

Rychlost rozvoje diabetického onemocnění ledvin u pacientů s diabetes mellitus 1. typu

Lucia Bučková¹, Miroslava Horáčková¹, Petr Hoffmann¹, Michala Lustigová^{2,3}, Monika Tothová^{1,4},
Marika Koželuhová¹, Ondřej Pátek¹, Jan Brož¹

¹Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

¹Interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

²Státní zdravotní ústav, Praha

³PřF UK, Praha

⁴Fresenius Medical Care – DS, Praha

Riziko rozvoje diabetické nefropatie je přímo úměrné době trvání diabetu 1. typu, zásadní roli hraje metabolická kompenzace onemocnění. Vrchol její incidence spadá do období 10–20 let po stanovení diagnózy základního onemocnění. Roční incidence rozvoje albuminurie je u pacientů s diabetes mellitus 1. typu 2–3 %. Roční incidence poklesu odhadované glomerulární filtrace pod 60 ml/min/1,73 m² činí 2–4 % bez ohledu na typ diabetu. Dle starších studií z konce 80. let má jednotlivec s diabetes mellitus 1. typu (DMT1) 40% riziko rozvoje proteinurie během 40 let trvání diabetu. Dle novějších průřezových studií z několika národních registrů rozvine mikroalbuminurii 8 % diabetiků 1. typu s délkou trvání diabetu méně než 20 let a téměř 25 % při délce trvání diabetu nad 40 let. I přes použití moderních terapeutických postupů v léčbě diabetu se u signifikantního podílu osob s DMT1 vyskytnou renální komplikace ve smyslu albuminurie či poruchy glomerulární filtrace po méně než 20 letech od stanovení diagnózy. Zachování funkce ledvin po manifestaci proteinurie, se také zlepšilo, ale zůstává mnohem horší než u osob s DMT1 a absencí albuminurie. Studií, které by se zabývaly rychlostí vzniku diabetického onemocnění ledvin od stanovení diagnózy diabetu, není v dostupné literatuře dostatek k detailnímu popisu oblasti.

Klíčová slova: diabetes mellitus, diabetické onemocnění ledvin, albuminurie, glykovaný hemoglobin.

The rate of progression of diabetic kidney disease in patients with type 1 diabetes mellitus

The risk of developing diabetic nephropathy is directly proportional to the duration of type 1 diabetes, with metabolic control of the disease playing a crucial role. The peak incidence of diabetic nephropathy occurs between 10 and 20 years after the diagnosis of the underlying disease. The annual incidence of albuminuria development in patients with type 1 diabetes mellitus is 2–3%. The annual incidence of a decline in estimated glomerular filtration rate below 60 ml/min/1.73 m² is 2–4 %, regardless of the type of diabetes. According to older studies from the late 1980s, an individual with type 1 diabetes mellitus (DMT1) has a 40% chance of developing proteinuria over 40 years of diabetes duration. More recent cross-sectional studies from several national registries indicate that 8 % of type 1 diabetics with a diabetes duration of less than 20 years develop microalbuminuria, and nearly 25 % do so after more than 40 years of diabetes. Despite the use of modern therapeutic approaches in diabetes treatment, a significant proportion of individuals with DMT1 develop renal complications in the form of albuminuria or impaired glomerular filtration within less than 20 years after diagnosis. Although the preservation of kidney function after the onset of proteinuria has also improved, it remains much worse compared to individuals with DMT1 without albuminuria. There is a lack of studies in the available literature that adequately describe the rate of development of diabetic kidney disease from the time of diabetes diagnosis.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic kidney disease, albuminuria, glycated hemoglobin.

MUDr. Jan Brož, Ph.D.

Interní klinika FN Motol a 2. LF UK, Praha

jan.broz@fnmotol.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2025;71(2):E13-E18

Článek přijat redakcí: 3. 10. 2024

Článek přijat po recenzích: 6. 3. 2025

Úvod

Celosvětově představuje diabetes mellitus závažný zdravotní a ekonomický problém. V r. 2021 byla odhadovaná globální prevalence diabetu u lidí ve věku od 20 do 79 let 11 % a předpokládá se, že bude v budoucnu dále stoupat (1). V roce 2021 bylo na celém světě přibližně 8,4 milionů jedinců s DMT1, z toho 5,4 milionů (64 %) bylo ve věku 20–59 let (2).

