

EDICE SOUČASNÁ DIABETOLOGIE

EDICE SOUČASNÁ DIABETOLOGIE

Editor: Prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.

Generální sponzoři edice *Současná diabetologie*



DIABETES MELLITUS A LEDVINY,
VÝVODNÉ CESTY MOČOVÉ

Kniha byla vydána díky laskavé podpoře společností



SOUČASNÁ DIABETOLOGIE / sv. 11

Prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.

DIABETES MELLITUS A LEDVINY, VÝVODNÉ CESTY MOČOVÉ

AUTORKA

■ Prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc., Interní klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autorka i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené, týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace, odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Ochranné obchodní známky léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřípustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

Jindřiška Perušičová

DIABETES MELLITUS A LEDVINY, VÝVODNÉ CESTY MOČOVÉ

© Jindřiška Perušičová, 2014

© Maxdorf, 2014

Illustrations © Maxdorf, 2014

Cover layout © Maxdorf, 2014

Cover photo © iStockphoto.com / Qweek

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4;
e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz; **Jessenius®** je chráněná značka
[No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Edice Současná diabetologie, svazek 11

Editor: Prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.

Redakční zpracování: Ing. Veronika Pátková

Grafické řešení, návrh obálky: Dr. Jan Hugo

Sazba: Blanka Filounková

Ilustrace: Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D.

Tisk: Books print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-384-8

OBSAH

| | |
|---|-----|
| PŘEDMLUVA | 11 |
| 1 Úvod | 13 |
| 1.1 Chronické onemocnění ledvin | 14 |
| 1.2 Vliv obezity na ChOL | 18 |
| 1.3 Jakou úlohu mají ledviny v manifestaci DM? | 20 |
| 1.4 Jak ovlivní diabetes mellitus funkce ledvin? (<i>Jak vzniká diabetická nefropatie?</i>)... .. | 22 |
| 2 Ledviny a antidiabetické léky | 25 |
| 2.1 Metformin | 25 |
| 2.2 Sulfonylureové deriváty..... | 33 |
| 2.3 Meglitinidy..... | 34 |
| 2.4 Inhibitory α -glukosidáz..... | 34 |
| 2.5 Glitazony..... | 35 |
| 2.6 Inkretiny | 37 |
| 2.7 Inhibitory SGLT-2..... | 45 |
| 3 Ledviny a KV systém | 48 |
| 3.1 Kardiorenální (renokardiální) syndrom | 49 |
| 4 Léčba diabetické nefropatie | 54 |
| 4.1 Léčba DM při nefropatii | 56 |
| 5 Vývodné cesty močové | 59 |
| 5.1 Vývodné cesty močové a infekce | 59 |
| 5.2 Močový měchýř | 60 |
| 5.3 Závěr | 63 |
| 6 Různé | 64 |
| 7 Závěr | 70 |
| Literatura | 72 |
| Přílohy | 81 |
| Přehled použitých zkratk | 112 |
| Medailonek autorky | 113 |
| Rejstřík | 115 |

1 ÚVOD

Podle údajů z Wikipedie je **diabetická nefropatie** chronickým onemocněním ledvin, které je způsobeno vlivem dlouhodobě zvýšené glykemie (hyperglykemie) při diabetu. Onemocnění spočívá v morfologické změně ledvinových glomerulů a může vést k poklesu funkce ledvin nebo i jejich selhání.

Zpravidla se diabetická nefropatie projevuje těmito klinickými projevy:

1. přítomností albuminu v moči (mikroalbuminurii)
2. přítomností bílkoviny v moči (proteinurii)
3. vysokým krevním tlakem (hypertenzí)
4. poklesem funkce ledvin

Dnes je zcela evidentní, že na rozvoji diabetické nefropatie (u nemocných s DM1 i DM2) se podílí řada faktorů:

- úroveň dlouhodobé kompenzace diabetu
- genetické faktory
- věk
- pohlaví (riziko rozvoje diabetické nefropatie je vyšší u mužů)

Pokud jde o vliv doby trvání diabetu, autoři, kteří tento vztah sledovali, se shodují na zjištění, že pokud nemocný s DM1 i DM2 **nemá** po 15–20 letech trvání diabetu diabetickou nefropatii, je již malé riziko, že se u něho tato komplikace cukrovky vyvine v dalších letech trvání.

