

Nové diagnostické a liečebné postupy pri diabetickej nefropatii

Peter Pontuch

IV. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Peter Pontuch, CSc.

Súhrn

Epidemiologické práce ukazujú zvyšujúci sa výskyt diabetickej nefropatie. Diabetici s chronickou obličkovou chorobou sú najväčšou skupinou z pacientov na liečbe nahradzujúcej renálne funkcie. Renal Pathology Society zostavila patologicko-anatomickú klasifikáciu diabetickej nefropatie. Základnými biochemickými diagnostickými parametrami sú albuminúria a odhad glomerulovej filtrácie. Pracovná skupina European Renal Best Practice vypracovala Usmernenia o manažmente diabetikov s chronickou obličkovou chorobou v štádiu 3b CKD a vyššom.

Kľúčové slová: diagnostika diabetickej nefropatie – liečba chronickej obličkovej choroby u diabetikov – výskyt diabetickej nefropatie

Novel diagnostic and therapeutic procedures in diabetic nephropathy

Summary

Epidemiological studies show increasing prevalence of diabetic nephropathy. Diabetic patients with chronic kidney disease are the biggest group from among patients on renal replacement therapy. Renal Pathology Society developed pathological classification of diabetic nephropathy. The cardinal biochemical diagnostic parameters are albuminuria and estimated glomerular filtration rate. European Renal Best Practice work group developed Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher.

Key words: epidemiology of diabetic nephropathy – diagnostics of diabetic nephropathy – therapy of chronic kidney disease in diabetic patients

Výskyt diabetickej nefropatie

Celosvetovo narastá prevalencia diabetu a jeho komplikácií v cieľových orgánoch a štruktúrach. Obličky môžu byť u diabetikov postihnuté nielen častejšou diabeticou nefropatiou, ale aj nediabetickými obličkovými chorobami. Správna diferenciálna diagnostika je dôležitou úlohou pre diabetológa a nefrológa, pretože určuje primeranú liečbu, a tak spomalí progresiu obličkovej choroby.

Prevalencia diabetickej nefropatie u diabetikov 1. typu po 20 rokoch trvania diabetu je 30–40 %, pričom sa zriedkavo objaví v prvých 5 rokoch trvania diabetu. Dôležitým diagnostickým ukazovateľom začínajúcej (incipientnej) diabetickej nefropatie je perzistentná mikroalbuminúria. Zaujímavé z pohľadu jej progresie sú výsledky observačnej štúdie DCCT/EDIC – The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) and the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC), ktorá pokračovala po ukončení štúdie DCCT. Z celej kohorty bolo vybratých 325 diabetikov 1. typu s perzistentnou mikroalbuminúriou a po mediáne sledovania 13 rokov bol vyhodnotený ich renálny status. Progresia z mikroalbuminúrie do makro-

albuminúrie sa zistila u 28 %, zhoršenie obličkových funkcií s poklesom glomerulovej filtrácie pod 60 ml/min u 15 % a konečné štádium obličkovej choroby (end stage renal disease – ESRD) u 4 % pacientov. Na druhej strane však bola pozorovaná regresia z mikroalbuminúrie do normoalbuminúrie až u 40 % diabetikov 1. typu. Boli to najmä diabetici s nižším glykovaným hemoglobínom, nižším krvným tlakom, bez retinopatie, nižším LDL-cholesterolom a triglyceridmi a prevažovali ženy [1].

U diabetikov 2. typu je celková prevalencia diabetickej nefropatie v Európe 10–20 %, avšak ich absolútny počet prevažuje vzhľadom na podstatne väčšiu prevalenciu diabetu 2. typu (DM2T).

Nedávno boli publikované výsledky veľkej nemeckej epidemiologickej štúdie German Chronic Kidney Disease (GCKD). Zaradených bolo 5 217 pacientov vo veku 18–74 rokov s odhadom glomerulovej filtrácie eGFR v rozsahu 30–60 ml/min/1,73 m² alebo s proteinúriou > 0,5 g/24 hod, aj keď bola eGFR > 60 ml/min/1,73 m². V celej kohorte je 60 % mužov vo veku 60 ± 12 (priemer ± SD) rokov s eGFR 47 ± 17 ml/min/1,73 m² a pomerom albumín/kreatinín v moči UACR 51 (9–392; medián,

(IQR) mg/g. Určovanie príčin chronickej obličkovej choroby bolo poznačené vysokým stupňom neistoty, keď v 20 % prípadov bola hlavná príčina neznáma. Kardiovaskulárnu chorobu malo 32 % pacientov, pričom hypertenzia sa nezapočítavala, obéznych s BMI > 30 kg/m² bolo 43 % a súčasných alebo minulých fajčiarov bolo 59 %. Zastúpenie diabetikov v celej kohorte bolo 35 %, ale len u 15 % sa uviedlo, že majú diabetickú nefropatiu. Demografické a klinické údaje boli veľmi podobné u diabetikov s chronickou obličkovou chorobou s predpokladanou diabetickou nefropatiou a bez nej okrem pomeru UACR, ktorý bol vyšší pri diabetickej nefropatii [2].