Množství nemocných s diabetem se v posledních 20 letech více než zdvojnásobilo, zejména v důsledku epidemie obezity (3). Pacienti s diabetem mají téměř dvounásobně vyšší mortalitu ve srovnání se zdravou populací. Jejich průměrná délka života je asi o 6–7 let kratší (4). Ledviny jsou významný cílový orgán, který je zasažen mikroangiopatickými komplikacemi diabetu. Diabetici mají ve srovnání s osobami bez anamnézy diabetu dvounásobné riziko rozvoje chronického onemocnění ledvin (CKD). Diabetické onemocnění ledvin (DKD) představuje vedoucí příčinu rozvoje nezvratného selhání ledvin vyžadující náhradu funkce ledvin (dialýzu či transplantaci) a je spojeno s vyšší mortalitou. Až 50 % případů nezvratného selhání ledvin vzniká na podkladě DKD (5). V Evropě je prevalence chronického onemocnění ledvin u pacientů s diabetem 2. typu (DMT2) 2–5násobně vyšší než u osob bez diabetu (6). Předpokládá se, že v budoucnu bude prevalence DMT2, a tím pádem i diabetického onemocnění ledvin, stoupat. Mezi významné příčiny morbidit a mortality osob s diabetem patří také makrovaskulární komplikace, jako jsou ischemická choroba srdeční, periferní onemocnění cév a cévní mozkové příhody (7).

Cílem článku je shrnout dostupné poznatky o rychlosti vzniku diabetického onemocnění ledvin, zejména u populace diabetiků 1. typu (DMT1) a o rizikových faktorech, které vznik DKD urychlují. Uveden je přehled studií, které se touto problematikou zabývaly.

Definice diabetického onemocnění ledvin

Diagnostika diabetického onemocnění ledvin se opírá o nález zvýšeného vylučování albuminu/proteinu do moči, pokles renální funkce nebo průkaz jiných známek poškození ledvin.

Diabetické onemocnění ledvin je definováno jako chronická nefropatie u pacientů s diabetem, která je charakterizována buď poklesem odhadované glomerulární filtrace (eGFR) pod 60 ml/min/1,73 m², nebo přítomností poškození ledvin trvajících minimálně po dobu 3 měsíců. Mezi ukazatele poškození funkce ledvin patří přítomnost albuminurie (albumino-kreatininový kvocient ACR nad 30 mg/g nebo 3 mg/mmol), nález v močovém sedimentu (např. erytrocytární, leukocytytární válce nebo granulované válce), nález ukazující na renální tubulární poruchu, nález zjištěný zobrazovacími metodami a histologický nález při renální biopsii (8–9).

Diagnóza DKD

Zcela přesný počet případů diabetického onemocnění ledvin není znám, jelikož se rutinně renální biopsie u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin neprovádějí.

V raných stádiích diabetu dochází k hypertrofii glomerulů, což vede ke zvětšení filtrační plochy a následnému zvýšení glomerulární filtrace.

Tento stav představuje asymptomatickou fázi renální hyperfiltrace. Při ultrasonografickém vyšetření jsou ledviny typicky zvětšené.

Počáteční morfologické změny zahrnují ztlustění glomerulární a tubulární bazální membrány spolu s expanzí mezangiaálního prostoru v důsledku nadměrné akumulace mezangiaální matrix. K raným strukturálním alteracím patří také poškození a postupný úbytek podocyty. S progresí onemocnění dochází k postupnému stlačování glomerulárních kapilár, což vede ke snižování filtrační plochy a následně k difúzní skleróze glomerulů, které v konečné fázi zanikají.

Typickými histopatologickými změnami DKD jsou diabetická interkapilární fokální glomeruloskleróza a spektrum vaskulárních změn (arteriolo-/ateroskleróza intraparenchymových renálních tepen) potencionovaných hypertenzí. Tyto vaskulární změny spolu s proteinurií vedou k rozvoji intersticiální fibrózy a tubulární atrofie. Klinicko-laboratorní obraz DKD závisí na tom, která složka histopatologických změn převažuje a do jaké míry se glomerulární a tubulointersticiální léze kombinují (9). Pacienti s diabetem mohou kromě diabetické glomerulopatie rozvinout také jinou glomerulární lézi. Na diabetické onemocnění ledvin lze primárně pomýšlet u pacientů s postupnou, relativně pomalou progresí proteinurie a poruchy glomerulární filtrace (GFR) s délkou trvání diabetu obvykle více než 10 let. Pacienti mají většinou rozvinutou také diabetickou retinopatii. V případě rychlé progresie proteinurie a poruchy GFR, při současném nálezů mikroskopické hematurie, je nutné zejména u pacientů s délkou trvání diabetu pod 5 let a absencí retinopatie zvažovat jinou etiologii ledvinového onemocnění (3, 10). Klinicko-laboratorní obraz diabetu může být významně modifikován antiproteinurickou léčbou blokátory renin-angiotenzin-aldosteronové osy (ACE-inhibitory/sartany) a dominancí tubulointersticiální histopatologické léze. Klasická sekvence laboratorních projevů charakterizovaná nejprve albuminurií eskalující do zjevné a nakonec nefrotické proteinurie může být léčbou ACEi/sartany modifikována ovlivněním iniciační hyperfiltrace (11).