I když je manifestace diabetické nefropatie pozvolný (někdy i rychlý) proces závisející na mnoha faktorech, je možné z didaktického hlediska rozdělit diabetickou nefropatii do několika stadií.

■ **Tabulka 1.1** Možnosti laboratorního stanovení albuminurie

| | Normální hodnoty | Mikroalbuminurie | Proteinurie |
|---|------------------|----------------------------|------------------|
| 24hodinový sběr (mg) | pod 30 | 30–300 | nad 300 |
| noční (klidový) sběr (µg/min) | pod 20 | 20–200 | nad 200 |
| jednorázový vzorek (g/mol kreatininu) (nejčastěji ranní vzorek) | pod 2,5 | muži 2,5–25 ženy 3,5–35 | nad 25 nad 35 |

Nejčastější dělení vychází z množství vylučovaného albuminu močí, a to ve třech možných postupech sběru moči (tab. 1.1).

Výbor České diabetologické společnosti inovoval v roce 2012 „Doporučené postupy při léčbě nemocných s diabetem a nefropatií“, které lze nalézt na stránkách www.diab.cz. Celý dokument je uveden také v příloze této knížky.

1.1 CHRONICKÉ ONEMOCNĚNÍ LEDVIN

Chronické onemocnění ledvin (ChOL) je definováno jako:

- redukce glomerulární filtrace
- zvýšení exkrece albuminu močí
- obojí výše uvedené

ChOL je velmi častým zdravotním problémem **celosvětově**.

V současnosti již toto onemocnění ve vyspělých i rozvíjejících se zemích zaznamenává úroveň **globální epidemie**. Prevalence je celosvětově odhadována na 8–16 %.

Nedávné výzkumy potvrdily, že v roce 2013 byl 1 milion jedinců s terminálním stadiem renálního chronického onemocnění ledvin, kteří čekají na transplantaci ledvin.

Diabetická nefropatie podle odhadu některých odborníků postihne do roku 2015 přibližně 5,4 % světové populace.

A velká část této epidemie je vysvětlitelná jak zvyšujícím se počtem nemocných s diabetes mellitus (DM), tak prodlužujícím se věkem diabetiků.

Komplikace ChOL zahrnují:

- zvýšení všech příčin kardiovaskulární mortality
- progresi chorob ledvin
- akutní poškození ledvin
- snížení kognitivních funkcí, anemii, poškození metabolismu minerálů, choroby kostí (včetně fraktur)

Strategie, jak snížit dopad ChOL na zdravotní situaci i finanční náročnost, se stává v současnosti nedílnou součástí *národních programů vyhlášených s cílem redukovat jak výskyt nemoci, tak i finanční zátěž zvyšující se prevalence chronických poškození ledvin.*

Nová **definice** říká, že **ChOL** znamená přítomnost poškození ledvin nebo snížení jejich funkce ≥ 3 měsíce, a to bez ohledu na základní diagnózu. Rozvinuté stadium renálního postižení je známé jako terminální ChOL nebo jako konečné stadium ledvinového onemocnění s progresivní a ireverzibilní ztrátou funkce ledvin.

Klasifikace

ChOL je klasifikováno na základě úrovně glomerulární filtrace (GF) podle doporučení Americké celonárodní iniciativy zabývající se chorobami ledvin a jejich následky do pěti stadií:

- **Stadium 1**
poškození ledvin s normální (nebo zvýšenou) GF ≥ 90 ml/min/1,73 m²
- **Stadium 2**
mírné poškození ledvin s GF 60–89 ml/min/1,73m²
- **Stadium 3**
střední poškození ledvin s GF 30–59 ml/min/1,73m²
- **Stadium 4**
těžké snížení funkce ledvin s GF 15–29 ml/min/1,73m²
- **Stadium 5**
selhání ledvin s GF < 15 ml/min/1,73 m²

Diabetes mellitus je vedoucí příčinou chronického onemocnění ledvin (ChOL) a hlavní příčinou morbidity a mortality diabetiků celosvětově.

