

Diabetická nefropatie/diabetické onemocnění ledvin

P. Bouček

Centrum diabetologie IKEM Praha, přednostka prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.

Souhrn: Diabetické onemocnění ledvin (DOL), které patří do triády mikrovaskulárních komplikací diabetu, je v současné hlavní příčinou chronického selhání ledvin v rozvinutých zemích. Vznik DOL obvykle současně vede i ke zhoršování dlouhodobé kontroly glukózového metabolismu a krevního tlaku a k rozvoji diabetické retinopatie, neuropatie a aterosklerotických komplikací, které jsou hlavní příčinou zvýšené mortality nemocných. Screening iniciálních stadií DOL má být založen na detekci zvýšeného odpadu albuminu do moči, mikroalbuminurie, a poklesu renální funkce pomocí odhadované hodnoty glomerulární filtrace na základě vyšetření S-kreatininu. Hlavním cílem preventivních a léčebných opatření je zamezení vzniku DOL, případně alespoň prevence jeho přechodu do nezvratné, progresivní fáze, charakterizované trvalou, často až nefrotickou proteinurií. Základními postupy v prevenci a léčbě DOL jsou udržování optimální metabolické kontroly diabetu a intenzivní léčba hypertenze založená na inhibici systému renin-angiotenzin. Dosažení stadia pokročilé renální insuficience (asi S-kreatinin $\geq 200 \mu\text{mol/l}$) je indikací k dispenzarizaci v nefrologické ambulanci, která pak zajišťuje i přípravná opatření pro dialyzační léčbu. Optimální metodou náhrady funkce ledvin pro nemocné s DOL je transplantace ledviny, případně kombinovaná transplantace ledviny a pankreatu u nemocných s diabetem 1. typu.

Klíčová slova: diabetické onemocnění ledvin – mikroalbuminurie – glomerulární filtrace – proteinurie – chronické selhání ledvin – transplantace ledviny – kombinovaná transplantace ledviny a pankreatu

Diabetic nephropathy/diabetic kidney disease

Summary: Diabetic kidney disease (DKD), which belongs to the triad of diabetic microvascular complications, is currently the main cause of end-stage renal disease in developed countries. DKD usually simultaneously leads to a deteriorated long-term control of glucose metabolism and blood pressure, and to the development of diabetic retinopathy, neuropathy and atherosclerotic complications, which are the main causes of patients' mortality. Screening of the initial stages of DKD is to be based on the detection of increased albumin leak into the urine, microalbuminuria, and the reduction of renal function by means of estimates of glomerular filtration rate based on the serum creatinine level. The main objective of the prophylactic and treatment measures is to prevent the onset of DKD, or at least to stop its transition into an irreversible, progressive stage characterised by a permanent, often nephrotic proteinuria. The basic procedures in the prevention and treatment of DKD are maintaining the optimal metabolic control of diabetes and intensive hypertension treatment based on the inhibition of the renin-angiotensin system. Reaching the stage of progressive renal insufficiency (serum creatinine level approximately $\geq 200 \mu\text{mol/l}$) is an indication for further follow-up in the nephrology department, which will then take the necessary preparatory measures for dialysis treatment. The optimal method of kidney function replacement for patients with DKD is kidney transplantation, or combined kidney-pancreas transplantation in patients with type 1 diabetes.

Key words: diabetic kidney disease – microalbuminuria – glomerular filtration – proteinuria – chronic kidney failure – kidney transplantation – combined kidney-pancreas transplantation

Chronické postižení ledvin v důsledku diabetické metabolické odchylky, diabetická nefropatie, patří do triády mikrovaskulárních komplikací diabetu. V posledním období je pro tuto jednotku pod vlivem anglického termínu „diabetic kidney disease“ stále častěji používáno označení „diabetické onemocnění – či choroba – ledvin“ (DOL). Tento obecnější termín lépe vyjadřuje skutečnost, že se v klinické praxi obvykle obejdeme bez bioptického ověření diagnózy, a nevylučuje ani současný podíl některých dalších typů chronických nefropatií (např. hyper-

tenzní nefrosklerózy či tubulointericiální nefritidy) na renálním postižení u diabetického pacienta.

Se zvyšujícím se počtem nemocných s diabetem, zejména 2. typu, stoupá i výskyt DOL. Podle údajů ÚZIS bylo v roce 2010 v České republice 86 500 nemocných s DOL, z nichž se bezmála 30 000 již nacházelo ve fázi chronické renální insuficience [1]. V průběhu prvního desetiletí po roce 2000 vzrostl počet nemocných s klinicky manifestním DOL o celých 80 %. Na druhou stranu již přicházejí z některých zemí informace svědčící o poklesu incidence

DOL minimálně u diabetu 1. typu jako možném důsledku zlepšující se dlouhodobé diabetologické péče. Příkladem mohou být údaje ze známé kliniky Steno v dánské Kodani, kde u těchto nemocných zaznamenali pokles kumulativní incidence diabetické nefropatie po 20 letech trvání diabetu z více než 30 % na méně než 15 % [2].

