

FARMAKOTERAPIE PRO PRAXI

Kniha byla vydána díky laskavé podpoře společností

 NOVARTIS

sanofi aventis

Protože na zdraví záleží.

Lilly

 MSD

FARMAKOTERAPIE PRO PRAXI / Sv. 46

MUDr. Petr Bouček

DIABETICKÁ NEFROPATIE

Průvodce ošetřujícího lékaře

JESSENIUS
MAXDORF

■ AUTOR

MUDr. Petr Bouček, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

■ RECENZENT

Prof. MUDr. Otto Schück, DrSc., Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autoři i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávování 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 (chráněné názvy) 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.

Petr Bouček, Diabetická nefropatie

Ilustrace na obálce: nodulární diabetická glomeruloskleróza v barvení PASM (Periodic Acid + Silver Methenamine); laskavosti MUDr. Luďka Vosky, Pracoviště klinické a transplantační patologie, IKEM, Praha

© Petr Bouček, 2011

© Maxdorf, 2011

Illustrations © Maxdorf, 2011

Cover Design © Maxdorf, 2011

Vydal Maxdorf, s.r.o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4, redakce@maxdorf.cz, www.maxdorf.cz. JESSENIUS® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Edice Farmakoterapie pro praxi, svazek 46

Editor: MUDr. Jan Hugo

Odpovědný redaktor: Ing. Jana Očenášková

Grafická úprava: DESIGN STUDIO MAXDORF

Sazba: Denisa Honzalová

Ilustrace: Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D.

Tisk: Books print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-246-9

OBSAH

1	Úvod	6
2	Repetitorium	8
2.1	Definice, terminologie, základní morfologické a klinické projevy	8
2.2	Epidemiologie	9
2.3	Etiologie a patogeneze	10
2.4	Dědičnost, genetika	13
2.5	Rizikové faktory a prevence	14
2.6	Klinický obraz	18
2.7	Diagnóza	22
2.8	Vývoj, komplikace, prognóza	27
2.9	Pracovní schopnost	33
2.10	Organizační kontext, péče o pacienta	35
3	Vyšetření, diferenciální diagnóza	38
3.1	Rady pro sledování nemocného	38
3.2	Diferenciální diagnóza	40
4	Farmakoterapie	43
4.1	Cíle léčby	43
4.2	Přehled léků a lékových skupin	43
4.3	Strategie léčby, postupy léčby	71
4.4	Léčba vybraných (rizikových) skupin nemocných	76
4.5	Farmakoterapie jako součást komplexní léčby	82
4.6	Perspektivy farmakoterapie	85
4.7	Doporučení a rady pro pacienta	88
4.8	Příklady konkrétní terapie – „farmakoterapeutické kazuistiky“	89
5	Chyby a omyly	95
5.1	Chyby ve stanovení diagnózy	95
5.2	Chyby v terapii	96
5.3	Ostatní chyby	98
	Internetové adresy	99
	Použitá literatura	100
	Přehled použitých zkratk	106
	Medailonek autora	107
	Rejstřík	108

1 ÚVOD

Diabetická nefropatie je pozdní komplikací obou základních typů diabetu s neobyčejně závažnými individuálními i celospolečenskými důsledky. Vznik diabetické nefropatie u nemocného s diabetem vede k současnému progresivnímu vývoji dalších diabetických komplikací, včetně urychleného rozvoje aterosklerózy a život ohrožujících komplikací makrovaskulárních. Ve svém přirozeném průběhu diabetická nefropatie neúprosně zhoršuje ledvinné funkce, takže v současné době představuje v řadě rozvinutých zemí včetně České republiky hlavní příčinu vzniku chronického selhání ledvin. Pacienti v terminálních stádiích diabetické nefropatie tvoří nejvýznamnější skupinu nemocných vstupujících do programů chronické dialýzy a jsou nezřídka zařazováni k léčbě transplantací ledviny, případně kombinovanou transplantací ledviny a slinivky břišní.

Z uvedených důvodů je diabetická nefropatie po řadu posledních desetiletí celosvětově předmětem značného zájmu klinických i výzkumných pracovníků. Bylo shromážděno velké množství nových poznatků o etiopatogenezi, preklinickém a klinickém průběhu, faktorech progresu, diagnostice jednotlivých stadií a konečně o preventivních a léčebných opatřeních. Z nedávné doby jsou dnes také k dispozici výsledky rozsáhlých klinických studií, které prokázaly mimo veškerou pochybnost účinnost řady postupů. Z preventivního hlediska je pochopitelně na prvním místě trvalé úsilí o co možná nejdokonalejší metabolické vyrovnání diabetu. Nicméně i při včasné zachycení již vzniklé diabetické nefropatie lze u obou typů diabetu zahájením důsledné a účinné antihypertenzní léčby ve většině případů její progresi zastavit nebo alespoň významně zpomalit. Velkých pokroků bylo také dosaženo v péči o nemocné s terminálními stadii nefropatie, jejichž prognóza se zejména v případech, kdy lze indikovat transplantační léčbu, dramaticky mění.

Hlavním cílem autora předkládané publikace bylo kromě stručného shrnutí základních údajů o etiopatogenezi, klinickém průběhu a diagnostice diabetické nefropatie především sestavit prak-

tický přehled informací o prevenci vzniku a léčbě této závažné diabetické komplikace. Kniha se snaží předkládat jasná vodítka pro postupy v jednotlivých stádiích nemoci, upozorňuje na chyby a nedostatky, které se v klinické praxi objevují, a zdůrazňuje nezbytnost až puntičkářské důslednosti v léčbě a její kontrole. Konečně k uváděným závěrům je autor oprávněn i vlastními zkušenostmi, kdy se – stejně jako nepochybně mnozí další diabetologové a nefrologové – ve své ambulanci již dlouhá léta opakovaně setkává s týmiž pacienty s diabetickou nefropatií, jejichž osud by byl bez současných terapeutických postupů nepochybně zcela odlišný.