Do epidemiologickej štúdie Nefriti, vykonanej v diabetologických ambulanciách v rôznych regiónoch Slovenska, bolo zaradených 1 831 diabetikov 2. typu priemerného veku 64 rokov, s trvaním diabetu 9,3 rokov a HbA_{1c} 7,6 %. Albuminúria bola vyšetrená turbidimetricky, odhad eGFR bol vypočítaný pomocou rovnice CKD-EPI. Normoalbuminúriu malo 67,7 %, mikroalbuminúriu 25,2 % a makroalbuminúriu 5 % diabetikov 2. typu. Zastúpenie diabetikov v 1.–5. štádiu chronickej obličkovej choroby (chronic kidney disease – CKD) podľa hodnoty eGFR bolo nasledovné: štádium CKD1 – 42,9 %, CKD2 – 42,8 %, CKD3a – 9,43 %, CKD3b – 3,3 %, CKD4 – 1,2 %, CKD5 – 0,4 % [3].

V ekonomicky rozvinutých krajinách tvoria diabetici najpočetnejšiu skupinu z pacientov novo zaradených na liečbu nahradzujúcu renálne funkcie (renal replacement therapy – RRT), čo zahŕňa hemodialýzu, peritoneálnu dialýzu a transplantáciu obličky. Podiel diabetikov na RRT dosahuje v USA, Nemecku, Japonsku 40–45 %. V roku 2014 bolo podľa ročných hlásení dialyzačných pracovísk pre ÚZIS na Slovensku 3 100 pacientov liečených pravidelnou hemodialýzou, z nich bolo 33 % diabetikov.

Definícia chronickej obličkovej choroby

Chronická obličková choroba sa definuje na základe prítomnosti známk obličkového poškodenia počas viac ako 3 mesiacov alebo pri náleze zníženej GF < 60 ml/min/1,73 m² nezávisle od typu obličkovej choroby. Pre obličkové poškodenie svedčia patologické histologické nálezy a abnormality zistené v krvi, moči alebo zobrazovacími metódami [4].

Glomerulová filtrácia (GF) je hlavným parametrom pri posudzovaní progresie obličkových chorôb. U zdravých osôb závisí od veku, pohlavia a telesnej veľkosti. Od veku 20–30 rokov začína GF klesať asi o 1 ml/min/1,73 m² za rok a vo veku 70 rokov sa zníži priemerne na 70 ml/min/1,73 m².

U dospelých osôb sa odporúča vypočítať odhad eGFR pomocou rovnice CKD-EPI so 4 premennými (vek, kreatinín v sére, pohlavie, rasa). Predtým používaná rovnica MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) systematicky podhodnocuje nameranú mGFR v rozpätí 60–120 ml/min/1,73 m² a nadhodnocuje nameranú mGFR pri hodnotách nad 120 ml/min/1,73 m². Rovnica CKD-EPI znižuje nadhodnocovanie vyšších eGFR, napr. u diabetikov 1. typu s normoalbuminúriou alebo

u darcov obličky [5]. Súčasné poznatky poukazujú na nadradenosť rovnice CKD-EPI nad rovnicou MDRD. Hoci rozdiel medzi vypočítanými hodnotami eGFR pomocou oboch rovníc nie je veľmi veľký, presunie sa asi 1/3 pacientov zo štádia 3a CKD do štádia 2 CKD [6].

Kategórie glomerulovej filtrácie G1–G5 podľa klasifikácie KDIGO [4]:

- G1–GF ≥ 90 ml/min/1,73 m²
- G2–GF 60–89 ml/min/1,73 m²
- G3a–GF 45–59 ml/min/1,73 m²
- G3b–GF 30–44 ml/min/1,73 m²
- G4–GF 15–29 ml/min/1,73 m²
- G5–GF < 15 ml/min/1,73 m²

Patologická klasifikácia diabetickej nefropatie

Renálna biopsia sa vykonáva u diabetikov v diagnosticky nejasných prípadoch s nefrotickou proteinúriou alebo redukovanou glomerulovou filtráciou na vylúčenie nediabetickej obličkovej choroby. Nález mikroalbuminúrie s normálnou alebo zvýšenou glomerulovou filtráciou nie je indikáciou na biopsiu obličky.