Data z registrů ukazují, že současná incidence diabetes mellitus 2. typu (DM2) je více než dvojnásobná ve srovnání s dobou před 30 lety a předpoklad pro další dekády je velmi nepříznivý (s negativním vlivem na celkové zdraví populace).

Přítomnost ChOL navíc ovlivňuje glykemie a celkovou kompenzaci diabetu a ztěžuje terapeutické úsilí u těchto nemocných.

Na jedné straně vede progresivní zhoršování funkcí ledvin k poruše glukoneogeneze, na druhé straně může být inzulinová rezistence vyvolávána nebo zhoršována zvýšenými hladinami hormonů, poruchou lipidového spektra, abnormalitami elektrolytů, uremickou acidózou i akumulací uremických toxinů. Všechny výše jmenované faktory pak znamenají výrazné ztížení pro dosažení adekvátní glukózové kompenzace a její nepředvídatelnost.

Vliv renální insuficience na farmakokinetiku a farmakodynamiku antidiabetik

Vliv přítomné renální insuficience na farmakokinetiku a farmakodynamiku podávaných antidiabetik je velmi důležité téma současnosti, protože snížení glomerulární filtrace znamená nebezpečí akumulace některých antidiabetických léků nebo negativní účinky jejich metabolitů s následným zvýšeným rizikem vedlejších nepříznivých účinků nebo těžkých hypoglykemií.

Všeobecně lze říci, že ChOL může ovlivnit všechny aspekty farmakokinetiky léků – absorpci, distribuci, metabolismus i exkreci.

K výše uvedenému tématu je na místě stručně připomenout definice a význam některých užívaných pojmů při diskusích o vlivu funkce ledvin na farmakokinetiku léků.

Absorpce

- Snížení nebo zpomalení *absorpce* perorálně podávaných léků snižuje jejich biologickou dostupnost. To znamená, že se jenom část celkové dávky léku objeví v cirkulaci.
- Při chronickém selhávání ledvin je často alterována žaludeční acidita za přítomnosti uremické gastritidy nebo tehdy, když nemocný užívá antacida. Navíc je u těchto nemocných zpomalené vyprazdňování žaludku při diabetické a/ nebo uremické gastroparéze.
- Uremií indukované zvracení snižuje čas, kdy lék zůstává v gastrointestinálním traktu, což limituje jeho absorpci.
- Intestinální absorpci léku dále může negativně ovlivňovat edém střev vyvolávaný srdečním selháváním, cirhózou jater, nefrotickým syndromem.

Metabolismus a exkrece

- I když většina léků, které nemocný přijímá, prochází metabolickým zpracováním v játrech, mají i další orgány více či méně důležitou metabolickou roli: na prvních místech jde o intestinální trakt, ledviny a plíce.
- ChOL může negativně měnit schopnost ledvin metabolizovat podané léky a dokonce bylo prokázáno i snížení poločasu některých léčiv, která nejsou vylučována renální exkrecí.
- Ale vraťme se k běžné/hlavní cestě eliminace léků a jejich aktivních metabolitů. Tou je právě **renální eliminace** (glomerulární exkrecí, tubulární sekrecí nebo kombinací obou cest).

Z všeobecného hlediska je akceptováno, že pouhé snížení dávky podávaného léku (v případě DM2 všech dostupných PAD) bez toho, aby byla současně upravena *frekvence* jeho podávání, přináší vysoké riziko předávkování (vlivem progresivní akumulace léčiva).

Dosažení dobré (uspokojivé) kompenzace diabetu je jedním z nejdůležitějších základních kamenů pro prevenci a oddálení progresu mikroangiopatických a makroangiopatických komplikací u nemocných s diabetem.

To je věta, kterou v různých obměnách slycháváme na diabetologických kongresech, sympoziích nebo čteme v odborných knihách a časopisech. V poslední době se pozornost obrací především k *chronickým onemocněním ledvin* u nemocných s diabetem.

Chronické renální onemocnění je velkým zdravotním problémem současnosti. Jeho **prevalence** se celosvětově stále zvyšuje, částečně díky vztahu k *epidemii obezity a DM 2. typu*.

Například v USA je diabetes příčinou konečného stadia renálních chorob ve 45 % všech případů selhání ledvin. Nemocní s chronickým onemocněním ledvin mají zvýšené riziko předčasného úmrtí, které je dále zvyšováno přítomností DM.

