

DIABETICKÁ NEFROPATIE – NOVÉ MOŽNOSTI LÉČBY

prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Nefrologické oddělení I. interní kliniky 1. LF UK a VFN, Praha

Diabetická nefropatie, zejména na podkladě diabetu 2. typu, je v současné době hlavní příčinou terminálního selhání ledvin v Evropě (včetně České republiky), USA a Japonsku. Morfologickým podkladem onemocnění je difúzní (a u menší části nemocných i nodulární) glomeruloskleróza. Klinicky je diabetická nefropatie charakterizovaná perzistentní (a obvykle postupně narůstající) albuminurií (proteinurií), hypertenzí a progresivním poklesem glomerulární filtrace a vývojem terminálního selhání ledvin, pokud pacient nezemře dříve na jinou, zpravidla kardiovaskulární komplikaci. Z hlediska průběhu lze (zejména u pacientů s diabetem 1. typu) definovat 5 stadií vývoje onemocnění. Časná diagnóza a léčba incipientní diabetické nefropatie má rozhodující význam pro zlepšení prognózy nemocných. Léčba je zaměřena zejména na optimální metabolickou kontrolu diabetu a optimální kontrolu systémové (a glomerulární) hypertenze, obvykle kombinací antihypertenziv, lékem volby jsou inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonisté angiotenzinu II.

Klíčová slova: diabetická nefropatie, hypertenze, inhibitory ACE, antagonisté angiotenzinu.

DIABETIC NEPHROPATHY – NEW POSSIBILITIES OF THERAPY

Diabetic nephropathy, mainly in patients with type 2 diabetes, is now the leading cause of terminal renal failure in Europe (including the Czech Republic), USA and Japan. Diffuse (and, less commonly, also nodular) glomerulosclerosis is characteristic of renal pathology. The clinical picture of diabetic nephropathy typically includes not only persistent (and usually progressively increasing) albuminuria (proteinuria) but also hypertension and a progressive decline of the glomerular filtration rate and a resulting terminal renal failure, if the patient does not succumb to another complication, usually cardiovascular. There are 5 clinical stages in which the natural course of diabetic nephropathy (especially in patients with type 1 diabetes) may be divided. An early diagnosis and treatment of incipient diabetic nephropathy is necessary for improvement of the patient's outcome. The treatment is based mainly on an optimal glycaemic control and an optimal control of systemic (and glomerular) hypertension, usually in combination with antihypertensives, the angiotensin converting enzyme inhibitors and the angiotensin antagonists being undoubtedly the antihypertensive drugs of choice.

Key words: diabetic nephropathy, hypertension, ACE inhibitors, angiotensin antagonists.

Úvod

Diabetická nefropatie, zejména na podkladě diabetu 2. typu, představuje narůstající medicínský a ekonomický problém v zemích západní Evropy (včetně České republiky), USA a Japonsku. V roce 2000 byla v České republice diabetická nefropatie příčinou terminálního selhání ledvin u 33 % dialyzovaných nemocných. Nárůst počtu nemocných zřejmě souvisí se stárnutím populace a zlepšením léčby a prognózy diabetiků 2. typu, kteří se dnes častěji dožijí fáze terminálního selhání ledvin. Odhaduje se, že diabetickou nefropatií má cca 4–8 % nemocných navštěvujících diabetologické poradny.

Hlavními faktory, které ovlivňují u diabetika riziko vývoje diabetické nefropatie, jsou dlouhodobá kontrola glykémie, genetické (etnické) faktory, věk a pohlaví. Metabolická kontrola ovlivňuje riziko vývoje diabetické nefropatie u diabetu 1. i 2. typu. Rozhodujícím faktorem ovlivňujícím u nemocných s diabetickou nefropatií progresi chronické renální insuficience je kontrola krevního tlaku.