2 REPETITORIUM

2.1 DEFINICE, TERMINOLOGIE, ZÁKLADNÍ MORFOLOGICKÉ A KLINICKÉ PROJEVY

V oblasti terminologie postižení ledvin u diabetických pacientů panovala v minulosti jistá nedůslednost. Pod široce chápaný pojem *diabetická nefropatie* byly zahrnovány i různé další typy postižení ledvin, vyskytující se u osob s diabetem jako například chronické zánětlivé nebo ischemické změny, pro něž je sice diabetes mellitus rizikovým faktorem, ale které se běžně vyskytují i u nediabetických nemocných. V současné době je jako diabetická nefropatie označováno postižení ledvin, které vzniká jako *specifický důsledek diabetické metabolické odchylky a které má charakteristický morfologický podklad*. Ten byl popsán již v roce 1936 americkými patology Kimmelstielem a Wilsonem jako *diabetická glomeruloskleróza*. Původní popis se týkal charakteristických *nodulárních* akumulací eozinofilního materiálu uvnitř kapilárního trsu glomerulu. Obvykle je však přítomna i *difúzní* expanze mezangiální matrix, utlačující lumina glomerulárních kapilár a vedoucí finálně k úplné hyalinizaci a skleróze ledvinných glomerulů. Při použití přesných morfometrických technik zejména v rámci elektronové mikroskopie je ovšem prvním zachytitelným nálezem *ztlušťování glomerulární a tubulární bazální membrány*. V pokročilých stádiích se pravidelně vyskytují i *hyalinóza arteriol* a *ateromatózní změny větších arterií* společně s *tubulární atrofii* a *fibrózou intersticia*. V anglosaské odborné literatuře je v současné době užíván i termín „diabetic kidney disease“ (diabetická nemoc ledvin), který vyjadřuje obecnou odpovědnost diabetické metabolické poruchy za vzniklé postižení ledvin, aniž by přesněji definoval existující morfologické změny.

Iniciální klinické stadium diabetické nefropatie je charakterizováno zvýšeným vylučováním albuminu do moči (30–300 mg/24 h), které se označuje jako *mikroalbuminurie*. Manifestní forma diabetické nefropatie se pak vyznačuje triádou typických projevů:

- izolovanou nebo zcela dominující, nezřídka až nefrotickou (nad 3,5 g/24 h/1,73 m² těl. povrchu), *proteinurii*
- *hypertenzi*, často volumově dependentní a obtížně korigovatelnou
- *poruchou renální funkce* s postupně progredujícím poklesem glomerulární filtrace

V případě konkrétního nemocného může být samozřejmě tento typický obraz modifikován v závislosti na jeho věku, typu a trvání diabetu a stadiu renálního postižení.

Vývoj diabetické nefropatie pravidelně provází i zvyšování metabolické lability diabetu a progresse dalších orgánových komplikací, především diabetické *retinopatie* a *neuropatie*. Již od počátečních stadií diabetické nefropatie také narůstá riziko *rozvoje aterosklerózy* a vaskulární komplikace jsou hlavním činitelem odpovědným za dramaticky zhoršenou prognózu diabetických nemocných s nefropatií nejen v porovnání s nediabetickou populací, ale i s diabetickými pacienty bez nefropatie.

2.2 EPIDEMIOLOGIE

Hodnocení výskytu v populaci k určitému datu (prevalence), případně počtu nových případů za zvolené období (incidence), je vždy závislé na použité definici daného onemocnění. V případě diabetické nefropatie nutno počítat s tím, že v populačních studiích bude definována velmi široce a uváděné údaje tak mohou zahrnovat i další typy renálních postižení vyskytujících se u osob s diabetem. Bez ohledu na tuto skutečnost však zejména u diabetu 2. typu skutečně došlo v posledních desetiletích v řadě rozvinutých zemí k téměř explozivnímu nárůstu počtu osob v pokročilých a terminálních stadiích diabetické nefropatie, která vyžadují chronickou náhradu renální funkce. Tento nárůst je vysvětlován kromě zvyšujícího se počtu osob s diabetem i jejich delším přežíváním při zlepšené preventivně léčebné péči o vaskulární komplikace, v jejímž důsledku se nemocní dožívají koncových stadií nefropatie.

Podle dostupných údajů dospívalo v minulosti v průběhu života do stadia manifestní nefropatie s proteinurií 15–40 % nemocných s diabetem 1. typu a 5–20 % nemocných s diabetem 2. typu. Novější zprávy z některých zemí s dobře fungujícími zdravotnickými systémy (Švédsko, Dánsko) [1, 2] však minimálně u diabetu 1. typu naznačují určitý pokles incidence diabetické nefropatie,

který je pravděpodobně důsledkem širokého uplatnění účinných preventivních opatření (zlepšená metabolická kompenzace diabetu, účinná antihypertenzní léčba aj.). Podle údajů z publikace *Péče o nemocné cukrovkou* vydávané Ústavem zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) bylo v České republice v roce 2008 postiženo diabetickou nefropatií (poškozením ledvin) přes 75 tisíc (bezmála 10 % z léčených) diabetických pacientů, z nichž bylo 35 % již v různých fázích renální insuficience. Varující je ovšem především trend, který je patrný při sledování těchto dat od počátku desetiletí; v porovnání s rokem 2000 tak došlo ke zvýšení počtu registrovaných nemocných s manifestní diabetickou nefropatií o více než 50 % a téměř zdvojnásobení počtu nemocných s diabetem a renální insuficiencí.

Ve většině rozvinutých zemí je v současné době diabetes hlavní příčinou chronického selhání ledvin a nemocní s diabetem představují početně největší skupinu mezi pacienty zařazenými v pravidelných dialyzačních programech. Podle US Renal Data System činil podíl diabetických nemocných mezi pacienty s terminálním selháním ledvin léčených dialýzou ve Spojených státech v roce 2007 43,5 % (506 osob/milion obyvatel); mezi těmi, u kterých v daném roce ke vzniku potřeby dialyzační léčby došlo nově, dokonce téměř 45 %. Zdá se však, že dříve progresivně narůstající incidence chronického selhání ledvin u diabetických nemocných v USA již dosáhla svého vrcholu a dále nestoupá. Z pacientů podstupujících v roce 2009 v České republice pravidelnou léčbu hemodialýzou (resp. peritoneální dialýzou) bylo podle údajů České nefrologické společnosti 39 % (resp. 29 %) nemocných s diabetem.

