

Diabetes mellitus a mikroalbuminurie

D. Krusová

II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn: Mikroalbuminurie je považována za nezávislý prediktor kardiovaskulární morbidity a mortality a představuje obecný marker endoteliální dysfunkce. U pacientů s diabetes mellitus zejména 1. typu představuje mikroalbuminurie ukazatel incipientní fáze diabetické nefropatie. Progresivní kontinuálně se zvyšující vylučování albuminu do moči je všeobecně uznávaným kritériem pro kategorizaci stupně diabetického ledvinného postižení. Moderní definice diabetické nefropatie tedy zahrnuje stav zvýšeného kardiovaskulárního rizika provázeného – bez terapie – progresivním poklesem renálních funkcí a spojeného s diabetickou retinopatií. Při pozitivním nálezů mikroalbuminurie je nutno zajistit striktní kontrolu kompenzace diabetu a kontrolu systémového tlaku s cílem zamezit další progresi specifických mikrovaskulárních komplikací diabetu. V článku je uveden i přehled epidemiologických dat a současné znalosti o etiopatogenezi mikroalbuminurie u diabetické nefropatie.

Klíčová slova: diabetes mellitus – diabetická nefropatie – mikroalbuminurie – ACE-inhibitory

Diabetes mellitus and microalbuminuria

Summary: Microalbuminuria is considered as an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality and is a general marker of endothelial dysfunction. Microalbuminuria is the indicator of the incipient phase of diabetic nephropathy in diabetes mellitus, and especially in the type 1 diabetes mellitus patients. Progressive continuously growing albumin secretion into the urine is a generally recognised criterion for determining the degree of diabetic renal affection. The modern definition of diabetic nephropathy therefore includes increased cardiovascular risk which – if not treated – is accompanied by progressive decrease in renal functions related to diabetic retinopathy. In the case of a positive microalbuminuria result, strict monitoring of diabetes compensation and of systemic pressure is necessary in order to prevent further progression of specific microvascular complications of diabetes. The article provides an overview of epidemiological data and current knowledge of etiopathogenesis of microalbuminuria in diabetic nephropathy.

Keywords: diabetes mellitus – diabetic nephropathy – microalbuminuria – ACE-inhibitors

Úvod

Diabetická nefropatie (DN) je klasicky definována jako progresivní zvýšení vylučování albuminu do moči, provázené zvýšením krevního tlaku a postupným snižováním glomerulární filtrace, ústící ev. až do konečného selhání ledvin [1]. Pokud je při déle trvajícím diabetu současně přítomna retinopatie, je obecně za příčinu DN považována glomeruloskleróza. Bylo však zjištěno, že mnoho diabetiků, zejména s 2. typem diabetu s přítomnou nefropatií v časně fázi mikroalbuminurie (MAU) a dále neprogredující do terminálního selhání ledvin (end-stage renal disease – ESRD), předčasně umírá na kardiovaskulární nemoci. MAU je považována za nezávislý prediktor kardiovaskulární morbidity a mortality

a představuje obecný marker endoteliální dysfunkce [2,3]. Moderní definice diabetické nefropatie by tedy mohla zahrnovat stav zvýšeného kardiovaskulárního rizika provázeného – bez terapie – progresivním poklesem renálních funkcí a spojeného s diabetickou retinopatií [1].

Mikroalbuminurie (MAU) byla definována jako zvýšení močové exkrece albuminu (albumin excretion rate – AER) nad horní limit pro nediabetické osoby, které není detekovatelné konvenčními testačními proužky používanými pro stanovení proteinurie [4]. V dnešní době však jsou již k dispozici i testační proužky pro stanovení MAU. Progresivní kontinuálně se zvyšující vylučování albuminu do moči je všeobecně uznávaným kritériem pro

kategorizaci stupně diabetického ledvinného postižení. Klasifikace pro výzkumné účely je obvykle dána určením rychlosti vylučování albuminu do moči v časovaném sběru moči, ale pro klinické účely bývá dostatečný poměr albumin/kreatinin v ranním vzorku moči (tab. 1).

Vylučování albuminu do moči je velmi proměnnou veličinou. Svoji roli zde hraje vysoká intraindividuální variabilita (až 40 %) a posturální nebo diurnální kolísání, cvičení, infekce, krátkodobá hyperglykemie či srdeční selhání. Je nutno také brát v potaz vysokou možnost chybného ovlivnění při nesprávném sběru moči. Proto je pro stanovení patologické perzistentní MAU bezpodmínečně nutná pozitivita minimálně 2 ze 3 sběrů moči v průběhu

Tab. 1. Definice abnormálního vylučování albuminu do moči [4,5].

	poměr albumin/kreatinin (mg/mmol)	noční sběr moči (μg/min)	24hod sběr moči (mg/24 h)
normoalbuminurie			
muži	< 2,5	< 20	< 30
ženy	< 3,5		
mikroalbuminurie			
muži	2,5–30	20–200	30–300
ženy	3,5–30		
proteinurie			
muži	> 30	> 200	> 300
ženy	> 30		

4–6 týdnů (ev. 3 ze 4 vyšetření během půl roku), vyloučení nediabetických renálních onemocnění a dalších stavů spojených s přechodným zvýšením AER [6,7].

Epidemiologie

Diabetes mellitus 1. typu

Již při stanovení diagnózy jsou u diabetu 1. typu patrné abnormality renální funkce. Jde o glomerulární hyperfiltraci (glomerular filtration rate – GFR), zvýšené vylučování albuminu do moči a zvětšenou velikost ledvin. Téměř u všech pacientů se po zahájení léčby inzulinem AER vrací do normálu. Stejně tak poklesá i GFR, i když u 20–40 % nemocných zůstává zvýšená. Předpokládalo se, že tato perzistující hyperfiltrace bude progredovat do nefropatie, ale ukázalo se, že nepředstavuje zvýšené riziko oproti pacientům bez perzistující hyperfiltrace.

U pacientů, u kterých se nikdy DN nerozvine, zůstává AER normální, vyjma období částečně zhoršené kompenzace diabetu nebo během akutních onemocnění, kdy se může objevit tranzientní zvýšení AER do úrovně MAU nebo proteinurie [1,6–8].

