

NOVINKY V LÉČBĚ DIABETICKÉ NEFROPATIE

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, CSc.

Klinika nefrologie, 1. LF UK a VFN, Praha

Diabetická nefropatie je ve vyspělých zemích nejčastější příčinou terminálního selhání ledvin a její prevalence stále stoupá. Pacienti s diabetickou nefropatií ale v důsledku vysokého kardiovaskulárního rizika častěji umírají na kardiovaskulární komplikace ještě před vývojem terminálního selhání ledvin. Léčba hypertenze s cílovým krevním tlakem nižším než 130/85 mm Hg snižuje u pacientů s diabetickou nefropatií jak kardiovaskulární riziko, tak riziko progresse renální insuficience. Zatímco renoprotektivní účinek inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonistů angiotenzinu je u pacientů s diabetickou nefropatií dobře dokumentován, doklady pro jejich vyšší kardioprotektivitu ve srovnání s jinými antihypertenzivy nejsou u pacientů s diabetickou nefropatií dostatečné.

Klíčová slova: diabetická nefropatie, mikroalbuminurie, inhibitory ACE, antagonisté angiotenzinu, dyslipidémie.

NEWS IN THE TREATMENT OF DIABETIC NEPHROPATY

Diabetic nephropathy is the most frequent cause of end-stage renal failure in developed countries and its prevalence is steadily increasing. Patients with diabetic nephropathy are, however, endangered more by their high cardiovascular mortality than by the development of end-stage renal failure. Treatment of hypertension with the target blood pressure lower than 130/85 mm Hg lowers in patients with diabetic nephropathy not only cardiovascular risk, but also the risk of progression of the renal disease. While the renoprotective effect of the angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin antagonists is well documented, evidence for their higher cardioprotectivity compared to other classes of antihypertensive drugs is rather controversial. **Key words:** diabetic nephropathy, microalbuminuria, ACE inhibitors, angiotensin antagonists, dyslipidemia.

Úvod

Prevalence diabetické nefropatie i jejích terminálních stadií ve vyspělých zemích (západní Evropě, USA a Japonsku) v posledních dvou desetiletích dramaticky roste a je v současné době **hlavní příčinou chronického selhání ledvin** vyžadujícího náhradu funkce ledvin ve většině těchto zemí (18). Přežití pacientů s diabetickou nefropatií v dialyzačně transplantačním programu je přitom výrazně horší než u pacientů s jinými příčinami selhání ledvin.

Zatímco u pacientů s diabetem 1. typu lze dobře identifikovat jednotlivá **stadia diabetické nefropatie** (charakterizovaná normoalbuminurií – exkrece albuminu do 30 mg/24 hodin, mikroalbuminurií – exkrece albuminu 30–300 mg/24 hodin, proteinurií – albuminurií > 300 mg/24 hodin, renální insuficiencí a selháním ledvin), je u diabetu 2. typu vývoj onemocnění podobný, ale jednotlivá klinická stadia nebývají tak jednoznačně odlišitelná. Část diabetiků 2. typu má mikroalbuminurii, či dokonce proteinurii již v době diagnózy diabetu.

Pacienti s diabetickou nefropatií mají ve srovnání s diabetiky bez mikroalbuminurie či proteinurie **zvýšené kardiovaskulární riziko**, které dále roste s progresí chronické renální insuficience.

Prevence a léčba diabetické nefropatie

Léčebné strategie mohou být u pacientů s diabetem z hlediska diabetické nefropatie zaměřeny na:

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

Vzhledem k tomu, že vývoj nefropatie dále zvyšuje vysoké kardiovaskulární riziko pacientů s diabetem, musí být léčebná opatření u diabetické nefropatie také zaměřena na **primární i sekundární prevenci kardiovaskulárních komplikací**.