2.3 ETIOLOGIE A PATOGENEZE

Hlavním etiopatogenetickým činitelem rozvoje diabetických mikrovaskulárních komplikací je *dlouhodobá hyperglykemie*. Vznik diabetické nefropatie se v současnosti pokládá za důsledek vlivu souhry od hyperglykemie odvozených hemodynamických a metabolických změn na renální mikrocirkulaci. Neobyčejně významným hemodynamickým faktorem je především *systémová hypertenze*, jejíž charakter je však u obou základních typů diabetu odlišný. U diabetu 1. typu vzniká hypertenze převážně až jako sekundární důsledek rozvoje diabetické nefropatie a stává se pak nejdůležitějším faktorem jejího progresu. Zvýšený krevní tlak

při diabetu 2. typu má naopak spíše charakter hypertenze esenciální, která je u více než čtvrtiny nemocných přítomna již při zjištění diabetu. Hypertenze, velmi často izolovaně systolická, se zde sdružuje s dalšími rizikovými faktory (inzulinová rezistence, hyperinzulinemie, centrální typ obezity, charakteristické lipidové abnormality a další) v rámci Reavenova metabolického syndromu X. Významným činitelem podílejícím se na rozvoji hypertenze u nemocných s diabetem obou typů je i *sklon k retenci sodíku a vody* se sníženou schopností vyloučit sodíkovou zátěž a s prokazatelným zvýšením celotělového množství směnitelného sodíku.

Klíčová role při vzniku diabetické nefropatie je však obvykle přisuzována zejména hypertenzi *intraglomerulární*. U nemocných s neuspokojivou metabolickou kompenzací dochází již v časných obdobích diabetu ke zvýšení glomerulární filtrace o 30–40 % oproti normálním hodnotám. Hlavním hemodynamickým mechanismem zvýšené filtrace je relativně vyšší pokles rezistence v aferentní arteriole oproti arteriole eferentní, který vede k nárůstu plasmatického průtoku a glomerulárního tlaku i při normálním tlaku systémovém. Zvýšené intraglomerulární tlaky byly opakovaně prokázány u experimentálních modelů diabetické nefropatie a nepřímé důkazy pro výskyt nitroglomerulární hypertenze byly získány i v klinických studiích. Z hlediska patogenetických mechanismů odpovědných za vznik renální vazodilatace jsou k dispozici data svědčící pro možnou účast řady mediátorů (atriální natriuretický peptid – ANP, vazodilatační prostaglandiny, oxid dusnatý – NO aj.), včetně přímého vlivu samotné hyperglykemie či hormonů podílejících se na glukosovém metabolismu (růstový hormon, glukagon).

Vzestup napětí kapilární stěny při zvýšení intraglomerulárního tlaku a následné hypertrofii glomerulů vede k jejímu poškození a k stimulaci produkce růstových faktorů (zejména transformující růstový faktor- β 1, TGF- β 1 a vaskulární endoteliální růstový faktor-A, VEGF-A), efektorů systému renin-angiotensin-aldosteron (RAS) a komponent extracelulární matrix (kolagen, fibronectin aj.) endoteliálními a mezangiálními buňkami. Do oblasti mezangia pronikají makromolekuly různého typu včetně imunoglobulinů a složek komplementu, jejichž ukládání vede k zánětlivé aktivaci a zvýšené produkci mezangiální matrix. Poškození a zánik endotelií a podocytů má kromě jiného za následek v prvním případě i vznik mikrotrombů a kapilárních uzávěrů a ve druhém případě tvorbu adhezí mezi viscerální a parietální oblastí Bowmanova

pouzdra glomerulu. Výše uvedené procesy vedou k *expansi mezangiální oblasti s úbytkem glomerulární filtrační plochy* a ve svém souhrnu ke vzniku *glomerulosklerózy*, jejímž konečným efektem je zánik glomerulu.

Vliv hemodynamických faktorů na rozvoj diabetické nefropatie se prolíná i s vlivem řady metabolických pochodů navazujících na dlouhodobé zvýšení hladiny glykemie. Patří k nim především *tvorba tzv. pokročilých produktů glykace* (AGE – advanced glycation end-products), což jsou výsledné produkty neenzymatické reakce mezi glukosou a proteiny nebo lipidy. Kromě modifikace struktury těchto molekul dochází v řadě případů i ke změnám jejich funkce, případně k poruchám jejich metabolické degradace vedoucí k zvýšené tkáňové akumulaci. Svojí vazbou na specifické buněčné receptory také mohou AGE stimulovat produkci některých růstových faktorů a cytokinů a přispívat tak k již výše popsaným proliferativním a zánětlivým změnám v mezangiální oblasti glomerulů.

Obdobně jako pro jiné tkáně postižované sekundárními diabetickými komplikacemi existují i pro renální tkáň při diabetu údaje o aktivaci některých potenciálně patogeneticky významných metabolických pochodů. Patří sem tvorba reaktivních kyslíkových radikálů, metabolismus glukosy takzvanou polyolovou cestou prostřednictvím enzymu aldoso-reduktázy či poruchy nitrobuněčných signalizačních kaskád s účastí kináz, například se zvýšením aktivity proteinkinázy C (PKC) a mitogeny aktivované kinázy (MAPK) a dalších, které zprostředkují efekt metabolických změn vně buňky na aktivaci genů, jejichž produkty mají vztah k vývoji nefropatie. Je pravděpodobné, že minimálně některé z uvedených pochodů mají i vztah k patogenezi aterosklerózy a aterosklerotických komplikací, tak častých u nemocných s diabetickým postižením ledvin. Detailní seznámení se současným stavem poznání v oblasti těchto metabolických změn, kde navíc přes rozsáhlý výzkum zůstávají četné nevyjasněné otázky, však nepochybně přesahuje potřeby tohoto prakticky zaměřeného textu.