Patologický nále z a patogeneze diabetické nefropatie

Typickým histologickým nálezem u diabetické nefropatie je difúzní interkapilární glomeruloskleróza, charakterizovaná zejména rozšířením mezangia a ztlustěním glomerulární bazální membrány, později také zúžením glomerulárních kapilár a vývojem periglomerulární fibrózy. Tyto změny se obvykle vyvíjí u nemocných s alespoň desetiletým trváním diabetu. Trvání diabetu je obvykle možné určit snadno u diabetu 1. typu, ale jen obtížně u diabetu 2. typu. Nodulární interka-

pilární glomeruloskleróza je sice pro diabetickou glomerulosklerózu do značné míry příznačná, vyvíjí se však u méně než poloviny nemocných s diabetickou nefropatií.

V patogenezi (a progresi) diabetické nefropatie hrají důležitou roli genetické faktory (nefropatie se vyvíjí jen u části nemocných s dlouhotrvajícím špatně kompenzovaným diabetem), chronická hyperglykémie pravděpodobně zejména prostřednictvím vzniku tzv. pokročilých produktů glykace (AGEs) a glomerulární hyperfiltrace, hypertenze a hypertrofie. Chronická hyperglykémie může stimulovat fibrózu intersticia ledvin např. prostřednictvím TGF α .

Klinický obraz diabetické nefropatie

Manifestní diabetická nefropatie je charakterizována perzistentní albuminurií (>300 mg/24 hod nebo >200 μ g/min) prokázanou při alespoň dvou stanoveních, mezi kterými uplynulo 3–6 měsíců. Ekvivalentem (makro) albuminurie je u pacientů s manifestní diabetickou nefropatií proteinurie >500 mg/24 hodin. U pacientů s diabetickou nefropatií se v průběhu onemocnění vyvíjí hypertenze (která může být přítomna již v době diagnózy), narůstá proteinurie a dochází k progresivnímu poklesu glomerulární filtrace a nakonec vývoji terminálního selhání ledvin, pokud pacient dříve nezemře na jinou, zpravidla kardiovaskulární komplikaci.

Klinický obraz a vývoj onemocnění

Vývoj diabetické nefropatie lze rozdělit u diabetu 1. typu do 5 stadií, u diabetu 2. typu jsou klinická stadia hůře defino-

vána, hypertenze je často přítomna již před vývojem mikroalbuminurie, proteinurie je přítomna již v době diagnózy asi u 8 % nemocných.

Stadium 1 (hyperfiltracně hypertrofické) se vyskytuje u pacientů s nově diagnostikovaným diabetem 1. typu a je charakterizováno albuminurií, hyperfiltrací (zvýšením glomerulární filtrace o 20–40 %) a renální hypertrofií. Zahájení léčby inzulínem vede k poklesu albuminurie a glomerulární filtrace.

Stadium 2 (latentní) je klinicky bezpříznakové. Albuminurie a krevní tlak jsou normální, glomerulární filtrace zůstává zvýšená. V této fázi (po 2–4 letech) se začínají vyvíjet typické histologické změny v ledvinách. Zlepšená kontrola glykémie snižuje i v této fázi glomerulární hyperfiltraci.

Stadium 3 (incipientní diabetická nefropatie) se vyvíjí u pacientů s průměrnou kontrolou glykémie a konvenční inzulinovou léčbou po 6–15 letech trvání diabetu a je charakterizováno mikroalbuminurií. Glomerulární filtrace může být stále zvýšena nebo se již vrátila k normálním hodnotám. Albuminurie se v tomto stadiu pohybuje v rozmezí 20–200 µg/min (30–300 mg/24 hodin). Vývoj mikroalbuminurie je provázen vzestupem krevního tlaku, i když krevní tlak v této fázi může stále zůstat v „normálním“ rozmezí. Histologické změny v ledvinách v tomto stadiu dále progredují a dochází k redukci filtrační plochy.

Mikroalbuminurie se vyskytuje asi u 20 % diabetiků 1. typu a u 38 % pacientů s diabetem 2. typu (u 5–20 % z nich již v době diagnózy diabetu). Diabetici 1. typu s mikroalbuminurií mají vyšší prevalenci i dalších mikrovaskulárních komplikací, např. prevalence proliferativní retinopatie a slepoty či periferní neuropatie. U pacientů s diabetem 1. typu a mikroalbuminurií je riziko vývoje manifestní diabetické nefropatie vyšší než u mikroalbuminurických pacientů s diabetem 2. typu (50 % vs. cca 20–40 %). U pacientů s diabetem 2. typu má mikroalbuminurie vyšší prediktivní hodnotu pro kardiovaskulární morbiditu a mortalitu než pro vývoj manifestní diabetické nefropatie.