Hlavními léčebnými možnostmi u pacientů s diabetickou nefropatií jsou v současné době optimální kontrola glykemie a antihypertenzní léčba (s preferenčním použitím inhibitorů ACE), méně významná je restrikce bílkovin v dietě. Zejména u pacientů s diabetem 2. typu může být nejen z důvodu snížení kardiovaskulární morbidity a mortality (a potenciálně také zpomalení progresse diabetické nefropatie) indikována hypolipidemická léčba. U pacientů s diabetickou nefropatií je také indikována antiagregační léčba. Pacienti s diabetickou nefropatií by měli dodržovat režimová opatření (diabetická dieta, omezení nasycených tuků, omezení cholesterolu, doporučuje se redukce váhy, u hypertenzních pacientů je vhodná redukce příjmu soli do 5 g/24 hodin, omezení příjmu alkoholu a pravidelné cvičení – např. 30 min rychlejší chůze alespoň 4x týdně, zanechání kouření).

V dalším textu se zaměřím pouze na vybrané nové informace týkající se antihypertenzní

a hypolipidemické léčby u diabetické nefropatie na podkladě diabetu 2. typu. Nebudu se zabývat ani vlivem kontroly glykemie na vývoj diabetické nefropatie, ani náhradou funkce ledvin u diabetiků s terminálním selháním ledvin.

Léčba arteriální hypertenze u diabetické nefropatie na podkladě diabetu 2. typu – jaký je optimální cílový krevní tlak?

Arteriální hypertenze se vyskytuje u cca 50–70% nemocných s diabetem 2. typu. Hypertenze je často přítomna již před rozvojem mikroalbuminurie jako součást tzv. **metabolického syndromu** (obezita, inzulinová rezistence, dyslipidémie, hypertenze). Hypertenze se vyskytuje u pacientů s diabetem 2. typu a mikroalbuminurií a proteinurií častěji než u normoalbuminurických nemocných. Pokles glomerulární filtrace je u hypertenzních diabetiků 2. typu s manifestní diabetickou nefropatií rychlejší než u pacientů normotenzních.

Metaanalýzy klinických studií u pacientů s diabetickou nefropatií na podkladě diabetu 2. typu ukazují na **úzký vztah mezi cílovým středním arteriálním tlakem a rychlostí progresse chronické renální insuficience** (21).

Dle sekundární analýzy studie RENAAL (3) má **vstupní systolický krevní tlak větší vliv na renální prognózu pacientů s diabetickou nefropatií než diastolický krevní tlak**. Nejhorší renální prognózu mají pacienti s nejvyšším pulzovým tlakem (s největší systolicko-diastolickou diferencí). Cílový systolický krevní tlak nižší než 130 mm Hg je u pacientů

s diabetickou nefropatií na podkladě diabetu 2. typu spojen s lepší renální prognózou.

Podle amerických doporučení (JNC-VII, Chobanian et al., 2003) i podle doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské kardiologické společnosti (9) je proto **pro diabetiky doporučován cílový krevní tlak nižší než 130/85 mm Hg, a u diabetiků s proteinurií dokonce cílový krevní tlak nižší než 125/75 mm Hg.**

Nedávno publikovaná sekundární analýza studie IDNT (Lewis et al., 2003) ale ukázala, že **optimální kardiovaskulární prognózu měli diabetici 2. typu s nefropatií s dosaženým krevním tlakem 120/85 mm Hg** (5). Pokles systolického krevního tlaku pod 120 mm Hg byl spojen se zvýšenou kardiovaskulární mortalitou a zvýšeným rizikem chronického srdečního selhání, pokles diastolického krevního tlaku pod 85 mm Hg byl spojen s nižším rizikem cévní mozkové příhody, ale zvýšeným rizikem infarktu myokardu.

Kontrola (zejména systolického) krevního tlaku především u diabetiků s chronickou renální insuficiencí jistě není snadná a je často v klinické praxi neuspokojivá. Cílový systolický krevní tlak nižší než 130 mm Hg dnes dosahuje v USA jen asi 11% diabetiků, pravděpodobně z důvodů nedostatečné agresivity antihypertenzní léčby ze strany lékařů, event. i z důvodů nedostatečného dodržování ordinované léčby (kompliance) ze strany pacientů (7). Kontrolu krevního tlaku může u pacientů s chronickou renální insuficiencí zlepšit spolupráce praktických lékařů se specialisty (19).