V počáteční fázi *proteinurie*, která je při vzniku nefropatie charakteristickou laboratorní odchylkou, jde o *selektivní* poruchu danou ztrátou přirozeného záporného náboje glomerulární bazální membrány, která vede ke zvýšení propustnosti pro menší molekuly se záporným nábojem (albumin). Proteinurie však není pouhým projevem nefropatie; průnik některých proteinů (lipoproteiny, zejména oxidované LDL aj.) se pravděpodobně aktivně uplatňuje

jako činitel progresu postižení, ať už jejich vazbou v oblasti glomerulární kapilární membrány nebo průnikem do oblasti mezangia. V pozdějších fázích přechází proteinurie v proteinurii *neselektivní*, jak z hlediska typu náboje tak i velikosti propouštěných molekul, a nezřídka dosahuje až nefrotické (více než 3,5 g/den/1,73 m² těl. povrchu) úrovně. V údajích z posledních let je zdůrazňována i úloha apoptózy podocytů s iniciálním úbytkem specifického proteinu nefrinu, základní molekuly přepážky mezi výběžky podocytů (slit diaphragm), která za normálních okolností brání průniku krevních bílkovin do glomerulárního filtrátu. Proteinurie také představuje jeden z mechanismů přenosu důsledků glomerulárního postižení do dalších částí nefronu. Zvýšená resorpce filtrovaného proteinu v tubulárních buňkách je stimulem pro lokální produkci cytokinů a aktivaci zánětlivých změn, vedoucích až k progresivní fibrotizaci a sklerotizaci v tubulointersticiální oblasti.

2.4 DĚDIČNOST, GENETIKA

Četné pozitivní epidemiologické údaje svědčí pro skutečnost, že se při vzniku diabetické nefropatie významnou měrou uplatňuje i *vrozená dispozice*. Z minulosti je známo, že k rozvoji diabetické nefropatie docházelo přes málo uspokojujivou metabolickou kompenzaci v průběhu života jen u části – přibližně 40 % – diabetických jedinců. Nárůst podílu (kumulativní incidence) nemocných s manifestní nefropatií také není trvale stejný v závislosti na délce trvání diabetu. Incidence nefropatie stoupá v období do 15 až 20 let od vzniku diabetu; na rozdíl od jiných mikroangiopatických komplikací (retinopatie) se setrvalým nárůstem incidence s trváním diabetické poruchy však u nefropatie později dochází k jejímu poklesu.

Diabetická nefropatie se vyskytuje v rámci některých populací častěji než u populací jiných. Vysoký výskyt nefropatie byl tak například zaznamenán u některých kmenů severoamerických indiánů (známé jsou rozsáhlé studie u Pima indiánů z Arizony), které také vykazují vysokou prevalenci diabetu 2. typu. Vyšší populační výskyt svědčí pro úlohu genetických činitelů, i když se pochopitelně mohou podílet i další lokální či dietní faktory.

Provedené studie ukazují i na kumulaci případů diabetické nefropatie v rodinách. Dojde-li v rodině se dvěma dětmi s diabetem u jednoho k manifestaci diabetické nefropatie, pak je riziko vzniku

nefropatie i u druhého dítěte zvýšeno čtyřnásobně. Z patogenetického hlediska je nepochybně velmi zajímavý průkaz vyššího rizika vzniku nefropatie u osob, jejichž rodiče měli hypertenzi nebo jiné kardiovaskulární onemocnění, v porovnání s těmi, u jejichž rodičů se tato onemocnění nevyskytla.

Gen nebo spíše geny jednoznačně odpovědné za rozvoj diabetické nefropatie však zatím nebyly identifikovány. Značné úsilí bylo koncentrováno především do analýz možného vlivu genů se známým vztahem k dispoziční pro hypertenzi či kardiovaskulární onemocnění, například genů kódujících jednotlivé komponenty systému RAS, včetně genu pro angiotensin-konvertující enzym (ACE). Dosavadní výzkum však zatím přináší rozporuplné závěry. Na druhou stranu byla publikována i data svědčící pro možnou roli genových polymorfismů v této oblasti při odpovědi na renoprotektivní léčbu inhibitory ACE [3].

Existují i zprávy o pozitivních asociacích s výskytem diabetické nefropatie pro některé jiné genetické oblasti. Vzhledem k značnému potenciálnímu významu nalezení genetického markeru diabetické nefropatie, který by umožnil screening a včasné zahájení preventivně léčebných intervencí, se dá v této oblasti očekávat další intenzivní pokračování výzkumu.

2.5 RIZIKOVÉ FAKTORY A PREVENCE

Celá řada experimentálních a klinických pozorování již v minulosti svědčila pro předpoklad, že nejdůležitějším činitelem při vzniku diabetické nefropatie je *dlouhodobá hyperglykemie*. Definitivní průkaz klíčové úlohy hyperglykemie při vzniku diabetické nefropatie a současně účinnosti těsné metabolické kompenzace diabetu v její prevenci však přinesly až rozsáhlé klinické studie intenzivní léčby diabetu. V rámci severoamerické studie Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) bylo 1441 nemocných s diabetem 1. typu náhodně rozděleno (randomizováno) do skupiny léčené konvenčně (1–2 denními dávkami inzulínu) a skupiny léčené intenzifikovaně (minimálně 3 denními dávkami inzulínu nebo inzulínovou pumpou). Těsná metabolická kompenzace v průběhu 6,5 roku snížila riziko vzniku incipientní nefropatie s mikroalbuminurií o 39 % a riziko vzniku manifestní nefropatie s proteinurií dokonce o 54 % v porovnání s konvenčně léčenou skupinou [4].