Rámcová epidemiologie DKD

Diabetické onemocnění ledvin rozvine v průběhu života asi třetina pacientů s DMT1 a téměř polovina nemocných s DMT2 (1). Odhaduje se, že v průběhu života dojde u 30–50 % osob s DMT2 k rozvoji albuminurie a asi u 20 % jedinců s DMT2 k poklesu odhadované glomerulární filtrace pod 60 ml/min/1,73 m² (12). Roční incidence rozvoje albuminurie představuje 8 % u DMT2 a 2–3 % u DMT1 pacientů. Roční incidence poklesu odhadované glomerulární filtrace pod 60 ml/min/1,73 m² je 2–4 % bez ohledu na typ diabetu (13). V letech 2000–2015 byla provedená epidemiologická studie, jejímž cílem bylo porovnat incidenci nezvratného selhání ledvin (ESRD) vzniklého v souvislosti s diagnózou diabetu v celosvětovém měřítku. Data byla získána ze 142 zemí, což pokrývá 97,3 % světové populace. Výsledky studie zdůraznily významný nárůst jak incidence, tak prevalence ESRD u pacientů s diabetem. Celosvětová prevalence pacientů s diabetem a ESRD vzrostla z 19,0 % v roce 2000 na 29,7 % v roce 2015 a incidence ESRD na podkladě DKD z 22,1 % na 31,3 %. Roční incidence ESRD mezi pacienty s diabetem vzrostla globálně z 375,8 na 1 016,0 na milion diabetiků během let 2000–2015. Zjištění ukazují značné geografické rozdíly v míře výskytu ESRD související s diabetickým onemocněním ledvin. Například nejvyšší

incidence byla pozorována v západním Pacifiku, zatímco incidence v evropských zemích byla významně nižší. Tento rozdíl naznačuje, že různé zdravotnické, environmentální a genetické faktory přispívají k progresi diabetického onemocnění ledvin v různých regionech (14). V České republice bylo dle registru dialyzovaných pacientů k 31. 12. 2023 v pravidelném dialyzačním léčení celkem 6 352 pacientů, tj. 583 pacientů na milion obyvatel, z toho 40 % představovali pacienti s diabetem (15).

Rizikové faktory rozvoje DKD

Rizikové faktory pro vznik diabetického onemocnění ledvin lze dělit na ovlivnitelné a neovlivnitelné. Mezi neovlivnitelné rizikové faktory patří věk, mužské pohlaví, genetická predispozice a etnicita (16). Mezi etnické skupiny s vyšším rizikem rozvoje DKD patří ve srovnání s jedinci evropského původu populace afroamerického, hispánského/latinskoamerického, původního amerického a tichomořského původu (17). Mezi ovlivnitelné rizikové faktory patří hyperglykemie, hypertenze, metabolický syndrom, obezita, kouření, dyslipidemie a sedavý způsob života (13).

Bylo prokázáno, že výborná kompenzace diabetu v časných fázích onemocnění snižuje riziko vzniku diabetického onemocnění ledvin či jeho progresi (18–19).

Studie UKPDS u pacientů s DMT2 prokázala, že nezávislý rizikový faktor pro rozvoj albuminurie nebo renálního postižení představuje zvýšený systolický krevní tlak a indicko-asijská etnicita. Další nezávislé rizikové faktory pro vznik albuminurie byly mužské pohlaví, zvýšený obvod pasu, zvýšené plazmatické triglyceridy, LDL cholesterol, zvýšené plazmatické koncentrace glykovaného hemoglobinu, zvýšený počet leukocytů, kouření a předchozí retinopatie. Nezávislé rizikové faktory pro rozvoj renálního postižení byly ženské pohlaví, nižší obvod pasu, vyšší věk, zvýšená inzulínová senzitivita a předchozí senzorická neuropatie (12).

Některé studie prokázaly, že muži s diabetem mají vyšší riziko vzniku DKD ve srovnání se ženami. Toto zvýšené riziko se připisuje vyšší prevalenci hypertenze, horší glykemické kontrole a výraznějšímu zapojení do rizikového chování, jako je kouření. Na druhé straně i když ženy mají obecně nižší riziko rozvoje DKD, mohou zaznamenat závažnější progresi onemocnění, jakmile se u nich DKD vyvine (20–21). Rodinná anamnéza onemocnění ledvin nebo diabetu zvyšuje riziko DKD, což naznačuje dědičnou složku. Studie celého genomu identifikovaly několik lokusů spojených s DKD, ačkoli tyto nálezy vyžadují další ověření. Polymorfismy v genu angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE) byly spojeny se zvýšeným rizikem DKD. Přítomnost D alely (delece) v ACE genu je spojena s vyššími hladinami ACE, což vede ke zvýšenému angiotenzinu II, který může podporovat poškození ledvin. Varianty v APOL1 genu, zvláště u jedinců afrického původu, byly silně spojeny se zvýšeným rizikem vzniku DKD a progresi do ESRD. Tyto genetické varianty mají zlepšovat odolnost proti trypanosomiáze, ale zároveň předurčují jedince k rozvoji onemocnění ledvin (22–23).