Kardiovaskulární riziko u pacientů s diabetickou nefropatií tedy klesá až k hodnotám 120/85, optimální hodnoty pro renoprotekci mohou být ještě nižší. Tyto hodnoty není snadné dosáhnout ani kombinací několika antihypertenziv, mezi kterými by vždy měly být zastoupeny antagonisté angiotenzinu nebo inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu. Vzhledem k tomu, že velmi nízké hodnoty krevního tlaku mohou být u diabetické nefropatie spojeny se vzestupem kardiovaskulárního rizika, měli by být pacienti s diabetickou nefropatií léčeni intenzivní antihypertenzní léčbou pravidelně kontrolování, u vybraných pacientů může být přínosná ambulantní monitorace a domácí měření krevního tlaku.

Nové informace o vlivu antagonistů angiotenzinu a inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu na vývoj diabetické nefropatie u diabetiků 2. typu

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) snižují u diabetiků 1. typu ve srovnání s jinými antihypertenzivy proteinurii a riziko

progrese chronické renální insuficience cca o 50% (12).

V roce 2001 byly publikovány **výsledky velkých studií s léčbou incipientní (15) a manifestní (6, 13) diabetické nefropatie u pacientů s diabetem 2. typu antagonisty angiotenzinu.**

Ve studii IRMA (15) snížila u hypertenzních mikroalbuminurických diabetiků 2. typu dvouletá léčba antagonistou angiotenzinu irbesartanem v dávce 150 mg nebo 300 mg ve srovnání s placebem při kontrole krevního tlaku riziko vývoje manifestní (proteinurické) diabetické nefropatie z 14,9% na 9,7%, resp. 5,2%. **Irbesartan byl tedy v této studii renoprotektivní nezávisle na svém antihypertenzním účinku a renoprotektivní účinek byl výraznější u pacientů léčených vyšší dávkou irbesartanu.**

Vlivem léčby antagonisty angiotenzinu na vývoj nefropatie u hypertenzních diabetiků 2. typu s proteinurií se zabývaly další dvě velké studie IDNT (13) a RENAAL (6). Ve studii IDNT (13) snížila více než dvouletá léčba irbesartanem v dávce 300 mg denně ve srovnání s amlodipinem v dávce 10 mg denně, resp. placebem při srovnatelné kontrole krevního tlaku riziko zdvojnásobení sérového kreatininu o 37%, resp. 33%. **Irbesartan měl tedy i u pacientů s manifestní diabetickou nefropatií na antihypertenzním účinku nezávislý renoprotektivní efekt.** V podobné studii RENAAL (6) snížila více než tříletá léčba losartanem ve srovnání s placebem při srovnatelné kontrole krevního tlaku riziko zdvojnásobení sérového kreatininu o 25% a riziko první hospitalizace pro srdeční selhání o 32%. **Losartan byl v této studii renoprotektivní (a potenciálně i kardioprotektivní) nezávisle na svém účinku antihypertenzním.** Z podávání losartanu nejvíce profitovali pacienti s pulzovým tlakem větším než 90 mm Hg, u kterých snížil losartan riziko vývoje terminálního selhání ledvin o 53,5% (3).

Ve studii BENEDICT (17) snížila více než tříletá léčba inhibitorem ACE **trandolapilem** nebo kombinací trandolaprilu s verapamilem ve srovnání s placebem při mírně (ale statisticky významně) lepší kontrole krevního tlaku **u normoalbuminurických diabetiků 2. typu riziko vývoje mikroalbuminurie z 10% na 6%, resp. 5,7%.**

Renoprotektivní potenciál inhibitorů ACE a antagonistů angiotenzinu lze pravděpodobně u diabetiků 2. typu zvýšit titrací těchto léků dle proteinurie (albuminurie) do **maximální tolerované dávky** (11). V současné době není jasné, zda má léčba **kombinací inhibitorů ACE a antagonistů angiotenzinu** u pacientů s diabetickou nefropatií podobně jako u pacientů s nediabetickými nefropatiemi (14) větší

efektivitu než monoterapie vyšší dávkou inhibitoru ACE či antagonisty angiotenzinu (2). Vliv inhibitorů ACE a antagonistů angiotenzinu je alespoň u mikroalbuminurických pacientů s diabetem 2. typu srovnatelný (4).