Zajímavé je, že pozitivní efekt těsného vyrovnání diabetu přetrvával i v následujících 4 letech po skončení studie a vyrovnání úrovně kompenzace diabetu mezi oběma skupinami. U pacientů z intenzivně léčené skupiny bylo v tomto období ve srovnání se skupinou léčenou v rámci studie konvenčně i nadále sníženo riziko vzniku mikroalbuminurie (o 59 %) a proteinurie (o 84 %) [5]. Tato pozorování svědčí pro existenci jevu, označovaného jako „hyperglykemická paměť“. V důsledku hyperglykemie dochází ve tkáních k dlouhodobým obtížně reverzibilním změnám, které mohou trvat a vést k patologickým důsledkům i později v období zlepšení metabolické kompenzace. U nemocných s diabetem 2. typu byl obdobně význam těsné metabolické kompenzace pro prevenci vzniku mikrovaskulárních komplikací včetně diabetické nefropatie prokázán v britské United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) [6].

Základním preventivním opatřením zaměřeným proti vzniku diabetické nefropatie stejně jako ostatních mikrovaskulárních komplikací diabetu proto musí být zajištění *optimální metabolické kompenzace* diabetu již od samého počátku onemocnění. Hlavním parametrem k posuzování dlouhodobé úrovně metabolické kompenzace má být úroveň glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}), což je procentuální podíl hemoglobinu modifikovaného v důsledku ireverzibilní vazby glukosy na aminové skupiny valinu v jeho β -řetězcích. Aktuální (2007) standardy péče České diabetologické společnosti doporučují cílovou hodnotu HbA_{1c} nižší než 5,3 % (rozmezí v ČR používaných hodnot Mezinárodní federace klinické chemie a laboratorní medicíny – IFCC – pro zdravou populaci je 2,8–4,0 %), s minimální frekvencí kontrol 4× za rok. Vyšetření glykemie, které je využíváno průběžně samotným pacientem jako vodítko pro okamžité úpravy diety a léčby v daném časovém okamžiku (self-monitoring), je pro posuzování dlouhodobé úrovně metabolické kompenzace nevhodné.

Patogenetická role *hypertenze* a význam *kontroly krevního tlaku* se u diabetu 1. typu dotýká více ovlivnění progresu diabetické nefropatie nežli prevence jejího vzniku. I když bylo zjištěno, že vzniku mikroalbuminurie mohou předcházet narůstající hodnoty denního diastolického tlaku při 24hodinové monitoraci a zvýšení systolického tlaku v nočním období [7], objevuje se hypertenze u nemocných s diabetem 1. typu obvykle až v období incipientní nebo dokonce manifestní nefropatie. U přibližně 30 procent nemocných s diabetem 2. typu je však hypertenze přítomna již při zjištění di-

abetu [8] a zvýšení krevního tlaku je u těchto pacientů významným rizikovým faktorem vzniku nejen vaskulárních, ale i renálních komplikací. V antihypertenzním rameni již zmíněné studie UKPDS byl posuzován i vliv těsnější kontroly krevního tlaku (cílové hodnoty méně než 150/85 mmHg) ve srovnání s kontrolou méně těsnou (do 180/105 mmHg) na vznik projevů diabetické nefropatie u osob s nově zjištěným diabetem 2. typu. Ve skupině s těsnější kontrolou krevního tlaku byl výskyt zvýšené úrovně vylučování albuminu odpovídající mikroalbuminurii (nad 50 mg/l), resp. proteinurii (nad 300 mg/l), snížen o 29 %, resp. 39 % [9]. Tyto i novější [10] údaje ukazují, že účinná léčba hypertenze u diabetu 2. typu může vzniku nefropatie zabránit, nebo jej alespoň oddálit.

V souvislosti s léčbou hypertenze u nemocných s diabetem byla opakovaně nastolována otázka, zda je výsledný efekt na makro- a mikrovaskulární komplikace jen důsledkem úpravy krevního tlaku [11], nebo zda některé třídy antihypertenziv – především ty zasahující do funkce systému RAS – mají i protektivní účinky nezávislé na snížení krevního tlaku. Z hlediska prevence vzniku nefropatie byl tento problém u více než 1200 nemocných s diabetem 2. typu a normálními odpady albuminu do moči analyzován v rámci studie BENEDICT (BERgamo NEphrologic DIabetes Complications Trial) srovnávající ACE inhibitor trandolapril samotný nebo v kombinaci s nedihydropyridinovým kalciovým blokátorem verapamilem s verapamilem samotným či s placebem. Přestože se dosažené úrovně krevního tlaku mezi skupinami nelišily, došlo při užití kombinace trandolapril+verapamil nebo trandolaprilu samotného ke vzniku mikroalbuminurie (nad 20 µg/min) jen u 6 % nemocných oproti 12 % u verapamilu a 10 % u placeba [12]. Výsledky studie tak svědčí pro specifické nefroprotektivní účinky ACE inhibitorů snižujících u nemocných s diabetem 2. typu a hypertenzí riziko vzniku diabetické nefropatie. Tyto preventivní účinky ACE-I byly nedávno potvrzeny i ve výsledcích studie ADVANCE při použití kombinace ACE-I perindoprilu a diuretika indapamidu [13].

Ačkoli obdobný preventivní efekt zatím nebyl jednoznačně prokázán pro skupinu blokátorů AT1 receptoru (pozn.: zcela nově byl prokázán preventivní efekt podávání AT1 blokátoru olmesartanu na vznik mikroalbuminurie ve studii ROADMAP – Randomized Olmesartan And Diabetes MicroAlbuminuria Prevention) [14], jejich nefroprotektivní účinky byly potvrzeny u nemocných s diabetem 2. typu studiemi prováděnými již ve fázi incipientní a manifestní nefropatie. Jejich známou výhodou je i mimořádně dobrá

tolerance ze strany nemocných a nízké riziko nežádoucích účinků, včetně kašle vyskytujícího se až u 20 % nemocných léčených ACE inhibitory. Vzhledem k pozitivnímu vlivu i na rizika kardiovaskulárních komplikací lze *obě skupiny inhibitorů systému RAS doporučit jako léky první volby* pro všechny diabetické nemocné s hypertenzí. Je ovšem zřejmé, že současných cílových hodnot krevního tlaku pro diabetické nemocné (méně než 130/80 mmHg s projevy orgánových komplikací, méně než 140/90 mmHg u ostatních) nelze obvykle dosáhnout užitím jediného antihypertenzního léčiva. Naprostá většina pacientů tak bude potřebovat současně dva nebo spíše více typů antihypertenziv.