Kompenzace diabetu ve vztahu ke vzniku a rychlosti rozvoje DKD u pacientů s DMT1

Studií, které by se zabývaly rychlostí vzniku diabetického onemocnění ledvin od stanovení diagnózy diabetu, není v literatuře mnoho.

Jednou z prvních významných epidemiologických studií byla práce publikovaná Andersenem v r. 1983. Zahrnovala kohortu 1 475 jedinců s DMT1 diagnostikovaných před rokem 1953, u kterých byl diagnostikován diabetes před 31. rokem života. Účastníci studie byli sledováni až do délky trvání diabetu minimálně 25 let nebo do úmrtí. V průběhu sledování vyvinulo 41 % diabetickou nefropatii definovanou jako perzistující proteinurii $> 0,5 \text{ g}/24 \text{ h}$ nebo pozitivní průkaz proteinurie na testovacím močovém proužku ve čtyřech nebo více po sobě jdoucích vzorcích. Maximální prevalence proteinurie byla 21 % po 20–25 letech trvání diabetu, poté byl pozorován pokles prevalence na 10 % po 40 letech trvání DMT1. Pouze 4 % pacientů vyvinulo proteinurii během prvních 10 let trvání diabetu. Kumulativní incidence proteinurie byla 45 % po 40 letech trvání diabetu. Byly pozorovány dva vrcholy roční incidence vzniku proteinurie, jeden po 16 (3 %) a druhý po 32 letech (2 %) trvání diabetu. Incidence prudce vzrostla po desetiletém trvání diabetu. Riziko rozvoje diabetické nefropatie bylo vyšší u mužů. Pacienti s nefropatií měli mnohem horší přežití v porovnání s nemocnými bez proteinurie. Medián přežití od prvního výskytu proteinurie byl 7–8 let, přičemž většina zemřela na uremii a kardiovaskulární onemocnění (CVD). Mortalita pacientů s nefropatií byla 83 %, zatímco u pacientů bez proteinurie 25 % (24).

V r. 1985 vyšla podobná studie od Borch-Johnsena a spolupracovníků, která obsahovala kohortu 1 001 pacientů diagnostikovaných s DMT1 mezi lety 1933 a 1952 před 31. rokem života. Pacienti byli sledováni do r. 1982 nebo do úmrtí či vyřazení z evidence. Z 1001 jedinců rozvinulo 406 perzistující proteinurii definovanou jako proteinurie nad $0,5 \text{ g}/24 \text{ h}$. Roční incidence proteinurie dramaticky vzrostla po 10 letech trvání diabetu, dosáhla maxima po 13–18 letech diabetu. Druhý vrchol nebyl pozorován. Incidence perzistující proteinurie byla nejvyšší u mužů, snižovala se s rostoucím datem nástupu diabetu od roku 1933 do roku 1952 a s rostoucím věkem při nástupu diabetu (16). Relativní riziko úmrtí u pacientů s proteinurií ve srovnání s běžnou dánskou populací prudce vzrostlo mezi 30.–40. rokem života při délce trvání diabetu 15–25 let (25).

Jedna ze základních diabetologických studií DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), publikovaná v roce 1993, zkoumala vztah mezi dlouhodobou kontrolou glykemie a výskytem komplikací u pacientů s DMT1. Studie zahrnovala více než 1 400 účastníků ve věku 13–39 let, které sledovala v průměru 6,5 let od zařazení do studie. Vstupním kritériem byla přítomnost DMT1 a absence kardiovaskulárních komplikací, hypertenze či dyslipidemie. Účastníci studie byli randomizováni do větve léčené intenzivní a konvenční inzulínoterapií. V rámci intenzivní terapie pacienti obvykle aplikovali inzulín 3–4x denně nebo používali inzulínovou pumpu, zatímco v konvenční terapii bylo obvyklé aplikovat inzulín pouze jednou nebo dvakrát denně. Cílem studie bylo zjistit, zda dobrá kompenzace diabetu zabrání vzniku mikroangiopatických komplikací nebo zpomalí jejich progresi.