Stadium 4 (manifestní diabetická nefropatie) můžeme diagnostikovat u nemocných s albuminurií vyšší než 200 µg/min (300 mg/24 hodin), což odpovídá proteinurii vyšší než 500 mg/24 hodin. Proteinurie v této fázi roste zhruba o 5–40 % ročně a často postupně dosahuje nefrotických hodnot. Většina nemocných má hypertenzi. Glomerulární filtrace začíná nezdělitelně klesat, typickou rychlostí cca 10 ml/min/rok (tj. cca 0,17 ml/s/rok). Rychlost progresu renální insuficience těsně koreluje s výší krevního tlaku.

Stadium 5 (chronické selhání ledvin vyžadující zařazení do dialyzačně transplantačního programu) se vyvíjí v průměru za 7 let po objevu proteinurie.

Diagnostika

Diagnóza mikroalbuminurie vyžaduje nálezu mikroalbuminurie ve dvou ze tří měření během 3 měsíců. Pro diagnostiku mikroalbuminurie je nejvhodnější vyšetření albuminu ve vzorku z nočního sběru moči, eventuálně stanovení poměru albumin/kreatinin ve vzorku ranní moči. Mikroalbuminurie by měla být vyšetřena minimálně jednou ročně u všech dospělých diabetiků 1. typu více než 5 let od diagnózy diabetu, u di-

abetiků 2. typu má být mikroalbuminurie testována každoročně bezprostředně po diagnóze diabetu.

Diagnóza diabetické nefropatie je obvykle klinická. Postupně narůstající proteinurie u pacienta s diabetem 1. typu trvajícím déle než 10 let s prokázanou mikroalbuminurií v předchozím období, s diabetickou retinopatií, bez mikroskopické hematurie, s normálním sonografickým nálezem na ledvinách vede k diagnóze diabetické nefropatie, aniž by bylo nutno indikovat renální biopsii. U diabetu 2. typu je diagnóza diabetické nefropatie na podkladě klinických dat obtížnější. Proteinurie se může u diabetu 2. typu vyskytovat již v době diagnózy diabetu, retinopatie se vyskytuje u diabetiků 2. typu s proteinurií méně často než u proteinurických diabetiků 1. typu. Malá mikroskopická hematurie se může vyskytovat i u nemocných s diabetickou nefropatií, ale makroskopická hematurie do klinického obrazu diabetické nefropatie nepatří vůbec.

Diferenciální diagnostika

Provedení renální biopsie je třeba zvážit u proteinurických nemocných s diabetem 1. typu (eventuálně i u nemocných s diabetem 2. typu) a krátkým trváním diabetu, náhlým vznikem nefrotické proteinurie, makroskopickou hematurií a nepřítomností retinopatie (tabulka 1). Některé glomerulonefritidy (zejména tzv. membranózní nefropatie) se mohou u diabetiků vyskytovat častěji než u nediabetiků. Histologicky je nutno rozlišit změny glomerulární bazální membrány (např. u membranózní nefropatie) a nodulární změny (např. u membranoproliferativní glomerulonefritidy, amyloidózy, či nemoci z depozice lehkých řetězců).

„Atypický“ nálezu renální insuficience s jen malou proteinurií (<1 g/24 hodin), hypertenzí, eventuálně i sonografickými či izotopovými známkami asymetrie ve velikosti či funkci ledvin vede k podezření na aterosklerotické renovaskulární onemocnění. U nemocných s mikroskopickou (nebo eventuálně i makroskopickou) hematurií a sterlní pyurií je třeba vyloučit ne-

Tabulka 1. Diferenciální diagnostika nefropatie u diabetu

1. typický klinický obraz diabetické nefropatie – renální biopsie není indikována

dlouhá anamnéza diabetu
diabetická retinopatie
v anamnéze mikroalbuminurie
pozvolna narůstající proteinurie
nefrotická proteinurie předchází vývoji renální insuficience
není přítomna mikroskopická hematurie