Pracovná skupina spoločnosti Renal Pathology Society vytvorila patologickú klasifikáciu so 4 triedami, ktorá je použiteľná v klinickej praxi na histologickú diagnostiku diabetickej nefropatie pri oboch typoch diabetu [7]:

- **trieda I**, zhrubnutie glomerulovej bazálnej membrány: izolované zhrubnutie a len mierne nešpecifické zmeny pri svetelnej mikroskopii
- **trieda II**, expanzia mezangia, mierna (IIa) alebo výrazná (IIb): bez nodulárnej sklerózy, globálna glomeruloskleróza nie je vo viac ako 50 % glomerulov
- **trieda III**, nodulárna glomeruloskleróza (Kimmelstiellove-Wilsonove lézie): nález v mezangiovej matrix aspoň jedného glomerulu, ale bez zmien opísaných v triede IV
- **trieda IV**, pokročilá diabetická glomeruloskleróza, ktorá je prítomná vo viac ako 50 % glomerulov; v dokumentácii sú klinické alebo patologické údaje o tom, že sklerózu možno pripísať diabetickej nefropatii

V súbore 205 japonských diabetikov, ktorí mali na základe renálnej biopsie potvrdenú diabetickú nefropatiu, sa zistovala asociácia medzi patologicko-anatomickými nálezmi a zaradením do hore uvedených tried a klinickými výsledkami. Primárnym výsledným ukazovateľom bola renálna smrť, definovaná ako potreba začať dialyzačnú liečbu. V jednotlivých glomerulových triedach boli v porovnaní s triedou IIa zistené nasledovné riziká renálnej smrti (HR, 95% CI): trieda I – 0,21 (0,04–1,25), trieda IIb – 2,12 (0,89–5,04), trieda III – 4,23 (1,8–9,9), a trieda IV – 3,27 (1,32–8,1). Progresia patologických zmien v glomeruloch bola asociovaná s vyšším rizikom renálnej smrti, čo naznačuje užitočnosť novej patologickej klasifikácie diabetickej nefropatie [8].

V súbore 396 čínskych diabetikov 2. typu, ktorí mali biopsiou potvrdenú diabetickú nefropatiu a boli potom aspoň rok ambulantne sledovaní, sa vyhodnotili histologické lézie podľa hore uvedenej klasifikácie. Primárny re-

nálny výsledný ukazovateľ bol definovaný ako progresia do konečného štádia obličkovej choroby a sekundárny renálny výsledný ukazovateľ ako zdvojnásobenie koncentrácie kreatinínu v sére. Pri hodnotení univariátnou Cox regresiou sa zistil signifikantný vzťah medzi závažnosťou glomerulových a intersticiálnych lézií a klinickými výslednými ukazovateľmi. Nezistila sa korelácia medzi rozsahom vaskulárnych lézií a klinickými výslednými ukazovateľmi [9].

Albuminúria

Stanovenie albuminúrie má zásadný význam v diagnostike včasných štádií diabetickej nefropatie. Na vyšetrenie sa uprednostňuje vzorka ranného moču, ale ak sa vyžaduje presnejšie stanovenie, potom treba vyšetriť vzorku moču zbieraného za určitý čas (nočný 8-hodinový, 24-hodinový). Poradie preferencií pre určenie albuminúrie a proteinúrie je nasledovné:

- pomer albumín/kreatinín v moči
- pomer proteín/kreatinín v moči
- reagenčné prúžky

Mikroalbuminúria je mierne zvýšené vylučovanie albumínu močom v rozpätí 30–300 mg/24 hod (20–200 µg/min). Pretrvávajúca mikroalbuminúria poukazuje na začínajúcu diabetickeú nefropatiu.

Klinická albuminúria (makroalbuminúria) je vylučovanie albumínu močom viac ako 300 mg/24 hod (200 µg/min), čo približne zodpovedá klinickej proteinúrii nad 0,5 g/24 hod.