Vznik DOL je zcela pravidelně provázen i zhoršením metabolické kompenzace diabetu a nárůstem výskytu hypertenze, nežřídka velmi obtížně kompenzovatelné. Rozvoj DOL urychluje průběh dalších kom-

plikací diabetu, mikrovaskulárních i makrovaskulárních a zvyšuje morbiditu a mortalitu nemocných. Je tak např. známou skutečností využívanou i v rámci diferenciální diagnostiky typu renálního postižení u osob s diabetem, že u nemocných s manifestní klinickou nefropatií lze prakticky vždy současně zjistit na očním pozadí změny odpovídající minimálně prosté formě diabetické retinopatie [3]. Pacienti v pokročilých stádiích DOL však často trpí velmi závažnými formami retinopatie, které jsou příčinou částečné či úplné ztráty zraku.

Diabetické onemocnění ledvin (DOL) je v současné době hlavní příčinou vzniku chronického selhání ledvin v rozvinutých zemích včetně České republiky. Mezi nemocnými v pravidelném dialyzačním programu v ČR byl v roce 2010 podíl nemocných s diabetem v případě hemodialýzy 41 % a v případě peritoneální dialýzy 26 % [4]. Roční úmrtnost nemocných s diabetem v dialyzačním programu je také stále významně vyšší než u nemocných bez diabetu s jinými příčinami vzniku chronického selhání ledvin. V průběhu roku 2010 tak zemřelo 22, resp. 28 % nemocných s diabetem léčených hemodialýzou, resp. peritoneální dialýzou, zatímco v případě nemocných bez diabetu činila úmrtnost 14, resp. 4 % [4].

Typický průběh DOL byl u nemocných s diabetem 1. typu popsán již v 80. letech minulého století [5]. První známkou **incipientní fáze nefropatie** je **mikroalbuminurie**, tedy zvýšený odpad albuminu do moči, kdy však ještě není dosažena hranice klinicky významné (manifestní) proteinurie ($\geq 0,5$ g proteinu/24 hod). Další fází je již **manifestní nefropatie**, kterou charakterizuje trvalé **proteinurie**, **hypertenze** a **progredující pokles renální funkce**. Diabetická nefropatie patří k častým příčinám vzniku nefrotického syndromu a je také charakterizována sklonem k retenci natria a tekutin a vzniku hyperkalemie. Neléčené nebo nedostatečně léčené DOL

pak dále poměrně rychle progreduje do fáze **chronické renální insuficience** a nakonec i **chronického selhání ledvin**. Vývoj diabetického onemocnění ledvin u pacientů s diabetem 2. typu je ve většině případů pravděpodobně obdobný, je však modifikován vyšším věkem nemocných, opožděným zjištěním diagnózy diabetu a přítomnými aterosklerotickými komplikacemi.

K pravidelnému každoročnímu **screeningu mikroalbuminurie** jako počátečního stadia nefropatie je v současné době doporučováno **vyšetření poměru albumin/kreatinin v ranním vzorku moči** (normální hodnoty pro muže $< 2,5$ mg albuminu/mmol kreatininu, pro ženy $< 3,5$ mg/mmol; rozmezí odpovídající mikroalbuminurii je 2,5–25 mg/mmol), které je výhodnější než nemocné obtěžující a často nepřesný noční nebo dokonce celodenní sběr moči. Diagnózu mikroalbuminurie potvrzují minimálně 2 pozitivní nálezy z 3 vyšetření provedených v rozmezí 3–6 měsíců [6].

Vzhledem k možnosti atypického průběhu DOL zejména u diabetu 2. typu s možným poklesem renální funkce i bez významnějšího zvýšení albuminurie se aktuálně doporučuje doplnit roční screeningové vyšetření vždy i o **odhad renální funkce** (odhadovaná glomerulární filtrace – eGFR) na základě vyšetření sérového kreatininu [6]. V praxi je nejběžnější výpočet eGFR pomocí základní rovnice odvozené v rámci studie MDRD, v níž jsou kromě S-kreatininu proměnnými ještě pohlaví, věk a rasa pacienta [7].

Hlavními faktory podílejícími se na progresi DOL jsou **systémová a glomerulární hypertenze**, významná **proteinurie**, dlouhodobá **hyperglykemie**, dále nadměrný **příjem proteinu**, **dyslipidemie** a **kouření**. Na rozvoji onemocnění se také nepochybně podílí dosud ne zcela definovaná vrozená dispozice.

V rámci diferenciální diagnostiky renálního postižení u pacienta s diabetem je nutno posoudit zejména délku trvání diabetu, rychlost rozvoje proteinurie a poklesu glomerulární filtrace,

typ močového nálezu, kde je charakteristicky přítomna prakticky izolovaná proteinurie, dále již zmíněný nález na očním pozadí a také obvyklou symetrií velikosti ledvin při zobrazovacích vyšetřeních.