2. atypická nefrotická proteinurie u diabetika – ke zvážení je renální biopsie k vyloučení glomerulonefritidy u diabetika

krátká anamnéza diabetu
není přítomna diabetická retinopatie
náhle vzniklá nefrotická proteinurie
mikroskopická hematurie

3. renální insuficience s malým močovým nálezem u diabetika – suspekt ní stenóza renální tepny (ischemická nefropatie, renovaskulární hypertenze)

obvykle starší nemocný (>60 let) s klinickými projevy aterosklerózy (ischemická choroba srdeční, chronické srdeční selhání, ischemická choroba dolních končetin, cerebrovaskulární insuficience)
sérový kreatinin obvykle v rozmezí cca 130–200 µmol/l
proteinurie obvykle nižší než 1g/24 hodin
nemocný může, ale nemusí mít hypertenzi

krózu renální papilly a tuberkulózu ledvin. Asymptomatická bakteriurie je u diabetiků častější než u nediabetiků. Podkladem recidivujících uroinfekcí může být také autonomní neuropatie močového měchýře.

Léčba

Léčebné strategie tak mohou být u pacientů s diabetem zaměřeny na:

1. prevenci vývoje mikroalbuminurie (primární prevence)
2. prevenci progresu mikroalbuminurie do manifestní proteinurie (sekundární prevence)
3. ovlivnění progresu renální insuficience
4. léčbu selhání ledvin.

Hlavními léčebnými možnostmi u pacientů s diabetickou nefropatií jsou v současné době optimální kontrola glykémie, antihypertenzní léčba (s preferenčním použitím inhibitorů ACE) a restrikce bílkovin v dietě. Zejména u pacientů s diabetem 2. typu je nejen z důvodu ovlivnění progresu diabetické nefropatie, ale také snížení kardiovaskulární morbidity a mortality indikována hypolipidemická léčba. Pacienti s diabetickou nefropatií by neměli kouřit. Expozice pacientů s diabetickou nefropatií nefrotoickým lékům (např. nefrotoickým radiokontrastním látkám či aminoglykozidům) by měla být minimalizována.

Vliv metabolické kontroly na vývoj diabetické nefropatie

Dobrá kontrola glykémie (průměrný glykovaný HbA_{1c} 7,0 %) intenzivní terapií inzulinem snižuje u normoalbuminurických diabetiků 1. typu ve srovnání s konvenčním inzulinovým režimem (průměrný glykovaný HbA_{1c} 9,4 %) riziko vzniku mikroalbuminurie během devítiletého sledování o více než 35 % (2, 10). Výrazné snížení rizika vzniku mikroalbuminurie (o 25–35 %) „těsnou“ kontrolou glykémie (inzulinem nebo perorálními antidiabetiky) ve srovnání s konvenčně léčenými pacienty (s jen malým rozdílem glykovaného HbA_{1c} 7,0 vs. 7,9 %) bylo možno prokázat během devítiletého sledování i u diabetiků 2. typu (6, 12). Riziko vzniku mikroalbuminurie závisí na hodnotě HbA_{1c} exponenciálně (8 % u nemocných s HbA_{1c} nižším než 6 % a téměř 75 % u nemocných s HbA_{1c} vyšším než 11 % (9)). Doklady pro ovlivnění progresu mikroalbuminurie dobrou glykemickou kontrolou jsou menší než pro prevenci vývoje mikroalbuminurie, zřejmě v souvislosti s narůstajícím vlivem hypertenze. Vliv dobré glykemické kontroly byl prokázán zejména u mikroalbuminurických pacientů s dobrou kontrolou krevního tlaku. Novější studie ukazují, že dobrá kontrola glykémie může u diabetiků přispívat i ke zpomalení progresu chronické renální insuficience.

Intenzivní léčebný režim je vhodný zejména u nemocných mladších 60 let s pozitivní rodinnou anamnézou mikrovaskulárních komplikací. Intenzivní léčebný režim naproti tomu není vhodný u starších nemocných s nově zjištěným diabetem, demencí, selháním ledvin, ischemickou chorobou srdeční či mozkovou, tedy u nemocných, jejichž předpokládané dožití je krátkodobé a kteří jsou více ohroženi přítomnou komorbiditou a rizikem hypoglykemií při intenzivním inzulinovém režimu.