Pri posudzovaní zvýšenej exkrécie albumínu do moču treba pamätať na to, že albuminúria sa zvyšuje aj pri zlej glykemickej kompenzácií, veľkej telesnej záťaži, vysokom krvnom tlaku, srdcovom zlyhaní a celkovej zápalovej reakcii.

Podľa hodnôt albuminúrie v zbieranom moči alebo pomeru albumín/kreatinín (UACR) v ranej vzorke moču sa určí kategória albuminúrie A1–A3. Ak je prítomná nefrotická albuminúria, uvedie sa to slovné (tab). Štandardy ADA už nepoužívajú termín mikroalbuminúria a makroalbuminúria a odôvodňujú to tým, že albuminúria je kontinuálna premenná [10].

Dva príklady tej istej diagnózy v lekárskech správach:

- diabetickeú nefropatia, štádium 3b CKD, klinická albuminúria
- diabetickeú nefropatia G3b A3

Klinický význam a skríning mikroalbuminúrie

Pretrvávajúca mikroalbuminúria je spoľahlivý ukazovateľ začínajúcej (incipientnej) diabetickej nefropatie

u diabetikov 1. a 2. typu. Mikroalbuminúria silne predpovedá zvýšené kardiovaskulárne riziko nielen u diabetikov najmä 2. typu, ale aj u nediabetikov.

Časové intervaly pri skríningu diabetickej nefropatie [10]:

- **diabetici 2. typu** – u všetkých raz ročne vyšetriť albuminúriu (pomer UACR) vo vzorke ranného moču a koncentráciu kreatinínu v sére (výpočet eGFR)
- **diabetici 1. typu** – skríning začína po 5 rokoch trvania DM1T, pretože pri jeho kratšom trvaní sa ešte nepredpokladá vývin diabetickej nefropatie, raz ročne vyšetriť albuminúriu (pomer UACR) vo vzorke ranného moču a koncentráciu kreatinínu v sére (výpočet eGFR) vyšetriť albuminúriu u každej tehotnej diabetičky!

Pri podozrení na infekciu močového traktu treba urobiť vyšetrenie moču reagenčnými prúžkami na prítomnosť hnisu a mikroskopické vyšetrenie močového sedimentu. Pri pozitívnom náleze sa odošle vzorka moču na kultiváciu.

Nediabetickeú obličková choroba u diabetika

Aj keď je diabetickeú nefropatia u diabetikov najčastejšou chronickou obličkovou chorobou, treba mať na zreteli, že príčinou výraznej proteinúrie u diabetikov môže byť aj nediabetickeú glomerulopatia. Táto sa zistí asi u 10 % proteinurických diabetikov 1. typu a asi u 30 % proteinurických diabetikov 2. typu. Diagnóza nediabetickej glomerulopatie je pravdepodobná, ak sa proteinúria objaví pri kratšom trvaní DM1T ako 5 rokov, ak je vývin nefrotickej proteinúrie neprimerane rýchly v priebehu niekoľkých mesiacov a ak nie je prítomná diabetickeú retinopatia.

Ultrasonografiou obličiek sa presne zistí ich veľkosť, hrúbka a štruktúra parenchýmu a vylúči sa dilatácia panvičiek. Hypertrofia obličiek býva u pacientov s dlhodobou zle kompenzovaným diabetom aj bez obličkovej choroby. Typickým nálezom pri diabetickej nefropatii s redukovanou glomerulovou filtráciou sú väčšie obličky, ako by boli pri rovnako zníženej glomerulovej filtrácii u nediabetika.

Diferenciálnu diagnostiku diabetickej a nediabetickej nefropatie robí diabetológ v spolupráci s nefrológom. Správna diagnóza nediabetickej obličkovej choroby mení stratégiu liečby a tým aj prognózu pacienta.

Diabetik by mal byť vyšetrovaný aj v nefrologickej ambulancii pri poklese GF < 1 ml/s (60 ml/min) alebo pri klinickej proteinúrii > 0,5 g/24 hod.

Tab. Kategórie albuminúrie [10]

kategória	charakteristika	albuminúria (mg/24 hod)	UACR (mg/mmol)
A1	normoalbuminúria	< 30	< 3
A2	mikroalbuminúria	30–300	3–30
A3	klinická albuminúria	> 300	> 30

UACR – pomer albumín/kreatinín (Urine Albumin-to-Creatinine Ratio)

Liečba diabetickej nefropatie podľa štandardov ADA [10]

Optimalizovať glykemickú kontrolu, aby sa redukovalo riziko alebo spomalila progresia diabetickej nefropatie (A).