Řada randomizovaných klinických studií prokazuje, že snížení hyperglykemie, krevního tlaku a blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému mohou zpomalit progresi ChOL u diabetiků.

- Dosavadní výsledky studií upozorňují také na příznivý vliv dosažení a udržování uspokojivých hladin glykemie na progresi chronického ledvinového selhávání.
- Široká diskuse probíhá o antidiabetické léčbě nemocných s DM2, která by mohla předcházet nebo alespoň oddalovat poškození ledvin.
- Nedávno bylo potvrzeno, že **obezita** je signifikantním rizikovým faktorem progresu chronického onemocnění ledvin u nemocných s diabetem.
- Objevil se i nový pojem „*obesity glomerulomegaly*“ jako primární model hyperfiltrace spojené s proteinurií u obézních jedinců.

1.2 VLIV OBEZITY NA CHOL

Nadváha, obezita a s ní související nemoci a zdravotní problémy již dávno nejsou problémem pouze západních zemí. Také v rozvojových státech je stále více jedinců obézních. Celosvětově jde o jednoznačnou epidemii.

Nejčastěji je připomínáno zvýšené *kardiovaskulární riziko* obézních osob, ale dnes již víme, že také *nemoci ledvin jsou v poměrně těsném vztahu k obezitě*.

Epidemiologické studie indikují, že obezita může být významným rizikovým faktorem chronických renálních onemocnění. Máme již důkazy o spojení ChOL u obezity s abnormalitami v sekreci adipokinů (hyperleptinemie, hypo-adiponektinemie), aktivaci renin-angiotenzinového systému, chronickém zánětu, ale také ve zvýšené akumulaci lipidů a porušení hemodynamiky v ledvinách. Všeobecně lze konstatovat, že obezita zhoršuje mnoho primárních chorob ledvin, jako jsou glomerulonefritidy, ale také poruchy renálních funkcí spojených s DM2 a obezitou.

Mikroalbuminurie, proteinurie, hyperfiltrace a porušení funkce ledvin jsou v *těsnějším vztahu s obezitou*.

Z praktického hlediska klinické nefrologie je nutné připomínat, že snížení nadměrné hmotnosti změnou životního stylu nebo i bariatrickou chirurgií zlepšuje přítomnou albuminurii a hyperfiltraci obézních nemocných s DM2 (i obézních bez DM), což činí z renálních chorob u obezity vhodnou možnost pro preventivní programy.

Retrospektivní studie s 58 791 nemocnými s DM1 a 733 769 s DM2 ukázala, že ve skupině diabetiků 1. typu, kteří měli prokázané ChOL, bylo dvakrát tolik obézních než ve skupině bez ChOL. Také ve skupině nemocných s DM2 a přítomným ChOL bylo významně více obézních.

- Snížení hmotnosti u obézních nemocných s DM2 je nutnou a významnou léčebnou strategií ke snížení albuminurie (proteinurie) při diabetické nefropatii.
- Obdobně důležitá je také kontrola hypertenze a dyslipidemie.

Redukce hmotnosti za pomoci změny životního stylu a eventuálně podáváním antiobezitik dokáže bezpečně zlepšit renální funkce i hodnotu proteinurie u nemocných s DM2 a diabetickou nefropatií.

Obezita, celosvětová epidemie 21. století, s sebou přináší zvýšené riziko komorbidních komplikací: DM2, karcinomy, hypertenzi, dyslipidemii, kardiovaskulární choroby a spánkovou apnoe.

Obezita však také vykazuje významné riziko **chronických onemocnění ledvin** včetně jejich konečných stadií (selhání ledvin a potřebu dialýzy nebo náhrady ledvin), a to jak u obézních nediabetiků, tak u obézních s DM2.

Nadváha, obezita a s nimi spojené nemoci reprezentují současný velký problém nejenom v západním světě, ale také v rozvojových zemích.

Máme důkazy o vzájemném vztahu mezi ChOL u obezity a abnormalitami jako jsou:

- hyperleptinemie
- aktivace renin-angiotenzinového systému
- chronický zánět
- endoteliální dysfunkce
- akumulace lipidů
- poruchy v renální hemodynamice

Z praktického hlediska je pro klinické nefrology nutné připomenout, že významnější snížení BMI modifikací životního stylu nebo bariatrickou chirurgií zlepšuje mikroalbuminurii i hyperfiltraci u obézních jedinců.