DCCT ukázala, že intenzivní inzulínová terapie, která si klade za cíl udržet hladinu cukru v krvi co nejbližší normálu, významně snižuje riziko vzniku komplikací diabetu. Přísná kontrola glykemie významně snížila riziko rozvoje diabetické retinopatie, diabetického onemocnění ledvin a diabetické neuropatie. V intenzivně léčené větvi studie došlo ke snížení mikroalbuminurie (definované jako AER (albumin excretion rate)

mezi 40 a 299 mg albuminu v moči/24 h) o 39 % a makroalbuminurie (definované jako AER 300 mg/24 h a více) o 54 % ve srovnání s konvenční terapií. Ve větvi intenzivní terapie rozvinulo mikroalbuminurii 13 % pacientů oproti 20 % v konvenční větvi.

Makroalbuminurie byla prokázána u 5 % účastníků léčených konvenční terapií, zatímco pouze u 2 % pacientů v intenzivně léčené větvi.

Medián hodnot HbA_{1c} dosahoval 53 mmol/mol (7 %) u intenzivně léčené větve ve srovnání se 75 mmol/mol (9 %) u pacientů léčených konvenční inzulinoterapií. Jako nežádoucí efekt intenzivní inzulinoterapie bylo popsáno trojnásobně vyšší riziko hypoglykemie, která ale nevedla k rozvoji kognitivní dysfunkce či snížení kvality života. Výše uvedené poznatky významně ovlivnily další doporučení pro léčbu DMT1 (26).

Po skončení DCTT studie bylo stále mnoho otázek týkajících se dlouhodobých účinků intenzivní inzulinoterapie. Z tohoto důvodu bylo zahájeno rozšíření DCCT známé jako EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). EDIC byla navržena jako následná observační studie, která sledovala účastníky DCCT po dobu mnoha let po skončení samotné DCCT studie (medián doby sledování byl 17,2 let). EDIC studie prokázala, že účastníci, kteří byli přiřazeni do větve léčené intenzivní terapií během DCCT, měli trvale nižší riziko vývoje komplikací diabetu v porovnání s těmi, kteří byli léčeni během DCCT konvenční terapií. Prevalence mikroalbuminurie byla po 18 letech nižší u původně intenzivně léčených pacientů (18,4 % versus 24,9 %). Intenzivní terapie snížila riziko mikroalbuminurie o 45 % a makroalbuminurie o 61 %. Ze studie lze usuzovat, že je dobrá kompenzace diabetu spojena s významnými renálními benefity v dlouhodobém časovém horizontu. Studie poukázala na dlouhodobé výhody intenzivní inzulinové terapie a zdůraznila její důležitost v léčbě DMT1. EDIC také poskytla důležité poznatky o tzv. metabolické paměti, která popisuje trvalé účinky léčby na průběh onemocnění i po ukončení studijní léčby (27).

V r. 2019 byla publikována studie ze švédského registru, ve které bylo od r. 1998 do konce roku 2017 sledováno celkem 10 398 pacientů s DMT1 od doby stanovení diagnózy diabetu. Zahrnovala jak dětské, tak dospělé pacienty s DMT1 trvajícím 5 a méně let v době zařazení do registru. Průměrná doba trvání diabetu při registraci byla 1,3 roku (medián 0,4 roku), při poslední kontrole 11,9 roku (medián 10,4 roku), průměrný věk účastníků byl 14,7 let a průměrná hladina HbA_{1c} byla 8,0 % (63,4 mmol/mol). Účastníci byli sledováni do konce prosince 2017 nebo do prvního výskytu retinopatie nebo nefropatie, což představovalo 8–20 let od stanovení diagnózy DMT1. Tato švédská populační studie byla zaměřena na zhodnocení vztahu mezi sérovými koncentracemi glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) a výskytem dvou hlavních komplikací DMT1, tedy diabetické nefropatie a retinopatie. Ukázalo se, že riziko rozvoje diabetické nefropatie se významně neodlišuje u pacientů s HbA_{1c} pod 48 mmol/mol ve srovnání s kohortou s glykovaným hemoglobinem v rozmezí od 48 do 52 mmol/mol. U pacientů s HbA_{1c} pod 48 mmol/mol se však zvyšuje riziko hypoglykemie. Závažnými mikroangiopatickými komplikacemi (proliferativní retinopatií, rozvojem proteinurie) jsou ohroženi zejména pacienti s HbA_{1c} nad 70 mmol/mol. K rozvoji mírnějších mikroangiopatických komplikací dochází při hodnotách HbA_{1c} nad 53 mmol/mol.

Z celkového množství pacientů rozvinulo 7,9 % mikroalbuminurii a 1,4 % proteinurii.