Cieľové hodnoty:

- $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ – zníži sa výskyt mikrovaskulárnych komplikácií a keď sa to dosahuje už od začiatku diagnostikovania diabetu, zníži sa aj výskyt makrovaskulárnych komplikácií
- $\text{HbA}_{1c} < 8\%$ – je to opodstatnené u diabetikov s opakovanými hypoglykémiami alebo pri pokročilých mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikáciách

Optimalizovať kontrolu krvného tlaku, aby sa redukovalo riziko a spomalila progresia diabetickej nefropatie (A).

Inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo blokátory angiotenzínových receptorov sa neodporúčajú na primárnu prevenciu diabetickej nefropatie, ak má diabetik normálny krvný tlak a normálnu albuminúriu (B).

Inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo blokátory angiotenzínových receptorov sa navrhujú na liečbu diabetikov (okrem gravidných diabetičiek) s mierne zvýšenou albuminúriou (30–299 mg/24 hod) (C) a odporúčajú sa pri albuminúrii > 300 mg/24 hod (A).

Cieľom liečby u diabetikov mladého a stredného veku je znížiť krvný tlak $\leq 130/80$ mm Hg. U diabetikov staršieho veku stačí dosiahnuť krvný tlak $\leq 140/90$ mm Hg. Ak ide mnohoročnú výraznú systolickú hypertenziu, treba tlak znižovať postupne a dočasným cieľom môže byť aj systolický tlak < 150 mm Hg. Diabetikom s dlhotrvajúcim diabetom treba zmerať krvný tlak aj v stojacej polohe, aby sa zistila prípadná ortostatická hypotenzia [11].

Nízkobielkovinová diéta

Neodporúča sa príjem proteínov v strave diabetika s nefropatiou pod 0,8 g/kg/deň (vypočítaný na základe ideálnej hmotnosti), pretože sa nemení glykemická kompenzácia, kardiovaskulárne riziko ani priebeh poklesu glomerulovej filtrácie (A).

Usmernenie o manažmente diabetikov s chronickou obličkovou chorobou v štádiu 3b CKD a vyššom ($\text{eGFR} < 45 \text{ ml/min}$) [12]

Mnohé doterajšie odborné usmernenia boli zamerané na liečbu diabetikov s cieľom zabrániť alebo odhaliť progresiu chronickej obličkovej choroby, definovanej väčšinou prítomnosťou mikroalbuminúrie alebo makroalbuminúrie. Žiadny z dokumentov sa podrobnejšie nezaoberal diabetikmi, ktorí majú výrazne zníženú glomerulovú filtráciu. Táto skutočnosť a nové vedecké a klinické poznatky stáli za rozhodnutím rady European Renal Best/Practice o vypracovaní usmernenia o liečbe diabetikov s chronickou obličkovou chorobou v štádiu 3b CKD a vyššom.

Otázky v usmernení sa týkajú výberu liečby nahradzujúcej renálne funkcie (RRT) pre diabetikov v štádiu 5 CKD,

glykemickú kontrolu a manažmentu kardiovaskulárneho rizika diabetikov v štádiu 3b CKD a vyššom. V nasledujúcom texte uvádzam len niektoré otázky a vyjadrenia. Úplný dokument je na webových stránkach ERA-EDTA a časopisu Nephrology Dialysis Transplantation.

Pri jednotlivých vyjadreniach sú uvedené stupne odporúčaní: 1 (silný), 2 (slabý) a stupne celkovej kvality dôkazu: A (vysoký), B (stredný), C (nízky), D (veľmi nízky). V slovnej formulácii je použité Odporúčame (We recommend) pre stupeň 1 a Navrhujeme (We suggest) pre stupeň 2.

Kapitola 1.1

Majú diabetici v štádiu 5 CKD začať s peritoneálnou dialýzou alebo hemodialýzou ako prvou modalitou?

Odporúčame dať prednosť posúdeniu celkového stavu a preferencie pri výbere liečby nahradzujúcej renálne funkcie (RRT), keďže nie sú dôkazy o nadvrchnosti niektorej z modalít pre diabetikov v štádiu 5 CKD (1C).

Odporúčame poskytnúť pacientom nestrannú informáciu o dostupných liečebných metódach (1A).

Kapitola 1.2

Majú diabetici v štádiu 5 CKD začať dialyzačnú liečbu skôr ako nediabetici?

Odporúčame začať s dialyzačnou liečbou diabetikov na základe tých istých kritérií ako u nediabetikov (1A).