Velké randomizované prospektivní studie tedy prokázaly u hypertenzních normoalbuminurických diabetiků 2. typu příznivý vliv inhibitorů ACE na vývoj mikroalbuminurie, u hypertenzních mikroalbuminurických diabetiků 2. typu příznivý vliv antagonistů angiotenzinu na vývoj proteinurie (albuminurie > 300 mg/24 hodin) a u diabetiků 2. typu s proteinurií příznivý vliv antagonistů angiotenzinu na progresi chronické renální insuficience. Účinek inhibitorů ACE a antagonistů angiotenzinu je pravděpodobně srovnatelný, i když prokázáno to bylo jen pro hypertenzní mikroalbuminurické diabetiky 2. typu. Na základě těchto důkazů jsou **inhibitory ACE nebo antagonisté angiotenzinu vzhledem ke svému renoprotektivnímu účinku lékem volby u všech hypertenzních diabetiků.**

Vliv inhibitorů ACE a antagonistů angiotenzinu na kardiovaskulární prognózu pacientů s diabetickou nefropatií

Pacienti s diabetem 2. typu a mikroalbuminurií a proteinurií mají ve srovnání s kontrolními osobami a také diabetiky bez mikroalbuminurie zvýšenou kardiovaskulární mortalitu. Mortalita na kardiovaskulární příhody je u diabetiků hlavní příčinou zkráceného dožití. **Antihypertenzní léčba snižuje u diabetiků 2. typu kardiovaskulární mortalitu** (UKPDS, 1998, Hansson et al., 1998). Zatímco pro specifický renoprotektivní účinek antagonistů angiotenzinu jsou u pacientů s incipientní či manifestní diabetickou nefropatií na podkladě diabetu 2. typu přesvědčivé doklady (6, 13, 15), **specifický kardioprotektivní účinek inhibitorů ACE a antagonistů angiotenzinu nebyl dosud u pacientů s diabetem 2. typu a diabetickou nefropatií přesvědčivě prokázán**, snad i vzhledem k relativně krátké době sledování pacientů.

Rozdíl ve výskytu kardiovaskulárních příhod nebyl ve studiích RENAAL (6) a IDNT (13) mezi pacienty léčenými antagonisty angiotenzinu a pacienty léčenými jinými antihypertenzivy statisticky významný, až na snížení počtu hospitalizací pro srdeční selhání (6). Dle sekundární analýzy studie IDNT měli pacienti léčení amlodipinem ve srovnání s placebem nižší riziko infarktu myokardu, naproti tomu pacienti léčení irbesartanem měli nižší riziko srdečního selhání (5).

Vzhledem k tomu, že patogeneze různých kardiovaskulárních komplikací (cévní mozkové příhody, infarkt myokardu, srdeční selhání) se

významně liší, bude zřejmě v budoucích studiích vhodnější sledovat vliv léčby na tyto parametry samostatně. Na základě současných informací se zdá, že pro kardioprotektivní účinek antihypertenzní léčby je u pacientů s diabetiky 2. typu a nefropatií důležitější dosažený krevní tlak než typ použitého antihypertenziva (5).

Léčba dyslipidémie u pacientů s diabetickou nefropatií

Diabetická dyslipidémie je charakterizována především hypertriglyceridemií, snížením HDL cholesterolu, zvýšenou koncentrací IDL a VLDL a zvýšeným zastoupením malých denzních LDL částic. Tento typ dyslipidémie **zvýšuje významně riziko vývoje aterosklerotických komplikací** (16).