Výsledky této studie ukázaly, že vyšší hladiny HbA_{1c} byly spojeny s vyšším rizikem vývoje jak retinopatie, tak nefropatie. To naznačuje, že kvalita dlouhodobé kontroly glykemie hraje klíčovou roli v prevenci a zmírnění rizika vývoje těchto závažných komplikací diabetu (28).

V populační observační švédské studii VISS bylo sledováno 447 pacientů diagnostikovaných s DMT1 před 35. rokem věku v jihovýchodním Švédsku v letech 1983 až 1987. Sledování probíhalo od stanovení diagnózy až do roku 2019. Dlouhodobý vážený průměr HbA_{1c} (wHbA_{1c}), který byl vypočítán integrováním plochy pod všemi hodnotami HbA_{1c}, byl korelován s mírou výskytu mikroangiopatických komplikací (diabetické nefropatie a retinopatie). Po 32 letech sledování 83 % pacientů nemělo přítomnou bílkovinu v moči, u 9 % pacientů byla zjištěna albuminurie a u 8 % proteinurie. U účastníků studie s téměř normálním wHbA_{1c} nedošlo k rozvoji proliferativní diabetické retinopatie (PDR) nebo proteinurie (makroalbuminurie). Nejnížší hodnoty wHbA_{1c} spojené s vývojem proteinurie byly 65 mmol/mol (8,1 %). Prevalence PDR a makroalbuminurie stoupala s rostoucím wHbA_{1c} (29).

V letech 2016–2018 byla provedena průřezová studie s využitím dat z národních registrů z Rakouska, Německa, Švédska a Spojených států. Studie provedla mezinárodní srovnání výskytu renálních komplikací u celkem 78 926 osob s DMT1 a zkoumala, jak délka trvání diabetu ovlivňuje tyto komplikace. Průměrný věk účastníků studie byl 44,4 ± 18,43 let a průměrná délka trvání diabetu činila 21,6 ± 22 let. Průměrná odhadovaná glomerulární filtrační rychlost (eGFR) byla 94,0 ± 31,45 ml/min, 13,0 % pacientů mělo mikroalbuminurii a 3,9 % makroalbuminurii. V celé kohortě mělo 10 % účastníků studie poruchu renální funkce definovanou jako eGFR pod 60 ml/min/1,73 m². Ve studii bylo zjištěno, že čím delší je doba trvání diabetu, tím vyšší je riziko vývoje renálních komplikací. Tento vztah byl pozorován napříč různými zeměmi a regiony. Z pacientů s délkou trvání diabetu méně než 20 let mělo 8,1 % mikroalbuminurii. Při délce trvání diabetu nad 40 let byla mikroalbuminurie prokázána až u 24,7 % účastníků studie. Odpovídající odhady pro makroalbuminurii (proteinurii) byly 1,7 % a 8,3 %. Poruchu renální funkce (eGFR pod 60 ml/min/1,73 m²) mělo 17 % pacientů s délkou trvání diabetu méně než 20 let a 25 % s délkou trvání diabetu nad 40 let. Studie prokázala, že i přes použití moderních terapeutických postupů v léčbě diabetu rozvine signifikantní podíl osob s DMT1 renální komplikace ve smyslu albuminurie či poruchy glomerulární filtrace po méně než 20 letech od stanovení diagnózy (30).

Diskuze

Vznik diabetického onemocnění ledvin je výsledkem interakce metabolických a hemodynamických faktorů. Hlavním metabolickým faktorem je dlouhodobá hyperglykemie. K hemodynamickým faktorům, které přispívají k poškození ledvin, patří především systémová a intraglomerulární hypertenze, které ovlivňují lokální produkci cytokinů a růstových faktorů, jež se podílejí na proliferativních změnách v ledvinách. Základem léčby je dosažení dobré kompenzace diabetu, terapie hypertenze a ovlivnění dalších kardiovaskulárních rizikových faktorů. Hlavními cíli léčby jsou v iniciačních stádiích diabetického onemocnění

ledvin snížení, případně až normalizace albuminurie či proteinurie, zpomalení progresu renální insuficience a snížení vysoké kardiovaskulární morbidity a mortality nemocných. Mezi hlavní pilíře antiproteinurické nefroprotektivní terapie patří ACE inhibitory/sartany, SGLT2 inhibitory a nesteroidní antagonisté receptoru pro aldosteron (MRA) u populace diabetiků 2. typu (9). Klíčovým faktorem v prevenci rozvoje komplikací diabetu je úroveň metabolické kompenzace diabetu měřené hodnotou HbA_{1c} . V České republice dosahovalo v r. 2015 doporučených hodnot ($HbA_{1c} < 53 \text{ mmol/mol}$) 26,6 % pacientů (31).