Kapitola 1.3

Preferovaným iniciálnym cievnym prístupom u diabetikov v štádiu 5 CKD je natívna fistula, štep alebo tunelový katéter?

Odporúčame vyhnúť sa tunelovým katétrom ako primárnemu cievnomu prístupu pre diabetikov začínajúcich s hemodialýzou (1C).

Kapitola 1.4

Je transplantácia obličky prínosom pre diabetikov v štádiu 5 CKD?

Odporúčame oboznámiť diabetikov v štádiách 4 a 5 CKD, ktorí sú považovaní za vhodných na transplantáciu, s jej rôznymi druhmi a očakávanými výsledkami (1D).

Navrhujeme pre diabetikov 1. typu v štádiu 5 CKD transplantáciu obličky od živého darcu alebo simultánnu transplantáciu pankreasu a obličky na zlepšenie prežívania vhodných pacientov (2C).

Odporúčame, aby sa nerobila u diabetikov 2. typu v štádiu 5 CKD transplantácia pankreasu alebo simultánnu transplantácia obličky a pankreasu (1D).

Odporúčame, aby samotný diabetes 2. typu nebol považovaný za kontraindikáciu transplantácie obličky u pacientov, ktorí inak spĺňajú zaraďovacie a vyradovacie kritériá pre transplantáciu (1C).

Kapitola 2.1

A. Máme znížiť HbA_{1c} striktnejšou glykemickou kontrolou diabetikov v štádiu 3b CKD a vyššom?

B. Je agresívna liečebná stratégia nadradená voľnejšej liečbe diabetikov v štádiu 3b CKD a vyššom, ktorí užívajú inzulín?

Odporúčame nedosahovať striktnú glykemickú kontrolu, ak táto vedie k ťažkým hypoglykemickým epizódam (1B).

Odporúčame byť obozretný pri sprisňovaní glykemickej kontroly, ak znižujeme $HbA_{1c} < 8,5\%$ (1C).

Kapitola 2.2

Je lepšia alternatíva ako HbA_{1c} na určenie glykemickej kontroly u diabetikov v štádiu 3b CKD a vyššom?

Odporúčame používať HbA_{1c} ako rutinnú referenciu na určenie dlhodobej glykemickej kontroly u diabetikov v štádiu 3b CKD a vyššom.

Kapitola 2.3

A. Je nejaké perorálne antidiabetikum nadradené inému, čo sa týka mortality, komplikácií a glykemickej kontroly diabetikov v štádiu 3b CKD a vyššom?

B. Je maximálna liečba perorálnymi antidiabetikami u diabetikov v štádiu 3b CKD a vyššom lepšia ako skoršie začatie/pridanie inzulínovej liečby?

Odporúčame metformín v dávke upravenej podľa obličkovej funkcie ako liek prvej línie, ak samotné opatrenia životného štýlu nedokážu dostať HbA_{1c} do želateľného rozsahu – obr. 4 v úplnom dokumente [12] (1B).

Odporúčame ako prídavnú liečbu antidiabetikum s nízkym rizikom hypoglykémie – obr. 5, 6 a 7 v úplnom dokumente [12], ak treba zlepšiť glykemickú kontrolu (1B).

Odporúčame inštruovať pacientov, aby dočasne vynechali metformín pri dehydratácii, vyšetreniach s kontrastnou látkou alebo zvýšenom riziku akútneho poškodenia obličiek (1C).

28th European Diabetic Nephropathy Study Group Meeting

Tohoročná schôdza EDNSG sa uskutočnila v Steno Diabetes Center v Gentofte, mestskej časti regiónu hlavného mesta Dánska. Výskumné a klinické tímy z tohto pracoviska sú desaťročia známe vedeckými a klinickými prácami o diabete a jeho komplikáciách, ktoré bývajú publikované v popredných medzinárodných časopisoch. Pevným základom pre špičkový výskum je kvalitná ambulantná zdravotná starostlivosť poskytovaná 5 500 diabetikom. História tohto diabetologického centra siaha do 30. rokov minulého storočia, keď bola založená nemocnica Niels Steensen Hospital. V tom čase začali H. C. Hagedorn a A. Krogh vyrábať stredne dlho účinkujúci inzulín NPH (Neutral Protamine Hagedorn) po získaní práv od vynálezcov inzulínu F. Bantinga a C. H. Besta z Toronta.