Vliv kontroly systémové a glomerulární hypertenze na vývoj diabetické nefropatie – inhibitory ACE a antagonisté angiotenzinu

U pacientů s diabetickou nefropatií na podkladě diabetu 2. typu byl prokázán úzký vztah mezi cílovým středním arteriálním tlakem a rychlostí progresu chronické renální insuficience (14).

Progrese renální insuficience je u pacientů s diabetickou nefropatií výrazně rychlejší při krevním tlaku vyšším než 140/90. „Intenzivnější“ (cílový krevní tlak nižší než 150/85) kontrola krevního tlaku snížila u diabetiků 2. typu ve srovnání s „méně intenzivní“ kontrolou krevního tlaku (cílový krevní tlak nižší než 180/105) během více než osmiletého sledování mortalitu související s diabetem o 32 %, riziko cévní mozkové příhody o 44 %, progresi retinopatie o 37 % a riziko mikroalbuminurie o 29 % (13). Podle amerických doporučení (3) i podle doporučení Mezinárodní společnosti pro hypertenzi a Světové zdravotnické organizace (15) je pro diabetiky doporučován cílový krevní tlak nižší než 130/85 a u diabetiků s proteinurií cílový krevní tlak nižší než 125/75.

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) a antagonisté angiotenzinových AT_1 receptorů selektivně dilatují glomerulární eferentní arterioli. Na rozdíl od ostatních antihypertenziv snižují glomerulární tlak výrazněji než systémový krevní tlak a zřejmě i v souvislosti s bloádou některých dalších nepříznivých nehemodynamických účinků angiotenzinu II (např. stimulace fibrózy) mají specifický renoprotektivní účinek.

Vliv inhibitorů ACE na vývoj mikroalbuminurie nebyl jednoznačně prokázán u normotenzních normoalbuminurických pacientů s diabetem, inhibitory ACE ale redukuje mikroalbuminurii a snižují riziko progresu do fáze klinické proteinurie u pacientů s diabetem 1. typu (11) i u pacientů s diabetem 2. typu (9). Léčba inhibitory ACE v průběhu třiletého sledování ve srovnání s placebem (tj. jinou antihypertenzní léčbou) u pacientů s diabetem 1. typu a manifestní proteinurií a mírně sníženou renální funkcí snížila proteinurii a riziko progresu chronické renální insuficience cca o 50 % (4).

I když je pravděpodobné, že inhibitory ACE jsou renoprotektivní i u mikroalbuminurických a proteinurických pacientů s diabetem 2. typu, studie srovnatelné velikosti jako pro diabetiky 1. typu (4) nejsou k dispozici. Naproti tomu, nedávno byly publikovány výsledky rozsáhlých studií léčby mikroalbuminurických a proteinurických pacientů s diabetem 2. typu antagonisty angiotenzinu (PRIME, RENAAL). Vzhledem k tomu, že jde o nová data, která zásadně ovlivňují náš přístup k léčbě diabetiků 2. typu, uvedu jejich design a závěry poněkud podrobněji.

Studie PRIME měla dvě části. V první části (studie IRMA) bylo 590 hypertenzních (krevní tlak $>135/85$) diabetiků 2. typu (ve věku 30–49 let) s mikroalbuminurií a sérovým kreatininem <133 $\mu\text{mol/l}$ randomizováno k dvouleté léčbě placebem nebo antagonistou angiotenzinu irbesartanem v dávce 150–300 mg/24 hodin. K vzestupu mikroalbuminurie >200 $\mu\text{g/min}$ (a vzestupu mikroalbuminurie nejméně o 30 % ve srovnání se vstupní hodnotou) došlo při stejných hodnotách systémového krevního tlaku u 5,2 % pacientů léčených