U pacientů, kteří progredují do fáze terminálního selhání ledvin, se vyskytuje během prvních 10 roků trvání diabetu prudký vzestup AER, rozvíjející se do MAU. Některé studie předpokládají, že AER zůstává normální po několik let od stanovení diagnózy,

jiné však předpokládají, že prevalence MAU je 6–19 % mezi 1.–5. rokem trvání diabetu [7,9]. Pozdější prevalence je závislá na době trvání diabetu, udává se, že po 15–20 letech trvání diabetu je asi 25 % a po 30 letech dosahuje 40–50 % [10]. Přibližně 1,5–2,5 % pacientů s normální AER ročně přechází do stadia MAU, i když incidence se může díky striktní glykemické kontrole snížit [11,12]. Rizikovými faktory pro přechod z normální AER do MAU jsou výchozí hladiny AER, glykemická kontrola, krevní tlak, a přítomnost retinopatie. Méně pevná vazba je na kouření a přítomnost dyslipidemie. Před rozvojem perzistentní MAU může existovat období intermitentní MAU trvající asi 2–5 roků, pravděpodobně díky každodenní vysoké variaci AER.

Podle dřívějších studií se předpokládalo, že proteinurie (PU) se může rozvinout asi u 80 % mikroalbuminurických pacientů s 1. typem diabetu. Novější studie dokládají, že asi u 30 % pacientů s MAU se AER vrátí k normálu, 50 % zůstane mikroalbuminurických a u 20 % se rozvine PU během 5–9 roků [1,6]. Diskrepance mezi někdejšími a recentními studiemi tkví ve všeobecném zlepšení péče o diabetiky, přesto vysvětlení tak markantních rozdílů je zatím neznámé a nelze je pravděpodobně vysvětlit jen rozdíly v kompenzaci diabetu. Riziko rozvoje MAU do proteinurie je vyšší u pacientů, kteří v době diagnostiky diabetu mají

MAU, než u pacientů s normální AER [13]. Epidemiologické studie také ukazují, že ti pacienti, u kterých se MAU rozvine po kratším trvání diabetu, jsou pro rozvoj PU rizikovější než ti, kteří mají nález MAU až po 15. roku trvání diabetu. Pro rychlost progresu z MAU do PU je velmi důležitá výše krevního tlaku, udává se, že pacienti se středním TK nad 94 mm Hg jsou pro progresi rizikovější. Diabetici 1. typu bez nefropatie mají prevalenci hypertenze podobnou jako je u nediabetické populace. Krevní tlak roste paralelně s exkrecí albuminu, a když se objeví proteinurie, neléčený TK vyšší než 140/90 mm Hg se vyskytuje u více než 80 % pacientů. Nejvyšší incidence PU (asi 3 %/rok) se nachází u pacientů s diabetem v trvání 16–20 roků. Přesto až u 70 % pacientů se z dosud nejasných důvodů manifestní diabetická nefropatie nikdy nevyvine a pokud není přítomna ani po 20–25 letech trvání diabetu, pak je riziko jejího vzniku v dalších letech jen velmi malé [2,4,8].

Pokud AER zůstává v rozmezí MAU nebo nízké proteinurie, zůstává GFR normální nebo zvýšená. Po rozvoji PU dochází postupně k poklesu GFR pod normální rychlosti, která se liší u jednotlivých pacientů, ale u konkrétního pacienta je relativně konstantní. Bez léčby zůstává rychlost poklesu GFR 0,166–0,2 ml/s/rok, což představuje od začátku proteinurie do terminálního selhání ledvin časový úsek asi 8–10 roků [13,14]. Opět nejdůležitější determinantou pro rychlost poklesu GFR je krevní tlak.

U dětských diabetiků se zdá, že velkou roli pro rozvoj MAU hraje puberta. Efekt puberty na prevalenci MAU je nezávislý na glykemické kontrole. Lze předpokládat, že důležitou roli hrají hladiny pohlavních hormonů nebo růstové faktory. Záchyt MAU je častější u dívek, na rozdíl od dospělosti, kdy je častější výskyt u mužů. Zvýšení AER je signifikantně větší u dětí během a po pubertě než před ní a riziko MAU je až 2krát vyšší u puberálních diabetiků ve srovnání s prepubertálními [15].

Diabetes mellitus 2. typu

Recentní data předpokládají, že průběh rozvoje DN u diabetiků 2. typu je obecně velmi podobný jako u typu 1., i když s některými důležitými rozdíly.

Při zjištění diabetes mellitus 2. typu (DM2T) může AER být normální nebo vysoká. Pokud je diabetik dobře kompenzován, může se většinou AER vrátit k normálu. Přesto u 40–48 % MAU perzistuje, což pravděpodobně reflektuje různě dlouhé období diabetu před stanovením diagnózy a vznik ireverzibilního strukturálního poškození ledvin. Studie ukazují, že u pacientů s perzistující MAU jsou v době stanovení diagnózy vyšší hladiny glykemie a glykovaného hemoglobinu. U DM2T neexistují spolehlivá data, výskyt MAU se předpokládá mezi asi 25–55 %, sekční studie mluví o 10–42 % [8,16]. Vztah prevalence MAU k trvání DM2T není tak těsný jako u typu 1. Většinou se ukazuje, že rychlost progresu z normální AER k MAU je přibližně 4 % ročně, tedy o něco vyšší než u 1. typu diabetu. Faktory těsněji spojené s progresí zahrnují základní úroveň AER, glykovaný hemoglobin, krevní tlak a hladinu cholesterolu v séru [17]. U diabetu 2. typu je rovněž méně dat o progresi MAU do PU. Přibližně u 1/3 evropské populace nastane progres do PU během 5 roků, a po 20 letech trvání diabetu je kumulativní incidence PU 27 %, podobně jako u DM1T. Udává se, že mortalita na kardiovaskulární onemocnění je 3krát vyšší u diabetiků než u nediabetiků, a dokonce 37krát vyšší u diabetiků s nefropatií než u pacientů s nefropatií bez diabetu. Díky vysoké prevalenci hypertenze u diabetiků 2. typu (až 91 %) je vztah mezi hypertenzí a MAU a PU méně zřejmý než u 1. typu. Nicméně většina pacientů s MAU nebo PU má hypertenzi a krevní tlak se zvyšující se albuminurií roste [3,18].

Hodnocení samotné diabetické nefropatie je ztížené častou koincidencí s přítomnou hypertenzí. U pacientů s diabetem 1. typu je výskyt hypertenze spojen se vznikem diabetické nefro-

patie, u diabetu 2. typu jde často o hypertenzi esenciální – až ve 40–80 %. Poté, co se rozvine diabetická nefropatie, se v etiologii hypertenze uplatňuje i nefrogenní komponenta. Pokud se objeví MAU u diabetika 1. typu, považujeme ji obvykle za ukazatel incipientní diabetické nefropatie, zatímco u 2. typu diabetu za ukazatel rizika kardiovaskulární morbidity a mortality [1].