Hlavným miestnym organizátorom 28. výročnej schôdzy EDNSG bol prof. Peter Rossing, prezident EDNSG, ktorý je vedúcim Výskumného centra pre diabeticke komplikácie v Steno Diabetes Center. Na podujatí sa zúčastnilo 140 lekárov z Európy, USA, Kanady a Austrálie, ktorí pra-

cujú v experimentálnom a klinickom výskume diabetickej nefropatie.

Experimentálna diabetická nefropatia

V prvej sekcii o podocytoch boli práce o expresii transkripčného faktora FOXC2, sfingomyelinovej fosfodiesterázy a NADPH oxidázy a sekrécii semaforínu 3a vo vzťahu k vzostupu albuminúrie a poklesu glomerulovej filtrácie.

V sekcii o modeloch diabetickej nefropatie sa skúmal pokles antifibrotického proteínu CXCL10, vplyv straty vaskulárneho glykokalyxu syndekanu na albuminúriu, účinok selektívneho antagonistu vazopresínového V2 receptora a protektívny účinok selektívneho agonistu angiotenzínových receptorov 2. typu inhibíciou renálneho oxidatívneho stresu, zápalu a fibrózy.

V sekcii o biológii systémov boli prednášky o solubilnom Nogo-B, ktorý zmierňuje abnormálnu angiogenézu pri diabetickej nefropatii, o hyperglykemiou navodených zmenách mitochondriálnej DNA, ktoré predchádzajú dysfunkcii mitochondrií a o krátkych endogénnych nekódujúcich molekulách microRNA, ktorých profil sa dá zistiť v sére a moči.

Zo zamerania jednotlivých prednášok je vidieť, aký široký je rozsah experimentálneho výskumu diabetickej nefropatie. Pri rôzne presvedčivých výsledkoch je vždy náročné vybrať tie správne a preniesť ich do klinického výskumu.

Cenu EDNSG za najlepšiu prednášku v oblasti experimentálnej diabetickej nefropatie získala práca autorov z Helsínk, Hamamatsu a Bristolu o transkripčnom faktore FOXC2, o ktorom je známe, že je asociovaný s obezitou, inzulínovou rezistenciou a diabetom 2. typu. Zvýšená expresia a jadrová koncentrácia FOXC2 sa pozorovala v podocytoch obezných, inzulín-rezistentných a proteinurických potkanov. Zvýšená expresia FOXC2 v diferencovaných ľudských podocytoch in vitro viedla k dediferenciacii podocytov so zmenou ich morfológie a funkcie [13].

Klinická diabetická nefropatia

V sekcii o prediktorech progresie diabetickej nefropatie bola prezentovaná práca o stanovení takmer neuveriteľného počtu 209 biomarkerov metódami ELISA, spektroskopie a luminexovej platničky. Z nich sa biometrickou metódou AUROC u 35 biomarkerov ukázala vysoko významná asociácia s progresiou diabetickej nefropatie. V iných prácach sa zistila zhoršená remodelácia matrixu účinkom metaloproteináz a tkanivového inhibítora metaloproteinázy 1, čo prispieva k patogeneze vaskulárnych komplikácií.

V sekcii „omics“ bola prednáška o analýze panelu 273 peptidov v moči u 45 pacientov použitím kapilárnej elektroforézy a spektrometrie. Klinickú využiteľnosť panelu CKD273 v súčasnosti testujú v štúdií Priority. V inej práci sa pri hľadaní prediktorov poklesu glomerulovej filtrácie u diabetikov ako najcitlivejšia ukázala kombinácia troch biomarkerov (C-glykozyltrypotán,

pseudouridín, N-acetyltreonín). V procese fibrózy má svoje miesto aj kostný morfogenetický proteín (BMP) a predpokladá sa aj jeho úloha pri vývine fibrózy pľúc a obličiek. Non-albuminurická nefropatia u diabetikov 1. typu sa zistila len u 1,9 % diabetikov 1. typu a bola asociovaná so starším vekom a ženským pohlavím. T-cadherin je receptorom aktívnych foriem adiponektínu a jeho gén CDH13 je asociovaný s vyšším výskytom diabetickej nefropatie. Dve prednášky sa zaoberali hyperurikémiou, pritom v jednej práci sa u diabetikov 2. typu zistila asociácia s rýchlejšou progresiou diabetickej nefropatie a v druhej práci sa u diabetikov 1. typu táto asociácia nezistila.