300 mg irbesartanu, 9,7 % pacientů léčených 150 mg irbesartanu a 14,9 % pacientů léčených placebem. Léčba vyšší dávkou irbesartanu tak ve srovnání s placebem snížila riziko vývoje manifestní diabetické nefropatie o 70 %, a to mechanismem nezávislým na snížení krevního tlaku (7). V druhé části studie PRIME (studie IDNT) bylo 1 715 hypertenzních pacientů s diabetem 2. typu (ve věku 30–70 let) se sérovým kreatininem v rozmezí 106–265 $\mu\text{mol/l}$ a proteinurií $>0,9 \text{ g/24}$ hodin randomizováno k léčbě placebem, amlodipinem (10 mg denně) nebo irbesartanem (300 mg denně) a sledováno v průměru 2,6 let. Léčba lasarfanem snížila ve srovnání s placebem kompozitní primární sledovaný parametr (*zdvojnásobení sérového kreatininu, vývoj terminálního selhání ledvin nebo smrt*), *riziko zdvojnásobení sérového kreatininu o 20 % a riziko vývoje terminálního selhání ledvin o 28 %*. Proteinurie poklesla u pacientů léčených irbesartanem o 33 %, zatímco u pacientů léčených placebem jen o 10 % (5). V další velké studii (RENAAL) bylo 1513 většinou (94 %) hypertenzních pacientů s diabetem 2. typu, sérovým kreatininem v rozmezí 115–265 $\mu\text{mol/l}$ a proteinurií $>0,5 \text{ g/24}$ hodin randomizováno k léčbě placebem nebo losartanem (50–100 mg denně) a sledováno v průměru 3,4 roku. Léčba losartanem snížila ve srovnání s placebem kompozitní primární sledovaný parametr (*zdvojnásobení sérového kreatininu, vývoj terminálního selhání ledvin nebo smrt*) o 16 %, došlo ke zdvojnásobení sérového kreatininu o 25 % a vývoji terminálního selhání ledvin o 28 %. U pacientů léčených losartanem klesla proteinurie o 35 %, zatímco u nemocných léčených placebem se proteinurie významně nezměnila (1). Je tedy zřejmé, že antagonisté angiotenzinu jsou renoprotektivní u mikroalbuminurických a proteinurických pacientů s diabetem 2. typu. V současné době nelze rozhodnout, zda mají inhibitory ACE u těchto pacientů srovnatelný, menší nebo dokonce větší efekt, protože studie podobného rozsahu s inhibitory ACE nejsou u mikroalbuminurických a proteinurických pacientů k dispozici.

Inhibitory ACE a antagonisté angiotenzinu také u nemocných s diabetem 2. typu a mikroalbuminurií a diabetem 1. i 2. typu a manifestní diabetickou nefropatií snižují ve srovnání s jinými antihypertenzivy (dihydropyridinovými antagonisty kalcia) výrazněji kardiovaskulární mortalitu. Za zmínku jistě stojí, že ve studii RENAAL klesl u pacientů s diabetickou nefropatií léčených losartanem ve srovnání s placebem počet hospitalizací pro srdeční selhání o 28 % (1). Některé probíhající studie (např. ONTARGET s telmisartanem) by měly prokázat kardioprotektivní účinek antagonistů angiotenzinu u široké skupiny pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem (včetně diabetiků). Kardioprotektivní účinek (redukce kardiovaskulární mortality) byl u podobných pacientů prokázán ve studii HOPE s inhibitorem ACE ramipilem.

Inhibitory ACE nebo antagonisté angiotenzinu jsou tak nepochybně u pacientů s diabetem antihypertenzivem volby a měly by být podávány i normotenzním nemocným nejpozději ve fázi mikroalbuminurie.

Optimální kontrola krevního tlaku s dosažením doporučených cílových hodnot zpravidla vyžaduje léčbu kombinací několika (obvykle 3–7) antihypertenziv. Antihypertenzní a an-

tiproteinurický účinek inhibitorů ACE lze potencovat omezením sodíku v dietě na cca 50 mmol/24 hodin. Antagonisté kalcia (např. verapamil nebo diltiazem) mohou mít také specifický renoprotektivní účinek. Diuretika v malých dávkách potencují antihypertenzní a antiproteinurický účinek inhibitorů ACE. Inhibitory ACE naopak neutralizují jejich hypokalemičující účinek. Betablokátory mohou u diabetiků zhoršit inzulinovou rezistenci a hypertriglyceridémii, jejich použití je však i u diabetiků indikováno v sekundární prevenci infarktu myokardu. V kombinační léčbě lze u diabetiků použít i další skupiny antihypertenziv. Výhodný metabolický profil mají např. novější centrální sympatolytika (agonisté imidazolinových receptorů).