Histopatologie ledvin u diabetu

Hlavní specifické projevy diabetické nefropatie se vyskytují jak v glomerulu, tak v tubulárním intersticiu. Diabetická nefropatie je charakterizována histologicky zbytněním glomerulární bazální membrány (BM) a zvětšením frakčního mezangiálního objemu. V časných fázích DN nacházíme zvýšenou GFR, což se vysvětluje zvýšeným intraluminálním objemem a zvětšenou plochou filtračního povrchu kapilár, tedy proměnnou, která určuje glomerulární funkci [1,19,20].

S postupující nemocí jsou změny glomerulární funkce spojeny se změnami v oblasti mezangia, jehož expanze koreluje inverzně s filtrační plochou kapilárního povrchu. Frakční mezangiální objem je důležitější než absolutní: když se relativní objem glomerulu zabíraný mezangiem zvyšuje, relativní filtrační kapilární plocha se snižuje, což vede k redukci GFR. Mezangiální expanze je způsobená jak zvýšenou produkcí, tak redukcí degradace proteinů extracelulární matrix, jako je kolagen typu I a IV, laminin a fibronektin [20,21]. Na rozdíl od ztlustění BM, které je přítomno po 10 letech u většiny pacientů, objem mezangia může být normální dokonce i po 25 letech trvání nemoci. S progresí nemoci mezangium vykazuje většinou difúzní lézi, která se příležitostně rozvíjí do více nodulárního postižení. Tyto tzv. Kimmelstielovy-Wilsonovy noduly jsou tvořeny z extracelulární matrix a jsou patognomonické pro diabetickou glomerulopatii. Mohou se vyskytnout také hyalinní depozita uvnitř Bowmanova pouzdra mezi BM a endo-

teliálními buňkami a v aferentní a eferentní arteriole. Globální glomerulární skleróza nebo okluze, zapříčiněná expanzí mezangia nebo sekundární ischemií při bloádě aferentní arterioly, je hlavním rysem pacientů s poklesem GFR [1,11,22].

Rozvoj proteinurie u diabetické glomerulopatie je spojen s rozšiřováním a fúzí pedicel a redukcí počtu nebo denzity glomerulárních epiteliálních buněk v glomerulu. Důležitým rysem diabetické glomerulopatie je také postižení tubulointersticiální, jehož rozsah je důležitým prognostickým markerem pro renální selhání obecně. Patologické změny zahrnují ztlustění tubulární bazální membrány, tubulární atrofii, intersticiální fibrózu a arteriosklerózu. Předpokládá se, že zvýšená glomerulární filtrace bílkovin u diabetu vede k akumulaci bílkovin v cytoplazmě buněk proximálních tubulů, což zapříčiňuje zánětlivou reakci a v důsledku pak tubulointersticiální fibrózu [16,23]. Stupeň intersticiální fibrózy se zvyšující se mezangiální expanzí a s pokračující diabetickou glomerulosklerózou znamená progresi závažnosti arteriosklerózy, což může být spojeno se vzestupem krevního tlaku. A tato korelace se stává ještě těsnější, když se objeví proteinurie.

Patofyziologie vylučování albuminu do moči u diabetiků

Bariéru mezi lumenem glomerulární kapiláry a močovým prostorem Bowmanova pouzdra lze považovat za membránu s póry pokrytou negativním elektrickým nábojem, který poskytují molekuly heparansulfátu, kyseliny sialové a jiné proteoglykany. Tímto negativním nábojem a omezenou velikostí pórů filtrační bariéry omezuje glomerulus pasáž plazmatických proteinů do močového prostoru. V časných fázích renálního onemocnění, když je přítomna mikroalbuminurie, je mírně zvýšená clearance albuminů, polyaniontů o molekulární hmotnosti 69 kDa a imunoglobulinů G (IgG) o velikosti 150 kDa. Pravděpodobně jde o důsle-

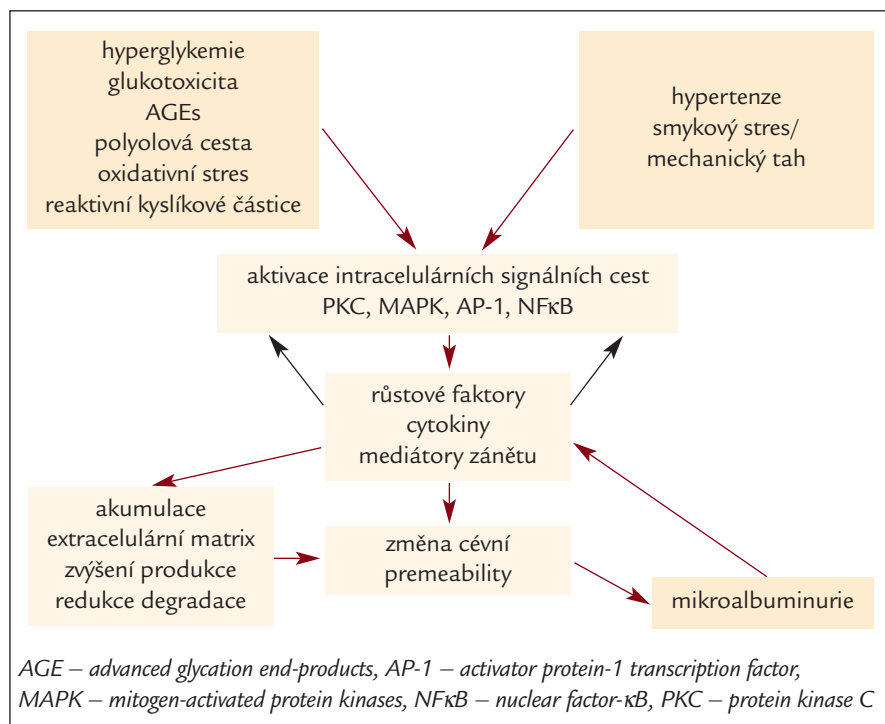


Schéma 1. Patogeneze diabetické nefropatie [1].

dek zvýšeného transglomerulárního tlaku, který podporuje zvýšení filtrace proteinů bez ohledu na jejich náboj. Když se albuminurie zvyšuje, dochází k disproporcionálnímu vzestupu clearance albuminu, vedoucímu k poklesu poměru clearance IgG ku albuminu (vysoce selektivní proteinurie). Předpokládá se, že toto zvýšení albuminurie je sekundární při ztrátě elektronegativity BM [4,24]. V pozdějších stádiích nemoci, při rozvoji trvalé těžké makroalbuminurie, se zvětšuje velikost pórů a glomerulární filtrační bariéra ztrácí svoji selektivitu podle velikosti a následuje nízkoselektivní proteinurie. Nakonec u pokročilého renálního selhávání, když se vyskytuje i postižení tubulů, je proteinurie je původu smíšeného, jak glomerulárního, tak i tubulárního. Rozvoj samotné PU vede ke zvýšenému vychytávání makromolekul v mezangiu, a tím dalšímu poškození mezangiálních buněk [2,25].

