropatií; cévní příčiny onemocnění ledvin u diabetiků jsou častější než u nediabetiků), přispět nefroprotektivními a dalšími opatřeními ke zpomalení progresu nefropatie (i zde má cévní postižení velký význam, neboť jakákoliv hypoperfuze je z hlediska integrity metabolismu a funkce ledvin nežádoucí). Prognóza pacientů v dialyzačním programu je dána nejen kvalitou eliminační náhrady funkce ledvin, ale zejména přítomností či nepřítomností jiných orgánových komplikací. Je opakovaně dokumentováno, že osud pacienta léčeného pro selhání ledvin je dán kvalitou péče, která mu byla poskytována v období ještě funkčních ledvin, tj. v predialyzačním období. Nefrologická dispenzarizace zlepšuje prognózu pacientů s diabetem vstupujících do dialyzačního programu [12].

Specifickou oblastí jsou cévní změny pacientů v dialyzačním programu. Představují překážku pro adekvátní ná-

hradu funkce ledvin (problémy s vytvořením a dlouhodobou životností arteriovenózních dialyzačních zkratů). Jsou spojeny s rizikem ischemické choroby dolních končetin, která je mimořádně častou komplikací (vliv klasických rizikových faktorů spolu s netradičními riziky, spojenými se selháním ledvin – uremické toxiny). Amputace v některém úseku dolní (ale i horní) končetiny je na velkých reprezentativních souborech popisována v 6%, přitom riziko pro diabetiky je 9násobné ve srovnání s nediabetiky.

Všechny tyto okolnosti podtrhují nutnost komplexní a včasné multioborové péče o diabetika, se zaměřením nejen na dílčí ukazatele, ale na celý kontext péče. Léčbě a zejména prevenci cévních komplikací u diabetiků neboli ochraně jejich cévní stěny je třeba věnovat více pozornosti bez ohledu na specializaci lékaře, který pacienta s diabetem systematicky či konziliárně ošetřuje.

Publikace byla podpořena VZ MSM 0021620819.

Literatura

1. Meier P, Rossert J, Plouin PF et al. Atherosclerotic renovascular disease: beyond the renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1002–1006.
2. Garovic VD, Textor SC. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation* 2005; 112: 1362–1374.
3. Valabhji J, Robinson S, Poulter C et al. Prevalence of renal artery stenosis in subjects with type 2 diabetes and coexistent hypertension. *Diabetes Care* 2000; 23: 539–543.
4. Myers DI, Poole LJ, Imam K. Renal artery stenosis by three-dimensional magnetic resonance angiography in type 2 diabetics with uncontrolled hypertension and chronic renal insufficiency: prevalence and effect on renal function. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 351–359.
5. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49 (Suppl 2): S12–S154.
6. Courrèges JP, Bacha J, Aboud E et al. Prevalence of renal artery stenosis in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2000; 26 (Suppl 4): 90–96.
7. Roberts MA, Hare DL, Ratnaik S et al. Cardiovascular biomarkers in CKD: pathophysiology and implications for clinical

management of cardiac disease. Am J Kidney Dis 2006; 48: 341–360.

8. Mauri JM, Vela E, Clèries M. Development of predictive model for early death in dialysis patients entering hemodialysis: a population-based study. Acta Diabetol 2008; 45: 203–209.

9. Ishimura E, Okuno S, Taniwaki H et al. Different risk factors for vascular calcification in end-stage renal disease between diabetics and nondiabetics: the respective importance of glycemic and phosphate

control. Kidney Blood Press Res 2008; 31: 10–15.

10. Combe C, Albert JM, Bragg-Gresham JL et al. The burden of amputation among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis 2009; 54: 680–692.

11. Rogers NM, Coates PT. Calcific uraemic arteriopathy: an update. Curr Opin Nephrol Hypertens 2008; 17: 629–634.

12. Frimat L, Loos-Ayav C, Panescu V. Early referral to a nephrologist is associated with better outcomes in type 2 diabetes patients with end-stage renal disease. Diabetes Metab 2004; 30: 67–74.

prof. MUDr. Sylvie Dusilová, DrSc.

www.fnhk.cz

e-mail: sulkovas@volny.cz

Doručeno do redakce: 14. 1. 2010

www.urologickelisty.cz