V longitudinálním sledování souborů diabetických nemocných se z hlediska rizika vzniku a vývoje nefropatie ukázaly být významné i další faktory. Rossing a spol. z dánského Steno Diabetes Centre se zabývali analýzou modifikovatelných rizikových faktorů nefropatie v průběhu dlouhodobého sledování (medián 9 let) skupiny 537 nemocných s diabetem 1. typu a normalalbuminurií. Statisticky významnými faktory byly v této studii kromě vstupní albuminurie a úrovně glykovaného hemoglobinu i přítomnost diabetické retinopatie a kouření [15]. Studie Galla a spol. ze stejného centra sledující (medián 5,8 let) 191 nemocných s diabetem 2. typu dospěla k obdobným výsledkům; kromě již zmíněných zde byly významnými rizikovými faktory i mužské pohlaví a věk, z modifikovatelných činitelů pak zvýšená hladina cholesterolu [16]. I když zatím chybí závěry z rozsáhlejších kontrolovaných studií zaměřených specificky na nefropatii, patří nepochybně *zanechání kouření a ovlivnění dyslipidemie* k obecně velmi žádoucím intervencím u diabetických pacientů.

Značná pozornost byla v posledních letech věnována i *anemii* jako prognosticky negativnímu faktoru u diabetických i nediabetických pacientů s renálním postižením. Anemie je u diabetického postižení ledvin 2–3× častější a vzniká dříve než u nemocných s renálním postižením bez diabetu. Longitudinální sledování nemocných v rámci řady studií svědčí pro úlohu anemie jako nezávislého rizikového faktoru progresu makro- i mikrovaskulárních komplikací diabetu. Z tohoto hlediska ovšem přinesly v posledních letech velké zklamání rozsáhlé studie u diabetických i nediabetických nemocných s renálním postižením, ve kterých úplná korekce anemie erythropoetinem až k prakticky normálním hodnotám červeného krevního obrazu nepřinesla žádné výhody z hlediska prognózy nemocných či vývoje sekundárních komplikací [17].

2.6 KLINICKÝ OBRAZ

V iniciálních fázích diabetu dochází u části nemocných, zejména s diabetem 1. typu, k *renální hypertrofii a hyperfunkci (hyperfiltraci)*. Tyto změny jsou obrazem hyperglykemie a jsou reverzibilní po zahájení intenzifikované inzulínové terapie. Hyperfiltrace je někdy pokládána za počáteční stadium diabetické nefropatie, i když souvislost s pozdějším rozvojem nefropatie nelze považovat za jednoznačně doloženou vyloučením možného vlivu dalších činitelů při dlouhodobém sledování nemocných. U nemocných s diabetem 2. typu byly podobné změny dokumentovány méně často, i když i zde byly u některých nemocných získány jisté důkazy pro výskyt hyperfiltrace v časných stadiích diabetu.

V klinické praxi je ovšem za první významný projev nastupující diabetické nefropatie považována až *mikroalbuminurie*, tedy specifickými metodami zjistitelné zvýšené vylučování albuminu do moči, které ještě nedosahuje úrovně proteinurie (blíže viz kap. 3). Longitudinální studie nemocných s diabetem 1. typu a mikroalbuminurií prokázaly, že mají 20× vyšší riziko vzniku proteinurie než pacienti s normálním vylučováním albuminu [18]. Vzhledem k závislosti na délce trvání hyperglykemie nedochází ke vzniku mikroalbuminurie do 5 let a jen zřídka do 10 let od zjištění diabetu 1. typu. U diabetu 2. typu ovšem vzhledem k obvykle mnohaletému klinicky skrytému průběhu onemocnění nutno počítat s možnou trvalou mikroalbuminurií, nebo dokonce ještě pokročilejšími známkami renálního postižení již v okamžiku stanovení diagnózy diabetu.

Nemocný obvykle nemívá jiné výrazné klinické příznaky a projevy, avšak při cíleně zaměřených analýzách byla u skupin pacientů s mikroalbuminurií prokázána řada odchylek:

- horší metabolická kompenzace diabetu s vyšší inzulínovou rezistencí a dyslipidemií
- ztráta obvyklého nočního poklesu („non-dipping“ status) a vyšší průměrné hodnoty krevního tlaku
- pokročilejší stadia diabetické retinopatie a neuropatie
- známky poruchy funkce endotelu či diastolické dysfunkce levé srdeční komory

Bioptická vyšetření ledvin vykazují relativně široké rozpětí nálezů od normálních až po změny typické pro manifestní nefropatii; v zásadě však panuje shoda v tom, že se stoupající albuminurií závažnost změn sledovaných morfologických parametrů (zejména

tloušťky glomerulární bazální membrány nebo frakčního objemu mezangia) narůstá.

Podle hypotézy publikované v minulosti výzkumníky z kodaňské kliniky Steno se ovšem nemá pohlížet na mikroalbuminurii jako na pouhé postižení glomerulárních kapilár, nýbrž spíše jako na systémové cévní postižení, projevující se obecně zvýšeným transkapilárním únikem albuminu. V souladu s tímto názorem je i skutečnost, že u nemocných s diabetem, zejména 2. typu, představuje přítomnost mikroalbuminurie prokazatelně především významný *rizikový faktor pro vznik cévních komplikací* [19].

Úloha mikroalbuminurie jako obligatorní součásti stadia incipientní nefropatie je však do jisté míry zpochybňována informacemi, které – opět především u diabetu 2. typu – ukazují na možnost vývoje morfologických změn typických pro nefropatii a vzniku významné poruchy renální funkce i u nemocných bez progresivního vývoje odpadu albuminu do moči. Je rovněž prokázáno, že zejména v případech nižších hodnot je i bez léčebné intervence mikroalbuminurie u části nemocných spontánně reverzibilní [20] a není ani jisté, zda při úpravě mikroalbuminurie v důsledku léčby dochází k významným zlepšením i v renální morfologii. Pro běžnou praxi však přesto zůstává stanovení albuminurie i nadále významným screeningovým vyšetřením přítomnosti počínajících stadií diabetické nefropatie.