Patogenetické mechanismy diabetické nefropatie

Existují dva zásadní rizikové faktory pro rozvoj diabetické nefropatie: kompenzace diabetu a hypertenze.

Klíčovou roli v patofyziologii rozvoje DN hraje hyperglykemie. Musí však existovat ještě další faktory, zejména hemodynamické se zvýšením glomerulárního kapilárního tlaku, protože rozvoj proteinurie u diabetiků na stejné úrovni metabolické kompenzace je časově velmi rozdílný a u některých se dokonce nikdy nemusí vyskytnout. S vysokou pravděpodobností lze předpokládat jistou genetickou predispozici pro vznik nefropatie s tím, že u asi 20 % populace je velice nízká a u 5 % vysoce významná.

Druhým rizikovým faktorem pro akceleraci vývoje mikrovaskulárních komplikací u diabetiků je dlouhodobě zvýšený krevní tlak a není pochyb o příznivém vlivu normálního arteriálního tlaku na zpomalení progresu diabetické nefropatie.

Hyperglykemie

U diabetiků, u kterých se rozvíjí MAU a PU, jsou hladiny HbA_{1c} vyšší. Intenzivní léčba diabetu redukuje riziko přechodu z normoalbuminurie do MAU asi o 35 %. Nedostatečná kompenzace diabetu se podílí na rozvoji

diabetické nefropatie následujícími mechanismy (schéma 1).

1. Glukotoxická

Vysoká koncentrace glukózy přímo mění uložení extracelulární matrix. V mezangiálních buňkách hyperglykemie indukuje hypertrofii buněk a zvyšuje genovou expresi a sekreci bílkovin komponent extracelulární matrix, jako je kolagen, laminin a fibronectin. Podobně je v tubulárních epiteliálních buňkách při hyperglykemii zvýšen typ I a typ IV kolagenu mRNA. Dochází k redukci metaloproteináz, enzymů odpovědných za degradaci extracelulární matrix. V mezangiálních buňkách indukuje vysoká hladina glukózy transkripci a sekreci TGFβ1 (transforming growth factor β1), jednoho z nejvýrazněji proskleroticky působících cytokinů [21]. Renální buňky, stejně jako buňky jiných míst diabetických vaskulárních komplikací, nemají žádný požadavek inzulínu pro vstup glukózy, a tak intracelulární hladina glukózy daleko lépe odráží její plazmatickou koncentraci [19]. Zvýšená exprese glukózových buněčných transportérů GLUT-1 vede ke zvýšenému vstupu glukózy se sekundárním zvýšením exprese aldózo-reduktázy a aktivací proteinkinázy C (PKC), což má za následek zvýšenou produkci extracelulární matrix. Podle posledních poznatků se předpokládá, že v rozvoji diabetických chronických komplikací se uplatňuje hexozaminová cesta vedoucí k aktivaci PKC a zvýšením exprese TGFβ1 [20].

2. Neenzymatická glykace

Trvalá hyperglykemie vede k neenzymatické glykaci proteinů. Glykace vyplývá z expozice lyzin-amino-terminálních skupin bílkovin vysoké koncentraci glukózy, což vede ke zvýšení kovalentní vazby glukózy na protein. Výsledná Schiffova báze podstupuje přeskupení na relativně stabilní formu ketoaminů, Amadoriho produkt. Tyto glykované proteiny podstupují progresivní dehydrataci, cyklizaci, oxidaci

a vznikají reaktivnější karbonylové sloučeniny, 3-deoxyglukozon a tzv. pokročilé produkty glykace (AGE). Reakce není reverzibilní a produkty se postupně akumulují v tkáních, v ledvinách se ukládají jak v glomerulu, tak i v tubulu. Tato akumulace probíhá paralelně s rozvojem MAU, dochází k mezangiální expanzi a ztlustování bazální membrány. Byly identifikovány četné vazebné proteiny pro AGE, včetně jejich specifického receptoru (RAGE) [26]. Tyto jsou přítomny na mnoha typech buněk včetně mezangiálních, glomerulárních, epitelálních a tubulárních. Interakce mezi AGE a RAGE slouží k degradaci AGE, ale také indukuje syntézu a uvolňování cytokinů, jako jsou TGF β 1, PDGF (platelet-derived growth factor) a IGF (insulin-like growth factor). To vede ke zvýšené produkci a glykaci kolagenu, lamininu a fibronektinu v bazální membráně, přičemž dochází k aktivaci endotelové buňky [27]. Tím je potom vysvětlena i změna funkce struktury proteinů bazální membrány glomerulů, proliferace mezangia a morfologie cévní stěny, a je tak ovlivněna permeabilita BM.

3. Polyolová cesta a oxidační stres

V polyolové cestě je glukóza redukována aldózo-reduktázou na sorbitol. Chronická hyperglykemie vede k akumulaci sorbitolu v řadě tkání včetně renálních tubulů a glomerulů, což může vést k tkáňovému poškození při změnách buněčné osmoregulace, způsobených deplecí myoinozitolů, a při změnách buněčných redoxpotenciálů. Vysoká koncentrace glukózy zvyšuje produkci reaktivních kyslíkových částic (ROS), které se zdají být zahrnuty do akumulace sorbitolu. Dochází k zvýšení poměru redukovaného NADH ku NAD⁺, což navozuje podobnou situaci redoxních změn jako při hypoxii (tzv. hyperglykemická pseudohypoxie) [28]. Zvýšení NADH vede společně s Ca⁺⁺ k aktivaci proteinkinázy C (PKC), zejména její izoformy PKC β , která je klíčovým enzymem buněčné