Mezi základní postupy v péči o nemocné s DOL patří intenzivní **léčba hypertenze** (cílové hodnoty krevního tlaku $< 130/80$ mm Hg) založená na inhibici systému renin–angiotenzin–aldosteron (RAS; lze volit ACE–inhibitory nebo blokátory receptoru pro angiotenzin II/sartany), optimální **metabolická kontrola diabetu** (cílový glykovaný hemoglobin $HbA_{1c} < 53$ mmol/mol hemoglobinu; pozor na vyšší riziko vzniku hypoglykemie u nemocných s pokročilou nefropatií!), **léčba dyslipidemie** statiny, **rozumné omezení příjmu proteinu** (ne méně než asi 0,6–0,8 g proteinu/kg tělesné hmotnosti/den) a **zanechání kouření**. Vzhledem k vysokému riziku aterosklerotických vaskulárních komplikací u nemocných s renálním postižením, zejména v případě diabetu 2. typu, je vhodná i preventivní antiagregační léčba pomocí kyseliny acetylsalicylové.

V kombinační léčbě hypertenze se k inhibitorům RAS s výhodou přidávají diuretika (od asi $eGFR \leq 0,75$ ml/s již klíčková diuretika), která napomáhají řešit i problémy s hyperkalemií a retencí tekutin, dále pak blokátory kalciového kanálu. U rezistentních forem hypertenze lze však poté použít léčiva prakticky ze všech skupin antihypertenziv, na základě nepříznivých výsledků některých nedávných studií (ONTARGET [8], ALTITUDE [9]) však nejsou doporučovány kombinace jednotlivých skupin inhibitorů RAS. Aktuální podrobný přehled antihypertenzivní terapie při DOL poskytuje monografie Diabetická nefropatie [10].

Vzhledem k mimořádné prognostické závažnosti DOL patří prevence jeho vzniku, případně alespoň zamezení přechodu již vzniklého postižení do nezvratných a progredujících stadií (charakterizovaných zejména nefrotickou proteinurií $> 3,5$ g/24 hod/1,73 m²),

ke klíčovým zásadám péče o nemocné s diabetem. Dramatický efekt přítomnosti DOL na zvýšení rizika nedostatečné kontroly úrovně glykémie a krevního tlaku vyžaduje výrazné zintenzivnění péče se zvýšenou frekvencí kontrol v ordinaci ošetřujícího lékaře. Nepříznivé systémové důsledky DOL s rozvojem dalších orgánových komplikací diabetu (zejména retinopatie, neuropatie – se vznikem syndromu diabetické nohy!, kardiálních a periferních vaskulárních komplikací aj.) by měly být korigovány trvalou mezioborovou spoluprací s dispenzarizací nemocných u dalších specialistů mimo diabetologii. Od hranice eGFR $\leq$ 0,5 ml/s (zcela orientačně od hladiny S-kreatininu 200 μ mol/l) je nezbytné sledování pacientů v ambulanci nefrologa, který je odpovědný za léčbu chronické renální insuficience a za přípravná opatření pro zahájení náhrady funkce ledvin ve fázi jejich chronického selhání.

U všech nemocných s diabetem a pokročilou fází DOL by měla být zvažena možnost transplantace ledviny, která jim ve srovnání s dialyzační léčbou zajišťuje mnohem vyšší kvalitu ži-

vota i délku přežití. Do úvahy připadá možnost přenosu renálního štěpu od zemřelého či živého dárce, kterou je vhodné provést ještě před zahájením dialyzační léčby. U nemocných s diabetem 1. typu je doporučovanou metodou kombinovaná transplantace ledviny a pankreatu, která navíc zajišťuje prakticky úplnou normalizaci glukózového metabolismu bez potřeby aplikace inzulinu (v ČR je tato transplantace prováděna v IKEM Praha). Zařazení do čekací listiny na jakýkoliv transplantační výkon je pochopitelně možné až po důkladném předoperačním vyšetření, které vyloučí případné vaskulární nebo jiné kontraindikace operačního výkonu a následné trvalé imunosupresivní terapie.

Literatura

1. Péče o nemocné cukrovkou 2010. Praha: ÚZIS ČR; 2011.
2. Hovind P, Tarnow I, Rossing K et al. Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1258–1264.
3. Girach A, Vignati L. Diabetic microvascular complications – can the presence of one predict the development of another? *J Diab Compl* 2006; 20: 228–237.
4. Statistická ročenka dialyzační léčby v České republice v roce 2010. Česká nefrologická společ-

nost; 2010; Available from: http://www.nefrol.cz/resources/upload/data/274_Rocenka2010.pdf.

5. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983; 32: (Suppl. 2): 64–78.

6. Doporučené postupy při diabetickém onemocnění ledvin. Česká diabetologická společnost ČLS JEP a Česká nefrologická společnost; 2012; Available from: http://www.diab.cz/dokumenty/standard_ledviny_12.pdf.

7. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461–470.

8. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ON-TARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547–553.

9. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2204–2213.

10. Bouček P. Diabetická nefropatie – průvodce ošetřujícího lékaře. Praha: Maxdorf; 2011.

MUDr. Petr Bouček

www.ikem.cz

e-mail: petr.boucek@ikem.cz

Doručeno do redakce: 4. 2. 2013