Toto činí z chronických renálních chorob u obezity možný cíl pro preventivní programy (Stenvinkel P, Amann K, Hill CJ, Reis Santos I, Jha V, Patil MR).

1.3 JAKOU ÚLOHU MAJÍ LEDVINY V MANIFESTACI DM?

Na tuto otázku můžeme odpovědět od roku 2009 jednoznačně, že ledviny mají *velkou úlohu*. Významným způsobem přispěla ke změně našeho myšlení, pokud jde o jednotlivé příčiny rozvoje DM2, Bantingova přednáška prof. R. A deFronza

s názvem: „*From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus*“ (Od triumvirátu ke zlověstnému oktetu: nový model pro léčbu diabetes mellitus 2. typu), která byla publikována v časopise *Diabetes*.

Do té doby byly na odborných přednáškách i v časopisech většinou uváděny jako orgány nebo tkáň mající významnější úlohu v manifestaci diabetu játra, svaly, B buňky pankreatických ostrůvků. Později bylo evidentní, že do patogenetického mechanismu vzniku diabetu patří i A buňky (glukagon).

Profesor deFronzo však ve svém článku nabízí celý *oktet*, kdy kromě výše zmíněných čtyř typů tkání, ke kterým později přibýly i adipocyty a střevo, **zdůrazňuje na 7. místě právě ledviny.**

Všichni si z fyziologie pamatujeme, že ledviny dokáží každý den filtrovat mezi 165 a 175 g glukózy. Až 90 % filtrované glukózy se vrací zpět do těla díky působení SGLT-2 (sodíko-glukózových kotransportérů 2) v proximálních tubulech a 10 % glukózy je reabsorbováno působením SGLT-1.

V experimentálních studiích na animálních modelech DM1 a DM2 byla potvrzena **zvýšená** renální tubulární reabsorpční kapacita pro glukózu, která byla později potvrzena i u lidí.

■ Ledviny se i při chronické hyperglykemii snaží zadržovat glukózu v těle jako nezbytný zdroj energie pro mozek a nervovou tkáň, místo toho, aby se zbavovaly přebytečné glukózy v krevním řečišti jejím vyloučením do moči.

Navíc je schopnost ledvin reabsorbovat glukózu situací *zhoršující absolutní zvýšení renální reabsorpční kapacity pro glukózu.*

Můžeme tedy spolu s profesorem deFronzo konstatovat, že ledviny se spolupodílejí na rozvoji/manifestaci diabetu 2. typu, a proto i terapeutické úsilí je nutné zaměřit na jejich funkce (deFronzo RA).

1.4 JAK OVLIVNÍ DIABETES MELLITUS FUNKCE LEDVIN? (JAK VZNIKÁ DIABETICKÁ NEFROPATIE?)

Význam oxidu dusnatého

Experimentální studie již dříve ukázaly, že glukóza uvolňuje *endoteliální oxid dusnatý* (NO) a ten přispívá k renální hyperperfuzi (prokázáno na modelech diabetu).

Tyto závěry z experimentálních studií byly recentně (v prosinci 2013) potvrzeny také u lidí – autoři sledovali vztah mezi kompenzací diabetu a renální aktivitou NO u diabetiků s DM2.

Podářilo se jim jednoznačně potvrdit, že neuspokojivá kompenzace diabetu (s vysokými glykemiemi) je v jednoznačném vztahu se zvýšenou aktivitou NO a hyperperfuzí ledvin. Z těchto závěrů plyne, že systém NO by mohl mít velmi významnou roli jako nový terapeutický cíl pro zlepšení hemodynamiky u nemocných s DM2 (Schneider MP, Jones RK).

Mikroalbuminurie vs. normoalbuminurie

Mikroalbuminurie je první klinickou známkou diabetické nefropatie. Tento vztah byl dlouhou dobu nezpochybnován.

V současnosti poukazují nové studie na poruchu, která sice není příliš častá, ale přesto existuje: **normoalbuminurická renální insuficience**, která se vyskytuje především u nemocných s DM2.