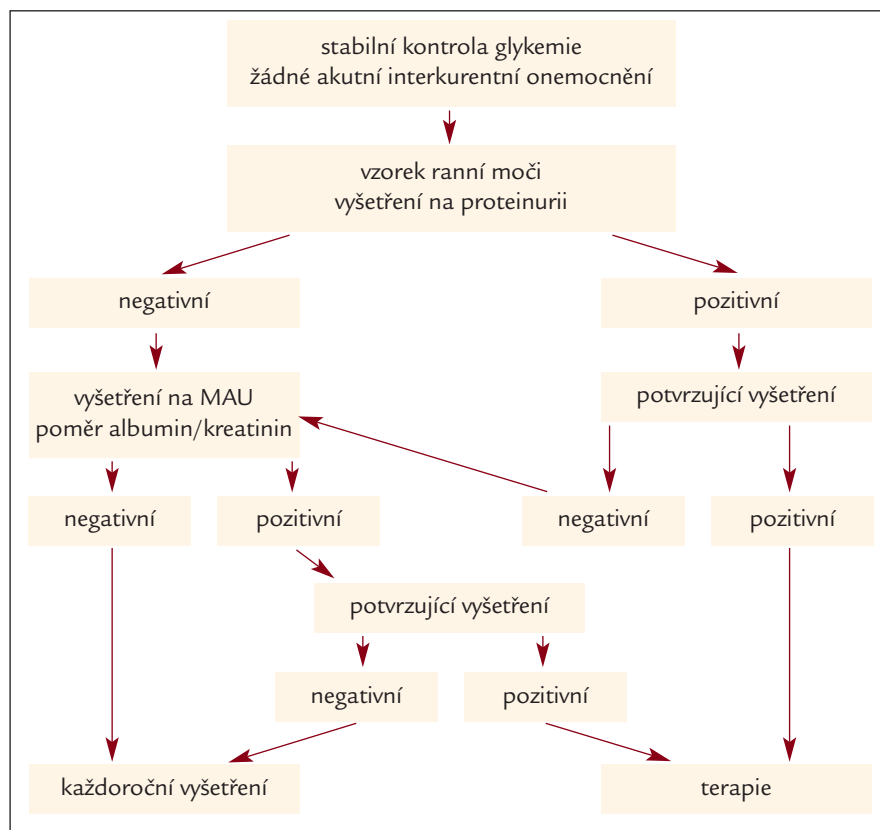


Schéma 2. Plán vyšetření na mikroalbuminurii u diabetu [1,53].

signalizace [25]. Tento enzym při hyperglykemii zvyšuje syntézu prostaglandinů a endotelinu-1 a mění syntézu NO. Dochází k aktivaci MAPK (mitogen-activated protein kinase), která je pravděpodobně intracelulárním mediátorem vedoucím k nadprodukci mezangia. Sorbitolová cesta tak hraje důležitou roli v cytozolovém redukčním stresu, který je jednou z hlavních součástí patogeneze mikrovaskulárních diabetických komplikací [1].

4. Renin-angiotenzinový systém

Je dobře známo, že renin-angiotenzinový systém (RAS) je aktivní nejen v krvi, ale i v lokální tkáni. Angiotenzin II (All) je peptid s účinky hemodynamickými (konstrikce v. efferens se zvýšením intraglomerulárního tlaku), má však také autokrinní a parakrinní účinky. All je současně je zařazovaný do skupiny proliferativních hormonů, odpovědných za stimulaci tvorby a inhibici degradace extracelulární matrix. Aktivace AT₁ receptorů angiotenzinem II může vést k časné ex-

presi genů mezangiálních buněk a také k vyšší expresi genu časné růstové odpovědi (early growth response gene-1, EGR-1) a c-fos genu, tvořící aktivátor proteinu-1 (AP-1). Tato aktivace vede k urychlení buněčného růstu mezangiálních buněk v odpovědi na tvorbu růstových faktorů IGF1, PDGF, VEGF (vascular endothelial growth factor), TGF- β [7,21,29]. Angiotenzin konvertující enzym (ACE) je identický s kinnázou II, která odbourává vazodilatačně působící bradykinin. Tato úzká provázanost RAS s kalikrein-kininovým systémem je velmi důležitá mimo jiné i z hlediska ovlivnění metabolismu glukózy v organizmu. Hemodynamické změny a expanze mezangia vedou k mechanickému tahu a buňky jsou vystaveny projevům smykového stresu, což vede k indukci tvorby VEGF [29].

Průběh a stadia diabetické nefropatie

Počáteční abnormality znamenají zvětšení velikosti ledvin, glomerulární

Tab. 2. Stadia diabetické nefropatie [1,14].

stadium	roky trvání DM	laboratoř	GF	komplikace
latentní		norma	↑	–
incipientní	2–10	MAU intermitentní	norma	–
	10–15	MAU trvalá		
manifestní	15–20	PU	↓	retinopatie neuropatie
CHRI ESRD	nad 20	↑ S-U, S-Kr	↓	progrese

hypertrofii a hyperfunkci. V této fázi je vylučování albuminu normální, ale mírná elevace může být demaskována tělesným cvičením a nedostatečnou kompenzací diabetu. U části pacientů se pak intermitentní albuminurie rozvíjí v trvale zvýšenou mikroalbuminurii. Hovoříme o incipientním stadiu DN, které je důležité nejen z hlediska možnosti včasného zachytu diabetických změn v ledvinách, ale zejména proto, že je zde možnost terapeutickým zásahem vrátit AER k normě, je to tedy poslední reverzibilní stadium (obr. 2).

Pokud není u pacientů řešena hypertenze a nedostatečná kompenzace diabetu, může postižení ledvin pokračovat typicky 15–20 let po začátku diabetu 1. typu do stadia manifestní nefropatie, charakterizovaného klinickou proteinurií, hypertenzí a redukcí GF. Zde lze správně vedenou terapií již jen usilovat a zabránění další progrese diabetické nefropatie. Když hladina S-kreatininu dosáhne 200 $\mu\text{mol/l}$ a GFR klesá průměrnou rychlostí 0,2 ml/s/rok, dochází k akceleraci i ostatních dlouhodobých komplikací diabetu a postupnému přechodu do konečného stadia generalizovaného glomerulárního postižení a terminálního renálního selhání s nutností náhrady funkce ledvin [13,14] (tab. 2).