Nové možnosti léčby spojené zejména s technologiemi, jako jsou kontinuální monitory glykemie, inzulinové pumpy a jejich hybridní okruhy, přinášejí zlepšení kompenzace diabetu, které by se mělo projevit i na snížení incidence a prevalence jeho specifických komplikací (32). Diabetické onemocnění ledvin a nezvratné selhání ledvin (ESRD) zůstávají významným problémem i přes zavedenou moderní léčbu diabetu. Diabetické onemocnění ledvin rozvine v průběhu života asi třetina diabetiků 1. typu a téměř polovina diabetiků druhého typu (1). Vrchol incidence rozvoje diabetické nefropatie nastává 10 až 20 let po stanovení diagnózy diabetu u DMT1 (33). Práce z 80. let 20. století ukázaly, že jednotlivci s diabetem 1. typu má 40% šanci rozvinout proteinurii během 40 let trvání diabetu (24–25). Novější data prokázala, že kumulativní incidence proteinurie na zavedené komplexní terapii klesla (34–36). Objevení (mikro)albuminurie nám poskytlo schopnost identifikovat ty pacienty, kteří jsou ve velmi vysokém riziku rozvoje

chronického onemocnění ledvin a kardiovaskulárních onemocnění již v daleko časnější fázi. Dřívější terapeutická intervence zlepšuje perspektivy pacientů s DKD.

Dlouhodobá renální i celková prognóza pacientů s proteinurií se zlepšila, ale zůstává mnohem horší než u osob s DMT1 a absencí albuminurie. Evropské registry dialyzovaných od roku 1990 ukazují neměnnou hlášenou míru ESRD u pacientů s DMT1, v době, kdy prevalence DMT1 stoupá a zároveň se zlepšuje přežití pacientů (37). Výskyt ledvinových komplikací je na zavedené terapii opožděn o několik let, nelze mu však zcela zabránit.

Závěr

Problematika identifikace rizikových faktorů, které vedou k rozvoji diabetického onemocnění ledvin, je komplexní. Mezi ovlivnitelné faktory patří hyperglykemie, hypertenze, obezita, kouření, dyslipidemie a sedavý způsob života. Základem terapie je dosažení dobré kompenzace diabetu, což má klíčový vliv na prevenci a zpomalení progresu DKD. Důležitá je také léčba hypertenze a dalších komorbidit. Riziko vzniku diabetické nefropatie roste s délkou trvání diabetu 1. typu, přičemž vrchol incidence se objevuje 10–20 let po stanovení diagnózy. Pacienti s HbA_{1c} nad 70 mmol/mol jsou ohroženi vážnými mikroangiopatickými komplikacemi. Kvalita dlouhodobé kontroly glykemie je rozhodující pro prevenci těchto komplikací a pro zlepšení prognózy pacientů.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119. Available from: doi:10.1016/j.diabetes.2021.109119.
2. Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(10):741–760. Available from: doi:10.1016/S2213-8587(22)00218-2.
3. Koye DN, Magliano DJ, Nelson RG, Pavkov ME. The global epidemiology of diabetes and kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(2):121–132. Available from: doi:10.1053/j.ackd.2017.10.011.
4. Chen L, Islam RM, Wang J, et al. A systematic review of trends in all-cause mortality among people with diabetes. *Diabetologia.* 2020;63(9):1718–1735. Available from: doi:10.1007/s00125-020-05199-0.
5. American Diabetes Association. 11. Microvascular complications and foot care: Standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Suppl 1):S151–S167. Available from: doi:10.2337/dc21-S011.
6. Brück K, Stel VS, Gambaro G, et al. CKD prevalence varies across the European general population. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(7):2135–2147. Available from: doi:10.1681/ASN.2015050542.
7. Tomic D, Shaw JE, Magliano DJ. The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(8):525–539. Available from: doi:10.1038/s41574-022-00690-7.
8. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):825–830. Available from: doi:10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
9. Česká společnost pro klinickou biochemii. Doporučené postupy při diabetickém onemocnění ledvin. *Klin Biochem Metab.* 2021;29(2):90–105. Available from: https://www.cskb.cz/wp-content/uploads/2021/08/KBM-2021-2-dop-DM-nefrol.pdf.
10. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(Suppl 2):S12–S154. Available from: https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.12.005.
11. Thomas MC, Macisaac RJ, Jerums G, et al. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (NEFRON 11). *Diabetes Care.* 2009;32(8):1497–1502. Available from: doi:10.2337/dc08-2186.
12. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR; UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes.* 2006;55(6):1832–1839. Available from: doi:10.2337/db05-1620.
13. Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, et al. Diabetic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15018. Available from: doi:10.1038/nrdp.2015.18.
14. Cheng HT, Xu X, Lim P, Hung KY. Worldwide epidemiology of diabetes-related end-stage renal disease, 2000–2015. *Diabetes Care.* 2020;44(2):255–262. Available from: doi:10.2337/dc20-1913.
15. Česká nefrologická společnost. Ročenka ČNS za rok 2023. Available from: http://www.nefro.cz/media/1099/ročenka2023.pdf.
16. Harjutsalo V, Groop PH. Epidemiology and risk factors for diabetic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014;21(3):260–266. Available from: doi:10.1053/j.ackd.2014.03.009.
17. Spanakis EK, Golden SH. Race/ethnic difference in diabetes and diabetic complications. *Curr Diab Rep.* 2013;13(6):814–823. Available from: doi:10.1007/s11892-013-0421-9.
18. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomized trial. *Lancet.* 2010;376(9739):419–430. Available from: doi:10.1016/S0140-6736(10)60576-4.
19. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360(2):129–139. Available from: doi:10.1056/NEJMoa0808431.
20. Neugarten J, Golestaneh L. Gender and the prevalence and progression of renal disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013;20(3):390–395. Available from: doi:10.1053/j.ackd.2013.03.003.
21. Maric-Bilkan C. Sex differences in diabetic kidney disease. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(2):307–318. Available from: doi:10.1016/j.mayocp.2019.09.024.
22. Freedman BI, Sedor JR. Genetic predisposition to diabetic nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(3):S20–S30. Available from: doi:10.2215/CJN.02660707.
23. Parsa A, Kao WH, Xie D, et al. APOL1 risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2013;369(23):2183–2196. Available from: doi:10.1056/NEJMoa1310345.
24. Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T. Diabetic nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia.* 1983;25(6):496–501.