Dle posledních doporučení amerického National Cholesterol Education Program (NCEP, ATP III, Executive Summary, 2001) má být diabetes pokládán z hlediska kardiovaskulárního rizika za ekvivalent ischemické choroby srdeční, protože **pacienti s diabetem, kteří dosud neměli infarkt myokardu, mají stejné desetileté kardiovaskulární riziko jako nediabetici po infarktu myokardu**. Diabetici s infarktem myokardu mají také významně vyšší krátkodobou i dlouhodobou mortalitu než nediabetici. **Pacienti s diabetem by proto měli mít LDL cholesterol nižší než 2,6 mmol/l** a měli by být léčeni kromě diety, kontroly glykémie, omezení příjmu alkoholu a režimových opatření (viz výše) statiny, pokud mají LDL cholesterol vyšší než 3,3 mmol/l. Doporučení NCEP byla dále rozvinuta American Diabetes Association (ADA, 2003): cílovou hodnotou LDL cholesterolu je u diabetiků 2,6 mmol/l, farmakologická **léčba statiny** by měla být zahájena u pacientů bez manifestní ischemické choroby srdeční, ischemické choroby dolních končetin a cerebrovaskulární příhody v anamnéze při hodnotách LDL cholesterolu vyšších než 3,3 mmol/l, u pacientů s anamnézou kardiovaskulární příhody již při hodnotách LDL cholesterolu nad 2,6 mmol/l.

Diabetici s mikroalbuminurií mají zhruba 2x až 4x vyšší **kardiovaskulární riziko** než normoalbuminuričtí diabetici, toto riziko dále významně stoupá s poklesem glomerulární filtrace. Diabetici 2. typu s hypercholesterolémií

i hypertriglyceridemií mají vyšší **riziko progresivní renální insuficience**.

Sekundární analýza studie CARE prokázala u pacientů s glomerulární filtrací nižší než 1 ml/s příznivý vliv pravastatinu na progresi chronické renální insuficience (20).

V prospektivní randomizované studii 4D byl srovnáván u 1200 dialyzovaných diabetiků 2. typu vliv léčby atorvastatinem v dávce 20 mg denně s placebem na kardiovaskulární

mortalitu (22). Dle předběžných (dosud nepublikovaných výsledků) nebyla kardiovaskulární mortalita léčbou atorvastatinem významně ovlivněna. Léčba statiny by zřejmě měla být u diabetiků zahájena dříve, dokud není poškození cílových orgánů ireverzibilní.

K průkazu event. kardioprotektivního a renoprotektivního účinku léčby statiny u pacientů s diabetickou nefropatií by měly přispět další probíhající studie (AURORA, SHARP).

Literatura

1. American Diabetes Association: Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care*, 2003, 26 (Suppl. 1): S83–S86.
2. Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen ST, et al. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes: the CALM II study. *Diabetes Care*, 2005; 28: 273–277.
3. Bakris GL, et al. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1555–1565.
4. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, 2004; 351: 1952–1961.
5. Berl T, et al. Cardiovascular outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003; 138: 542–549.
6. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, 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.
7. Coresh J, Wei GL, McQuillan G, et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). *Arch. Intern. Med.*, 2001; 161: 1207–1216.
8. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001; 285: 2486–2497.
9. Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 2003; 21: 1011–1053.
10. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*, 2003; 289: 2560–2572.
11. Laverman GD, Remuzzi G, Ruggenenti P. ACE inhibition versus angiotensin receptor blockade: which is better for renal and cardiovascular protection? *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2004; 15 (Suppl. 1): S64–S70.
12. 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.
13. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 34: 851–860.
14. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2003; 361: 117–124.
15. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, 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.
16. Quaschnig T, Wanner C. Dyslipidemia and renal disease: pathogenesis and clinical consequences. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2001; 10: 195–201.
17. Ruggenenti P, Fassi A, Parvano Ilieva A, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2004; 351: 1941–1951.
18. Rychlík I, Miltenberger-Miltenyi G, Ritz E. The drama of the continuous increase in end-stage renal failure in patients with type II diabetes mellitus. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1998; 13 (Suppl. 8): 6–10.
19. Schwenger V, Ritz E. Audit of antihypertensive treatment in patients with renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1998; 13: 3091–3095.
20. Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2003; 14: 1605–1613.
21. Villarsa IP, Bakris GL. Antihypertensive therapy in type 2 diabetes with nephropathy. In: Ritz E, Rychlík I. *Nephropathy in type 2 diabetes*. Oxford University Press, Oxford, 1999; 111–136.
22. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Randomized controlled trial on the efficacy and safety of atorvastatin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis (4D study): demographic and baseline characteristics. *Kidney Blood Press Res.*, 2004; 27: 259–266.