Terapie mikroalbuminurie

V primární prevenci je nutné zavést terapeutická opatření, která redukuje riziko vzniku diabetické nefropatie. Jde o striktní kontrolu kompenzace diabetu a krevního tlaku, která redukuje riziko vzniku nefropatie. Stejně důležitá terapie je nutná při nálezu tr-

valé mikroalbuminurie, kdy je tak možno snížit zvýšenou AER, a tím zpomalit progresi diabetické nefropatie.

Léčba diabetu

Existují studie demonstrující, že zlepšení glukózové kontroly signifikantně redukuje riziko MAU. U normoalbuminurických pacientů s diabetem 1. typu léčených intenzifikovaným inzulinovým režimem (HbA_{1c} 7,0 %, tj. 5,4 % dle IFCC) prokázala DCCT studie redukcí relativního rizika rozvoje MAU po 6,5 letech léčby o 39 % a proteinurie o 54 % oproti pacientům v inzulinovém konvenčním režimu (HbA_{1c} 9,1 %, tj. 7,7 % dle IFCC) [30]. Nepotvrdil se však příznivý vliv striktní kompenzace diabetu na případné úplné zabránění pozdějšího rozvoje diabetické nefropatie, která se může vyvinout i u dobře kompenzovaných diabetiků. Také studie UKPDS prokázala u 2. typu diabetu redukcí relativního rizika rozvoje MAU do PU o 30 % (HbA_{1c} 7,0 % vs 7,9 %, resp. 5,4 % vs 6,4 % dle IFCC) po 9–12 letech léčby. Dlouhodobě trvající těsná kontrola glykemie tedy přináší pro pacienty výrazný benefit snížením rizika rozvoje DN [31,32]. Redukci MAU při velmi těsné glykemické kompenzaci potvrzuje i dánská studie STENO. STENO II studie pak ukázala, že dosažení téměř normoglykemie po dobu 2 roků (HbA_{1c} 7,0 %, tj. 5,4 % dle IFCC) zabrání progresi perzistující MAU v klinickou proteinurii [2].

Léčba hypertenze

Rychlost progrese DN závisí významně také na úrovni krevního tlaku. U dobře

kontrolované hypertenze je progrese rozvoje MAU a PU, ev. chronické renální insuficience nižší než u těch, kde se nedaří tlak uspokojivě kompenzovat. Nezbytnou podmínkou je dosažení cílového tlaku 130/80 mm Hg, u pacientů s proteinurií dokonce $\leq 125/75$ mm Hg dle doporučení Americké diabetologické asociace 1997 [33]. Studie HOT dokázala, že terapie hypertenze je důležitá i z hlediska redukce kardiovaskulárního rizika. U diabetiků při cílovém diastolickém tlaku 90 mm Hg ve srovnání s cílovým TK 80 mm Hg bylo riziko infarktu myokardu 2krát vyšší, riziko cévních mozkových příhod vyšší o 40 % a o 77 % vyšší celková mortalita, z toho 3krát vyšší úmrtnost kardiovaskulární [34].

Lékem volby incipientních stadií diabetické nefropatie jsou inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) a blokátory AT_1 receptoru (ARB) – sartany. Bylo prokázáno, že zpomalují progresi diabetické nefropatie více než jiná antihypertenziva při stejné kontrole TK. Účinná jsou i v malých, tzv. nefroprotektivních dávkách, a to mechanismem nezávislým na výši krevního tlaku [35–37]. ACEI vedou ke snížení mohutného vazopresorického působku AT II na straně jedné, na straně druhé zpomalují odbourávání vazodilatačně působícího bradykininu, jenž má i příznivý metabolický efekt prostřednictvím zvýšení inzulinové senzitivity [29]. ACEI se tedy vedle svého antihypertenzního účinku u diabetiků uplatňují i pro své působení metabolické, antiproliferační, parakrinní a pro svůj specifický nefroprotektivní efekt. Snižují systémový tlak, tedy preglomerulární tenzi, působí výraznou vazodilataci v oblasti vaskulárního řečiště, snižují proliferaci mezangiálních buněk i buněk hladkého svalstva cévních stěn, stabilizují endoteliální bariéru glomerulární kapiláry a zvyšují exkreci Na^+ [16,22,36].

Angiotenzin II působí na 2 druhy membránových receptorů, typ 1 a 2 (AT_1 , AT_2). Zdá se, že stimulace AT_1 je

podkladem pro většinu výše popsaných účinků RAS [38], vlastnosti receptoru AT_2 zatím nejsou tak dobře známy. Podávání AT_1 blokátorů může být výhodnější než léčba ACEI ze dvou důvodů. Podávání ACEI může aktivovat alternativní cesty přeměny angiotenzinu I na angiotenzin II a terapeuticky dosažený pokles AII může vést k aktivaci tvorby reninu, a tím i zvýšení hladiny angiotenzinu I. Podáváním ARB se také zvyšuje hladina reninu, angiotenzinu I i II, avšak kompletní blokáda AT_1 receptoru umožňuje využít příznivý efekt stimulace tohoto receptoru s jeho vazodilatačními a antiproliferativními účinky [38]. Pro toto tvrzení existuje řada studií, zabývajících se pozitivním vlivem léčby ACEI i ARB na zpomalení progresu z fáze normoalbuminurie do mikroalbuminurie (u diabetu 1. typu léčených ACEI – studie EUCLID, u pacientů s 2. typem diabetu a normotenzí – izraelská studie RAVID) [39,40]. Smysl má i pozdní zahájení léčby, i když dosažené výsledky, co se týče stabilizace MAU a GFR, jsou horší než při časném zahájení terapie. Progresi diabetické nefropatie u pacientů s již přítomnou MAU při léčbě těmito lékovými skupinami sledovaly další studie (IRMA, ASCOT, HOPE, LIFE, ALLHAT, studie Mogensena) [8,13,18]. Potvrdily snížení nebo stabilizaci AER oproti jiným antihypertenzním lékům, vznik nového diabetu byl u těchto lékových skupin o 25–43 % nižší než u jiných antihypertenziv. Rovněž potvrdily, že kombinace ACEI a sartanů má na systolický i diastolický TK a na MAU vyšší vliv než kterýkoli z těchto léků v monoterapii, vyšší vliv má kombinační léčba i na zlepšení AER u diabetu 2. typu [41]. AT_1 blokátory byly zkoumány i u diabetu 2. typu (studie IRMA-2, DETAIL, RENAAL, IDNT) a potvrzuje se, že příznivý vliv na diabetickou nefropatii sahá nad rámec prostého zlepšení při redukci systémového tlaku [42]. Je nutno zdůraznit, že u diabetiků 2. typu ve fázi MAU je touto terapií významně sníženo