Horní hranice mikroalbuminurie, 300 mg albuminu/24 h, odpovídá při kvantitativním vyšetření moči úrovni celkové proteinurie 400–500 mg/24 h. Při jejím překročení dospívá nemocný s diabetem 1. typu do stadia *manifestní nefropatie*, která je charakterizována triádou – *proteinurie, hypertenze a klesající renální funkce* (glomerulární filtrace). Při obvyklém časovém průběhu se toto stadium objevuje přibližně za 10–20 let od vzniku diabetu 1. typu; u diabetu 2. typu může být ovšem stejně jako další komplikace zjištěno prakticky kdykoli po záchytu onemocnění.

Proteinurie, zpočátku jen intermitentní, je v této fázi již prokazatelná běžným chemickým vyšetřením moči, včetně vyšetření pomocí testačních proužků. Obvykle jde o proteinurii izolovanou bez dalších nálezů v chemickém vyšetření moči či v močovém sedimentu, i když může být výjimečně přítomna i minimální hematurie či erytrocyturie (viz kap. 3.2 Diferenciální diagnóza). Při přirozeném vývoji onemocnění proteinurie postupně narůstá, u části nemocných až do úrovně proteinurie nefrotické (nad 3,5 g/den/1,73 m² těl. povrchu). V klinické praxi patří manifestní

diabetická nefropatie k hlavním příčinám vzniku *nefrotického syndromu* (nefrotická proteinurie, edémy, hypalbuminemie, hyperlipoproteinemie, riziko trombotických komplikací).

Proteinurie není jen klinickým projevem nefropatie, ale je považována i za aktivní činitel při zhoršování renálního postižení. Nejhorší prognózu z hlediska udržení renální funkce má proteinurie nefrotické úrovně. Léčebné intervence, které vedou k zpomalení progresu renálního postižení, bývají spojeny s poklesem proteinurie, která tak je sama o sobě často používána jako cílový ukazatel pro sledování efektu příslušné léčby.

V průběhu nastupujícího postižení ledvin dochází u nemocných s diabetem 1. typu k nárůstu krevního tlaku. V případě diabetu 2. typu je *hypertenze* přítomna již před zjištěním onemocnění u 30 % pacientů, i když i zde se závažnost hypertenze se vznikem nefropatie významně zhoršuje. Vyšší iniciální hodnoty systolického krevního tlaku jsou také spojeny s pozdějším rychlejším poklesem renální funkce.

Literární údaje o výskytu hypertenze jsou ovšem ovlivněny i změnami v její definici. U diabetických pacientů jsou aktuálně hranicemi hodnoty 130/80 mmHg, zatímco většina v minulosti prováděných studií vycházela z vyšších hraničních hodnot. Ve stadiu manifestní nefropatie se systolicko-diastolická hypertenze, často obtížně korigovatelná, již vyskytuje u velké většiny nemocných. Někdy se však můžeme setkat, zvláště u mladších pacientek s diabetem 1. typu a dalšími mikrovaskulárními komplikacemi, i se sklonem k ortostatické hypotenzi obvykle podmíněné těžší formou *vegetativní neuropatie*, což pochopitelně může komplikovat léčbu. Z terapeutického hlediska je důležité mít na zřeteli i výrazný volum-dependentní charakter hypertenze související s diabetickou nefropatií, jejíž úspěšná korekce se neobejde bez diuretik.

Záhy po vzniku trvalé proteinurie začíná postupný *pokles renální funkce* (glomerulární filtrace), který u neléčených nemocných dosahuje ročně až 10–12 ml/min (0,17–0,2 ml/s). U poloviny nemocných tak do pěti let od záchytu proteinurie docházelo ke snížení glomerulární filtrace až o 50 % a k zdvojnásobení sérového S-kreatininu; po dalších 3–4 letech pak polovina z nich dospěla až do stadia chronického selhání ledvin. Údaje o rozvoji manifestní nefropatie a o rychlosti její progresu jsou obdobné u nemocných s oběma hlavními typy diabetu [21]. V individuálních případech se může renální funkce zhoršovat velmi rychle a pokročilá stadia

diabetické nefropatie je třeba pokládat za postižení s potenciálně rychlou progresí.

Jak již bylo zmíněno, významným prognostickým ukazatelem je z tohoto hlediska úroveň proteinurie. Zejména v rámci diabetu 2. typu je však nutno počítat s případy klesající renální funkce i při nízkém nebo dokonce prakticky normálním odpadu bílkoviny do moči [22], kdy však přesto nález v renální biopsii svědčí pro diabetické postižení ledvin. Koncept „časného poklesu renální funkce“ (early function decline) používaný v posledním období autory z Joslin Clinic v Bostonu [23] dokonce předpokládá, že přechod do pokročilého stadia chronického postižení ledvin není ani u diabetu 1. typu vždy podmíněn přítomností fáze klinické proteinurie [24].

S dalším poklesem renální funkce se objevují *příznaky a projevy ledvinné nedostatečnosti*, i když s možnými rozdíly ve spektru či intenzitě oproti nediabetickým nemocným s jinými příčinami poškození ledvin. Nejvýznamnějším problémem, který dramaticky ovlivňuje prognózu diabetických nemocných s renální insuficiencí, je *akcelerace cévních změn*. V kanadské multicentrické studii nemocných s ledvinnou nedostatečností měli diabetičtí pacienti 5× vyšší riziko vzniku nové kardiovaskulární příhody než nemocní bez diabetu [25]. Zejména u starších nemocných s diabetem 2. typu a nefropatií je pravděpodobnost předčasného úmrtí z vaskulárních příčin vyšší než šance, že se dožijí terminálního stadia onemocnění ledvin s potřebou náhrady jejich funkce.