Také autoři ze Španělska připomínají, že opakovaně nacházejí normální hladiny vylučovaného albuminu u nemocných s *časným stadiem* diabetické renální nemoci.

V literatuře se nyní také objevuje termín „non-albuminuric chronic kidney disease“ *neboli* nealbuminurické chronické onemocnění ledvin, které je možné detekovat u nemocných s DM2, kteří dospěli do stadia chronického onemocnění ledvin. Zajímavé je možná odhalení, že většinou šlo o ženy

s nízkou prevalencí kouření a polyneuropatií ve srovnání se subjekty s mikroalbuminurií a proteinurií. Byly to také ženy s vyšším BMI, obvodem pasu a vyššími hodnotami celkového a LDL cholesterolu a nižšími hodnotami HbA_{1c} i kreatininu. Závěrem autoři konstatují, že kolem 20 % osob s diabetem souvisejícím s pokročilou chorobou ledvin má normální vylučování albuminu. HbA_{1c} a polyneuropatie inverzně souvisejí s touto nealbuminurickou formou nefropatie.

U nemocných s DM1 bylo opakovaně prokázáno, že navzdory příznivým účinkům intenzivní inzulinové léčby již jednou přítomná nefropatie pokračuje ve svém prohlubujícím se vývoji.

Jedna z posledních publikovaných prací na toto téma pochází od francouzských autorů a upozorňuje na určité vztahy, které bychom měli mít na paměti: *jeden z pěti* nemocných s DM1 měl mikro- nebo makroalbuminurii a přítomnost této mikroangiopatické komplikace byla ve významnějším vztahu s:

- trváním diabetu
- hladinou triglyceridů
- hypertenzí
- kouřením

Riziko vedlejších nežádoucích účinků spojených s přítomností proteinurie bylo prokázáno jako lineární – to znamená, že je detekovatelné i při nízké hladině mikroalbuminurie a postupně se zvyšuje spolu se zvyšujícím se obsahem albuminu v moči (Boronat M, Shimizu M, Chillarón JJ).

Hypertrofie ledvin, akumulace bílkovin a tubulointerstiální fibróza jsou hlavními patologickými příznaky *diabetické nefropatie* (DN), která vede postupně i k selhání funkce ledvin.

Morfologické změny ledvin u diabetických nemocných vykazují tubulární ztluštění, glomerulární a tubulární hypertrofii (ve srovnání s normální strukturou v ledvinách nediabetiků).

Výše uvedená data nás přesvědčují, že alterace tubulárních buněčných struktur, včetně tubulárního ztlustění a hypertrofie, jsou hlavním mediátorem fibrotických procesů v ledvinách u diabetické nefropatie.

Není to však jenom zvýšená glykemie u nemocných s diabetem, která vede k diabetické nefropatii. V posledních měsících se stále častěji objevují odborná sdělení, která poukazují také na těsný vztah mezi obezitou a chronickým onemocněním ledvin, které se zdá být obdobné jako u již manifestního DM2.

2 LEDVINY A ANTIDIABETICKÉ LÉKY

Jak je to s běžně používanými antidiabetickými léky při postupném selhávání funkcí ledvin?

DM2 je chronické onemocnění s řadou komplikací, mezi které patří diabetická nefropatie, a tato komplikace ovlivňuje výběr *antidiabetických léků*.

Jde o obdobnou situaci jako s jinými léky, kdy rozvíjející se dysfunkce ledvin vede k signifikantnímu ovlivňování farmakokinetiky podávaných léků. A v případě diabetu je tímto způsobem ovlivněna většina perorálně podávaných antidiabetik. U některých z nich je nemocný ohrožen i hypoglykemickými příhodami.

Proto je snížení denních dávek léku nebo snížení frekvence jejich podávání nezbytné pro zachování účinnosti a bezpečnosti medikace.

2.1 METFORMIN

Hlavním hypoglykemizujícím účinkem metforminu je inhibice jaterní produkce glukózy.

Účinek metforminu je zprostředkován aktivací AMPK (adenosinmonofosfátproteinkinázy). Metformin mimo jiné podporuje fosforylaci inzulinových receptorů, snižuje využití glykogenových substrátů (laktátu a alaninu) a blokuje mitochondriální respiraci.