Další léčebné možnosti u diabetické nefropatie

Progresi chronické renální insuficience lze zřejmě u diabetiků ovlivnit i nízkoproteinovou dietou (8). Doklady pro příznivý efekt nízkoproteinové diety na progresi nefropatie u diabetiků jsou ale v současné době nedostatečné a nelze na jejich základě vzhledem k potenciálnímu riziku vývoje či zhoršení malnutrice doporučit širší aplikaci nízkoproteinových diet. Motivovaným pacientům lze doporučit nejspíše mírnou restrikci bílkovin v dietě (0,8 g/kg/den) za trvalých kontrol nutričního stavu.

Hyperlipidémie je zejména u diabetiků 2. typu významným rizikovým faktorem zvýšené kardiovaskulární mortality a zřejmě i vývoje nefropatie a měla by být léčena. Cílový LDL cholesterol by měl být u diabetiků 2. typu s nefropatií (dle NCEP III) nižší než 2,6 mmol/l. Vzhledem k prokázané souvislosti mezi kouřením (a jeho tíží) a vývojem a progresí nefropatie u diabetu 2. typu by měli všichni pacienti s diabetem 2. typu a všichni pacienti s diabetickou nefropatií přestat kouřit.

Léčba terminálního selhání ledvin u diabetické nefropatie

Diabetická nefropatie je dnes celosvětově nejčastější příčinou terminálního selhání ledvin pacienta léčeného dialyzačními metodami nebo transplantací ledvin. Prognóza dialyzovaných pacientů s diabetickou nefropatií je velmi špatná, pět let přežívá 62,2 % dialyzovaných pacientů s renálním selháním nediabetické etiologie, ale jen 30,2 % dialyzovaných diabetiků, zejména v důsledku komorbidit a zvýšené kardiovaskulární mortality způsobené kumulací rizikových faktorů již v časně fázi vývoje onemocnění před zahájením dialyzačního léčení a jejich nedostatečným ovlivněním.

Možnosti léčby terminálního selhání ledvin jsou stejné u diabetiků a nediabetiků: hemodialýza, peritoneální dialýza nebo transplantace ledvin. Mnoho zejména starších diabetiků s diabetickou nefropatií na podkladě diabetu 2. typu není zařazeno do (nebo je vyřazeno z) čekací listiny na transplantaci zejména z důvodů závažné komorbidit, zejména komplikací aterosklerózy. Pro tyto pacienty zůstává jako alternativa pouze hemodialýza a peritoneální dialýza, zřejmě se zhruba srovnatelnou prognózou.

Výhodou *peritoneální dialýzy* je snadné zavedení peritoneálního katetru, dobrá kontrola krevního tlaku, lepší kardiovaskulární stabilita vzhledem k pomalé dlouhodobé ultrafiltraci, sta-

bilní biochemické parametry, delší zachování zbytkové funkce ledvin, větší nezávislost a menší dietní omezení nemocných. Nevýhodami peritoneální dialýzy jsou obvykle kratší doba, po kterou lze peritoneální dialýzu (ve srovnání s hemodialýzou) provádět (opakované peritonitidy a ztráta ultrafiltrační schopnosti peritonea), vyšší riziko infekcí, včetně peritonitidy a infekce v okolí výstupu peritoneálního katetru a hypertriglyceridémie a váhový přírůstek v souvislosti s obsahem glukózy v dialyzačním roztoku. **Hemodialýzu** lze obvykle provádět po delší dobu, má nižší výskyt infekcí a hospitalizací a efektivní ultrafiltraci. Nevýhodou mohou být u diabetiků zejména problémy s cévním přístupem, obtížná kontrola krevního tlaku, časté hypotenze v průběhu hemodialýzy a problémy s omezením příjmu tekutin a dietou.