Běžným projevem diabetické choroby ledvin je *anemie*, která se zde vyskytuje 2–3× častěji a nastupuje dříve než u nemocných s ledvinným postižením jiné etiologie. Hladiny hormonu erythropoetinu mohou být v normálním rozmezí, avšak jsou nepřiměřeně nízké s ohledem na sníženou úroveň hemoglobinu, což může být dáno změnami v tubulointersticiální oblasti, spojenými s diabetickou nefropatií. Na druhou stranu není vyloučen ani podíl dalších mechanismů na vzniku anemie jako například vliv současně přítomných zánětlivých procesů (diabetická noha aj.), vegetativní neuropatie nebo zkráceného přežívání erytrocytů.

Výskyt závažnějšího stupně sekundární hyperparatyreózy je naopak u nemocných s diabetem a renální insuficiencí méně častý a objevují se spíše poruchy kalcium-fosfátového metabolismu charakteru *adynamické (aplastické) formy renální osteopatie*. Zejména u pacientů s dlouhodobě neuspokojivě kompenzovaným diabetem 1. typu je vždy nutno myslet i na možnost *osteoporózy* se

snížením kostní denzity a zvýšením rizika zlomenin, predilekčně v oblasti krčku stehenní kosti.

Problémy související s diabetickou metabolickou odchylkou také zvyšují rychlost progresu do stadia terminálního selhání funkce ledvin a přítomnost diabetu je z tohoto hlediska nezávislým rizikovým faktorem. K interkurentním příhodám a vlivům, které mohou u diabetických nemocných způsobit často i nezvratné zhoršení renální funkce, patří například těžší metabolická dekompenzace diabetu (ketoacidóza, hyperglykemický-hyperosmolární stav) s dehydratací, aplikace rentgenových kontrastních látek při cévních vyšetřeních a intervencích nebo podávání nefrotoxických antibiotik při léčbě závažnější infekce.

Diabetické postižení ledvin s proteinurií nebo již s poruchou renální funkce, případně stenózou renální tepny také patří ke stavům se zvýšeným rizikem vzniku nežádoucích renálních efektů léčby nesteroidními antirevmatiky (NSA). Inhibicí syntézy prostaglandinů z arachidonové kyseliny blokují NSA kompenzatorní vazodilataci, udržující krevní průtok ledvinami za některých patologických stavů, což může vést k přechodnému, ale někdy i trvalému poklesu renální funkce. Léčba NSA se u pacientů s diabetickou nefropatií může rovněž uplatnit jako další faktor zvyšující riziko vzniku *hyperkalemie*.

K nástupu klinických příznaků a projevů *chronického selhání ledvin* dochází u diabetických nemocných často při vyšší úrovni glomerulární filtrace než u pacientů s nedostatečností ledvin jiného původu. Zvláště problematické jsou některé případy extrémní retence tekutin, s nezvladatelnou hypertenzí a edémy až anasarkou při masivní často více než 10gramové denní proteinurii. U jiných pacientů se mohou v důsledku kombinace uremie a diabetické gastroparézy objevit opakované epizody úporného zvracení vedoucí k metabolické dekompenzaci a malnutrici až kachexii. Rozhodnutí o zahájení náhrady funkce ledvin proto musí být v podobných případech učiněno spíše podle klinického nálezu, než jen na základě aktuálních laboratorních ukazatelů.

2.7 DIAGNÓZA

Stanovení diagnózy *incipientní nefropatie* se opírá o *vyšetření moči na mikroalbuminurii* (tabulka 2.1). Dosud je v praxi nejběžnějším vyšetřením sběr moči za 24 hodin nebo za definované časové, ob-

Tabulka 2.1 Vyšetření odpadu albuminu do moči při screeningu diabetické nefropatie

	Ranní vzorek mg/mmol kreatininu	Noční sběr µg/min	Sběr za 24 h mg/24 h
Normoalbuminurie	<2,5 (3,5*) <20 mg/l**	< 20	< 30
Mikroalbuminurie	2,5 (3,5*) – 25	20–200	30–300
Proteinurie	> 25	> 200	> 300

* ženy

** při vyšetření testovacími proužky

vykle noční období. Vzhledem k nepohodlí pro nemocné a možnosti vzniku chyb při sběru se však aktuálně doporučuje stanovení albuminurie v *jednorázovém, obvykle ranním vzorku* s přepočtem na močový kreatinin ke korekci denních změn v objemu moči. Při vyšetření je nutno vyloučit přítomnost interferujících vlivů, jako močová nebo jiná infekce, těžší metabolická dekompenzace diabetu nebo větší předchozí svalová zátěž. Denní albuminurie jeví dosti značnou variabilitu, proto je k definitivnímu stanovení diagnózy nezbytný průkaz pozitivita minimálně dvou ze tří vzorků odebraných v rozmezí 3–6 měsíců. S vyšetřováním mikroalbuminurie 1× za rok se u diabetu 2. typu má začít již od okamžiku zjištění diabetu, zatímco u diabetu 1. typu postačuje zahájení screeningu až po 5 letech trvání onemocnění.

V praxi je obvykle prvním screeningovým postupem u nově vyšetřovaného pacienta běžné vyšetření moči chemicky a vyšetření močového sedimentu; screening mikroalbuminurie zahajujeme pochopitelně až při negativním nálezu na přítomnost bílkoviny (algoritmus screeningu diabetické nefropatie viz obr. 2.1).

Protože závažné postižení ledvin může být u nemocných s diabetem, zejména 2. typu, přítomno i při normální albuminurii, patří k rutinním screeningovým postupům i *vyšetření renální funkce* pomocí stanovení úrovně sérového kreatininu a měření nebo odhadu glomerulární filtrace (GF). Při interpretaci výsledků vyšetření kreatininu je však nutné mít na zřeteli řadu limitujících faktorů, především vliv věku, množství svalové hmoty a příjmu proteinů. Vzhledem k vzájemné hyperbolické závislosti neinformuje navíc hodnota kreatininu zejména v iničiální fázi renálního postižení o reálné míře poklesu glomerulární filtrace.