Cenu EDNSG za najlepšiu prednášku v oblasti klinickej diabetickej nefropatie získala práca autorov z Edmon-tonu, ktorí sledovali dlhodobý vplyv transplantácie pankreatických ostrovčiek na renálnu funkciu príjemcov s eGFR > 30 ml/min s mikroalbuminúriou alebo bez nej. Súbor predstavovalo 111 diabetikov 1. typu, ktorí boli sledovaní aspoň 5 rokov a dostali 1–4 infúzie ostrovčiek. Najčastejšou indukčnou liečbou bol daklizumab (n = 75) a udržiavacou imunosupresiou takrolimus v kombinácii so sirolimom alebo mykofenolátom. Pred transplantáciou bola priemerná eGFR 76 ± 21 ml/min, 5 rokov po transplantácii ostrovčiek klesla na 59 ± 21 ml/min. K poklesu glomerulovej filtrácie došlo aj napriek dobrej kontrole glykémie a krvného tlaku. Autori to pripisujú nefrotoxicite imunosupresív, a preto zdôrazňujú starostlivo zvážiť prínos transplantácie ostrovčiek diabetikom so zníženou glomerulovou filtráciou [14].

Záver

Epidemiologické práce ukazujú stále sa zvyšujúci počet diabetikov, a tým aj výskyt diabetickej nefropatie. Včasná diagnostika obličkovej choroby s vyšetrením albuminúrie a glomerulovej filtrácie pri pravidelných skríningových vyšetreniach diabetikov je nevyhnutným predpokladom čo najskoršieho začatia liečby. Veľké randomizované, placebo kontrolované štúdie s diabetikmi 1. a 2. typu jednoznačne ukázali, že dlhodobá výborná glykemická kompenzácia a účinná antihypertenzná liečba inhibítorom angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo blokátormi angiotenzínových receptorov spomaľuje progresiu diabetickej nefropatie. Nové usmernenia ERA-EDTA prinášajú odpovede na najčastejšie otázky, ktoré súvisia s liečbou diabetikov s chronickou obličkovou chorobou v štádiu 3b CKD a vyššom (< 45 ml/min). Sú to dôležité praktické informácie, pretože diabetici s chronickou obličkovou chorobou sú najväčšou skupinou spomedzi pacientov na liečbe nahradzujúcej renálne funkcie.

Literatúra

1. de Boer IH, Rue TC, Cleary PA et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: Analysis of Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Cohort. *Arch Intern Med* 2011; 171(5): 412–420.
2. Titz S, Schmid M, Köttgen A et al. Disease burden and risk profile in referred patients with moderate chronic kidney disease: composition of the German Chronic Kidney Disease (GCKD) cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(3): 441–451.
3. Martinka E, Pontuch P. The prevalence of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus in Slovakia. The Nefriti Study. In: 51st meeting of European Association for the Study of Diabetes. Stockholm 2015. A1117.
4. KDIGO CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3(1): 1–150. Dostupné z WWW: <http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf>.
5. Inker LA, Levey AS. Estimating GFR using the chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) 2009 creatinine equation: the time for change is now. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(6): 1390–1396.
6. Hallan SI, Gansevoort RT. Moderator's view: Estimating glomerular filtration rate – the past, present and future. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(6): 1404–1406.
7. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(4): 556–563.
8. Mise K, Hoshino J, Ubara Y et al. Renal prognosis a long time after renal biopsy on patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(1): 109–118.
9. An Y, Xu F, Le W et al. Renal histologic changes and the outcome in patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(2): 257–266.
10. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015. *Diabetes Care* 2015; 38(Suppl 1): S4.
11. KDIGO work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 2(5): 1–85.
12. Clinical practice guidelines on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR < 45 ml/min). *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: ii1–ii142. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfv100>>.
13. Datta N, Miura N, Saleem M et al. Overexpression of transcription factor FOXC2 induces dedifferentiation and increased motility of cultured human podocytes. In: 28th European Diabetic Nephropathy Study Group meeting, Gentofte 2015: 12 (Abstract).
14. Oram R, Olateju T, Ling Y et al. 5-year renal outcomes after islet transplantation in 111 subjects with and without CKD/DN. In: 28th European Diabetic Nephropathy Study Group meeting. Gentofte 2015:19 (Abstract).

prof. MUDr. Peter Pontúch, CSc.

✉ pontuch@pe.unb.sk

IV. interná klinika LF UK a UN, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda, Bratislava, Slovenská republika

www.unb.sk

Doručeno do redakce 29. 7. 2015

Přijato po recenzii 30. 9. 2015