kardiovaskulární riziko a že pro prognózu těchto nemocných je tato okolnost významně důležitější než ovlivnění progresu diabetické nefropatie [8]. Význam podávání ACEI jako prevence rozvoje MAU prokazuje studie BENEDICT. U pacientů s DM 2. typu a hypertenzí bez současně přítomné MAU bylo dosaženo kombinovanou terapií ACEI s nondihydropyridinovým CCB nižší incidence MAU (5,7 %), tedy srovnatelně jako při terapii samotným ACEI (6 %) oproti skupině diabetiků léčených samotným CCB (11,9 %) či placebem (10 %) [43]. Recentní studie (CALM) dokazují, že kombinovaná léčba ACEI + ARB u pacientů s diabetickou MAU vede k signifikantně větší redukci MAU a většímu snížení systémového tlaku oproti monoterapii [44]. Podle provedené metaanalýzy 16 studií zahrnujících 7 600 diabetických pacientů bez nefropatie a 43 studií se 7 700 pacienty s DN bylo prokázáno, že k signifikantní redukci rizika rozvoje MAU u diabetiků bez nefropatie dochází pouze při terapii ACEI, avšak nikoli při terapii ARB. Stejně tak u pacientů s existující DN byl při podávání ACEI prokázán signifikantně větší benefit pro přežití oproti ARB [45].

Probíhající studie (ONTARGET, TRANSCEND and PROTECTION) se zabývají komplexně vlivem této léčby na protekci kardiovaskulární, renální a další [34,46].

Existuje i menší počet prací, které ukazují, že blokátory Ca kanálů (CCB) 2. generace mají rovněž pozitivní vliv na rozvoj iniciační fáze diabetické nefropatie [10,47,48]. Snížením intracelulárního obsahu volného vápníku se projeví jejich cytoprotektivní efekt [48]. Vlastním snížením systémového tlaku zpomalí CCB vývoj glomerulární hypertrofie, dochází ke snížení mitogenního účinku růstových faktorů na ledviny a k ovlivnění uložení depozic makromolekul v mezangiu [26,28]. Rovněž snižují metabolickou aktivitu v reziduálních nefronech a snižují

produkci volných kyslíkových radikálů [48]. Svým působením vazodilatačním na vas afferens i efferens snižují intraglomerulární tlak a mohou mít příznivý vliv na MAU. Práce srovnávající účinek blokátorů Ca kanálů s ACE inhibitory nejsou jednotné, některé považují jejich účinky za srovnatelné [28,47], převažují však studie dokladující lepší renoprotektivní účinek podávání ACEI a AT_1 blokátorů [47,51].

Dietní opatření

Léčbu medikamentózní nutno kombinovat také s dietními opatřeními. Role nízkoproteinové diety v ovlivnění MAU nebyla dostatečně testována, tak jako tomu bylo u krevního tlaku či glykemické kontroly. V malé randomizované studii Guys Hospital bylo zjištěno, že redukce bílkovin ve stravě způsobila signifikantní snížení jak MAU, tak hyperfiltrace, nezávisle na změnách v glykemiích nebo krevním tlaku [4,52]. Rozumným kompromisem může být přibližný příjem 0,8–1 g bílkovin/kg váhy/den. Redukce v příjmu bílkovin by měla zajistit, aby pacient dostával adekvátní náhradu bílkovin s vysokou biologickou hodnotou a aby dieta nebyla deficientní v ostatních nutričních hodnotách.

Závěr

Závěrem lze konstatovat, že včasná léčba iniciačních fází diabetické nefropatie je účinnou zbraní pro prevenci vzniku a progresu manifestního postižení ledvin při diabetu. Proto musí být naší snahou odhalit DN co nejdříve, ihned v počátečních stadiích, kdy je postižení ještě reverzibilní nebo existuje naděje na zabránění či oddálení progresu. Spolehlivým ukazatelem incipientního postižení ledvin u diabetiků je mikroalbuminurie. Při jejím pozitivním nálezu je nutno zajistit striktní kontrolu kompenzace diabetu a kontrolu systémového tlaku. Metodou volby je podání léků skupiny ACE inhibitorů a blokátorů AT_1 receptorů.