25. Borch-Johnsen K, Kragh Andersen P, Deckert T. The effect of proteinuria on relative mortality in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1985;28:590-596.
26. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-986. Available from: doi:10.1056/NEJM199309303291401.
27. DCCT/EDIC Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on albuminuria in type 1 diabetes: long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(10):793-800. Available from: doi:10.1016/S2213-8587(14)70155-X.
28. Lind M, Pivodic A, Svensson AM, Ólafsdóttir AF, Wedel H, Ludvigsson J. HbA1c level as a risk factor for retinopathy and nephropathy in children and adults with type 1 diabetes: Swedish population-based cohort study. *BMJ (Clin Res Ed)*. 2019;366:l4894. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.l4894>.
29. Arnqvist HJ, Westerlund MC, Fredrikson M, et al. Impact of HbA1c Followed 32 Years From Diagnosis of Type 1 Diabetes on Development of Severe Retinopathy and Nephropathy: The VISS Study. *Diabetes Care* 2022; 45(11):2675-2682. Available from: doi:10.2337/dc22-0239.
30. Dena M, Svensson AM, Olofsson KE, et al. Renal Complications and Duration of Diabetes: An International Comparison in Persons with Type 1 Diabetes. *Diabetes Ther* 2021; 12(12):3093-3105. Available from: doi:10.1007/s13300-021-01169-w.
31. Brož J, Janíčková Žďárská D, Urbanová J, et al. Current Level of Glycemic Control and Clinical Inertia in Subjects Using Insulin for the Treatment of Type 1 and Type 2 Diabetes in the Czech Republic and the Slovak Republic: Results of a Multinational, Multicenter, Observational Survey (DIAINFORM). *Diabetes Ther*. 2018;9(5):1897-1906. Available from: doi:10.1007/s13300-018-0485-2.
32. Holubová A, Vlasáková M, Mužík J, Brož J. Customizing the Types of Technologies Used by Patients With Type 1 Diabetes Mellitus for Diabetes Treatment: Case Series on Patient Experience. *JMIR Mhealth Uhealth* 2019; 7(7). Available from: doi:10.2196/11527.
33. Rossing P, Hougaard P, Parving HH. Progression of microalbuminuria in type 1 diabetes: ten-year prospective observational study. *Kidney Int*. 2005;68(4):1446-1450. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00556.x>.
34. Pambianco G, Costacou T, Ellis D, Becker DJ, Klein R, Orchard TJ. The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes* 2006; 55(5):1463-1469. Available from: doi:10.2337/db05-1423.
35. Bojestig M, Arnqvist HJ, Hermansson G, Karlberg BE, Ludvigsson J. Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1994;330(1):15-18. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM199401063300103>.
36. Marshall SM. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes: has the outlook improved since the 1980s? *Diabetologia*. 2012;55:2301-2306. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2606-1>.
37. Van Dijk PC, Jager KJ, Stengel B, et al. Renal replacement therapy for diabetic end-stage renal disease: data from 10 registries in Europe (1991-2000). *Kidney Int*. 2005;67(4):1489-1499. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00227.x>.