Diabetici po **transplantaci ledvin** mají lepší přežití a lepší kvalitu života než pacienti léčení dialyzačními metodami. Jednoleté a pětileté přežití štěpů je u transplantovaných diabetiků po vyloučení pacientů, kteří zemřeli s funkčním štěpem, dle většiny studií podobné jako u ediatetiků. Příbuzenské transplantace mají i u diabetiků lepší prognózu než kadaverózní transplantace. Pětileté přežití transplantovaných diabetiků (45–75 %) je ale nižší než u transplantovaných nediabetiků, zejména v důsledku vysoké kardiovaskulární mortality.

Prognóza

Přežití pacientů s diabetickou nefropatií v dialyzačně transplantačním programu je výrazně horší (cca o 50 %) než pacientů s jinými příčinami selhání ledvin. Důvodem je zejména vysoká kardiovaskulární mortalita, související s kumulací a dlouhodobým působením mnoha rizikových faktorů v předdialyzačním období. Také kvalita života dialyzovaných diabetiků je výrazně nižší než nediabetiků.

Prognózu diabetiků v dialyzačně transplantačním programu také zhoršuje pozdní předání pacientů s diabetickou nefropatií do péče nefrologů obvykle s nedostatečnou metabolickou kontrolou, s nedostatečnou kontrolou krevního tlaku,

s nízkým zastoupením pacientů léčených inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a hypolipidemiky, s pozdním založením cévního přístupu, s omezenou možností přípravy na eventuální peritoneální program, atd. Nemalá část diabetiků 2. typu vstupuje do dialyzačního programu pro akutní zhoršení chronické renální insuficience s nutností akutní dialýzy pro hyperkalémii či hyperhydrataci, např. v souvislosti s podáním nefrotoxických antibiotik či radiokontrastních látek, koronární angioplastikou, aortokoronárním bypassem nebo srdečním selháním.

Každý pacient s diabetickou nefropatií by měl být konzultován s nefrologem a dispenzarizován v nefrologické poradně a kontrolován nefrologem minimálně jednou ročně. Pro zlepšení prognózy pacientů s diabetickou nefropatií je důležité, aby byl pacient od fáze časně renální insuficience sledován týmem specialistů (zejména diabetologů, nefrologů, eventuálně dietologů) tak, aby mohly být potřebné intervence zahájeny co nejdříve. Ve fázi časně chronické renální insuficience (sérový kreatinin nižší než 200 $\mu\text{mol/l}$) je třeba se zaměřit na optimalizaci kontroly glykémie, zpomalení progresu chronické renální insuficience a prevenci dalších diabetických komplikací, zejména kontrolu kardiovaskulárních rizikových faktorů (kouření, hypertenze, hyperlipidémie). Důležitá je také včasná prevence renální kostní nemoci, léčba anémie a zaměření na udržení dobrého nutričního stavu. Důležité je včasné zajištění dialyzačního cévního přístupu, eventuálně peritoneálního katetru, očkování proti hepatitidě B a vyšetření potřebných k eventuálnímu zařazení do čekací listiny pro transplantaci ledvin. Je důležité, aby jak zdravotníci, tak sociální aspekty dialyzační a transplantační léčby byly s pacientem diskutovány včas, mj. také proto, aby si pacient mohl po poradě se svým nefrologem vybrat typ dialyzační léčby. Běžnou praxí je však bohužel zatím (nejen v České republice) spíše než dlouhodobá spolupráce diabetologa s nefrologem předání pacienta do péče nefrologa ve chvíli, kdy je již během velmi krátké doby nutné zahájit chronický dialyzační program.

Literatura

1. Brenner BM, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–869.
2. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group: The effect of intensive treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–986.
3. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413–2445.
4. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–1462.
5. Lewis E, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–860.
6. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103–117.
7. Parving HH, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870–878.
8. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, et al. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases – a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 627–632.

9. Ravid M, Savin H, Jutrin I, et al. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993; 118: 577–581.
10. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 1995; 47: 1703–1720.
11. The EUCLID study group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997; 349: 1787–1792.
12. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS): Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared to conventional treatment and the risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837–853.
13. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317: 703–713.
14. Villarosa IP, Bakris GL. Antihypertensive therapy in type 2 diabetes with nephropathy. In: Ritz E, Rychlik I. *Nephropathy in type 2 diabetes*. Oxford University Press Oxford 1999: 111–136.
15. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151–183.