Literatura

1. Marshall SM. Clinical features and management of diabetic nephropathy. In: Textbook of Diabetes. 3rd ed. Oxford: Blackwell Science 2006; 53.1–53.22.
2. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen A et al. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32: 219–226.
3. Mogensen CE, Eiskjaer C. Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care* 1995; 18: 572–581.
4. Shaw KM. Diabetic complications. 1st ed. Chichester (UK): John Wiley Sons 1996; 27–52.
5. Škrha J. Laboratorní ukazatel diabetické nefropatie. Sborník na téma diabetické nefropatie při příležitosti XXIX. diabetologických dnů. Luhačovice 1993; 22–29.
6. Perušičová J, Rosolová H, Kvapil M. Mikroalbuminurie. In: Trendy soudobé nefrologie. Praha: Galén 1999; 121–135.
7. Bakker A. Detection of microalbuminuria. Receiver operating characteristic curve analysis favors albumin-to-creatinine ratio over albumin concentration. *Diabetes Care* 1999; 22: 307–313.
8. Tesař V. Vliv léčby inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu a antagonisty angiotenzinu II na vývoj diabetické nefropatie ve stádiu Mikroalbuminurie. In: Perušičová J, Kvapil M, Matoulek M. Trendy soudobé nefrologie. Diabetická nefropatie. Praha: Galén 2003; 11–54.
9. Allen T, Cao Z, Youssef S et al. Role of angiotensin II and bradykinin in experimental diabetic nephropathy. Functional and structural studies. *Diabetes* 1997; 46: 1612–1618.
10. Bakris GL, Weir MR, De Quatro V et al. Effects of an ACE inhibitors/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998; 54: 1283–1289.
11. Bartoš V, Bouček P. Diabetická nefropatie. Praktická diabetologie. Praha: Maxdorf 1996; 181–197.
12. Bartoš V. Standardy péče při diabetické nefropatii. *DMEV* 1998; 2: 97–79.
13. Chatuverdi N, Bandinelli S, Mangili R et al. Microalbuminuria in type 1 diabetes: rates, risk factors and glycemic threshold. *Kidney Int* 2001; 60: 219–227.
14. Mogensen CE. How to protect the kidney in diabetic patients: with special reference to IDDM. *Diabetes* 1997; 46(Suppl 2): S104–S111.
15. Mackin P, MacLeod JM, New J. Renal function in long-duration type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1996; 39: 1116–1124.
16. Caliskan S. Tubular markers in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Turk J Pediatr* 1997; 39: 213–218.
17. Hong CY, Chia KS. Markers of Diabetic Nephropathy. *J Diabetes Complications* 1998; 12: 43–60.
18. Souček M, Widimsky J, Lanska V. Control of Hypertension in Patients with Hypertension, Diabetes and Impaired Fasting Glucose by Czech Primary Care Physician. *Kidney Blood Press Res* 2006; 29: 366–372.
19. Heilig CW, Concepcion LA, Riser BL et al. Overexpression of glucose transporters in rat mesangial cells cultured in a normal glucose milieu mimics the diabetic phenotype. *J Clin Invest* 1995; 96: 1802–1814.
20. Heilig CW, Kreisberg JJ, Freytag S et al. Antisense GLT-1 protects mesangial cells from glucose induction of GLT-1 and fibronectin expression. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280: F657–F666.
21. Gilbert RE, Cox A, Wu 2nd et al. Expression of TGF- β 1 and type IV collagen in the renal tubulointerstitium in experimental diabetes: effects of ACE inhibition. *Nephro* 1998; 47: 141–122.
22. Brown NJ, Vaughan J, Douglas E. Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors. *Brown Circulation* 1998; 97: 1411–1420.
23. Poulsen PL. High normo- or low microalbuminuria: basis for intervention in IDDM. *Kidney Int Suppl* 1997; 63: 15–18.
24. Microalbuminuria Collaborative Study Group. Predictors of the development of microalbuminuria in patients with type 1 diabetes mellitus: a seven year prospective study. *Diabet Med* 1999; 16: 918–925.
25. Agardh CD. The association between retinopathy, nephropathy, cardiovascular disease and long-term metabolic control in type 1 diabetes mellitus: a 5 year follow up study of 44 adult patients in routine care. *Diabetes Res Clin Pract* 1997; 35: 113–121.
26. Škrha J. Etiopatogeneza mikroangiopatických komplikací. Přednáška na celostátním diabetologickém sympóziu v Hradci Králové 4. 6. 1999.
27. Cohen A. Prevention of Diabetic nephropathy. *J Clin Invest* 1995; 5: 2338–2345.
28. Epstein M. The Benefits of ACE Inhibitors and Calcium Antagonists in Slowing Progressive Renal Failure. *Renal Failure* 1996; 18: 813–832.
29. Gruden G, Thomas S, Viberti G. Interaction of angiotensin II and mechanical stretch on vascular endothelial growth factor production by human mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 730–737.
30. Diabetes control and complication Trial (DCCT) Research group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the DCCT. *Kidney Int* 1995; 47: 1703–1720.
31. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications on patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
32. UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 853–865.
33. Cooper ME. Renoprotection with antihypertensive agents in normotensive diabetic subjects. *Diabetes Reviews International* 1998; 7: 12–15.
34. Yusuf S. From the Hope to the Ontarget and the Transcend studies: challenges in improving prognosis. *Am J Cardiol* 2002; 89: 18A–26A.
35. Hall PM. Prevention of progression in diabetic nephropathy. *Diabetes Spectrum*, 2006; 19: 18–24.
36. Unger T, Culman J, Gohlke P. Angiotensin II receptor blockade and end-organ protection, pharmacological rationale and evidence. *J Hypertens* 1998 (Suppl 16): S3–S9.
37. Krusová D. Možnosti diagnostiky a terapeutického ovlivnění časných fází diabetické nefropatie. *Doktorská disertační práce*, MU LF 2001; 1–109.
38. Erley CM. Subpressor doses of angiotensin II do not increase albumin excretion in humans. *Clin Nephrology* 1996; 46: 312–318.
39. EUCLID Study Group: Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin dependent diabetes and normoalbuminuria. *Lancet* 1997; 349: 1787–1792.
40. Ravid M, Brosh D, Levi I et al. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 1998; 128: 982–988.

41. Krusová D, Ševela K. Incipientní stadium diabetické nefropatie a vliv kombinované terapie ACE-inhibitory a blokátory angiotenzinu II. *Vnitř Lék* 2004; 50(Suppl 1): 127–128.
42. Stojiljkovic L, Behnia R. Role of renin-angiotensin system inhibitors in cardiovascular and renal protection: a lesson from clinical trials. *Curr Pharm Des* 2007; 13: 1335–1345.
43. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941–1951.
44. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321: 1440–1444.
45. Strippoli GF, Craig MC, Schena FP et al. Role of blood pressure targets and specific antihypertensive agents used to prevent diabetic nephropathy and delay its progression. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(Suppl 2): S153–S155.
46. Held C, Gerstein HC, Yusuf S ON-TARGET/TRANSCEND Investigators. Glucose levels predict hospitalization for congestive heart failure in patients at high cardiovascular risk. Comment in: *Circulation* 2007; 115: 1334–1335.
47. Crepaldi G. Effects of lisinopril and nifedipine on the progression to overt albuminuria in IDDM patients with incipient nephropathy and normal blood pressure. *Diabetes Care* 1998; 21: 104–110.
48. Krusová D. Antihypertenziva a jejich význam v iniciálním stádiu diabetické nefropatie. *Vnitř Lék* 1999; 44: 664–669.
49. Hrnčiar J, Hrnčiarová M, Jakubíková K. Miesto Ca-inhibitorov v liečbe artériovej hypertenzie. *Vnitř Lék* 1997; 43: 74–80.
50. Parving HH, Tarnow L, Rossing P. Renal protection in diabetes, an emerging role for calcium antagonists. *Cardiology* 1997; 88(Suppl 3): 56–62.
51. Chan JC. Antihypertensive and anti-albuminuric effects of losartan potassium and felodipine in Chinese elderly hypertensive patients with or without non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Nephrol* 1997; 17: 72–80.
52. Pomerleau J. Effect of protein intake on glycaemic control and renal function in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 829–834.
53. Marshall SM. Strategies for monitoring diabetic nephropathy. *Current Med Lit* 1996; 13: 67–72.

as. MUDr. Darja Krusová, Ph.D.
www.fnusa.cz
e-mail: darja.krusova@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 13. 6. 2007
Přijato po recenzi: 3. 8. 2007

www.praktickagyneekologie.cz