

Můžeme novou léčbou ovlivnit dosavadní terapii neřešený zánět a fibrózu u pacientů s DM2 a CKD?

Milan Kvapil

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol

Úvod

Diabetické onemocnění ledvin (Diabetic Kidney Disease, DKD) je chronické onemocnění ledvin (Chronic Kidney Disease, CKD) vznikající na podkladě specifických morfologických a funkčních změn ledvin u nemocných s diabetem 1. i 2. typu, případně s ostatními typy diabetu při nepřítomnosti známek přítomnosti jiné choroby, která by mohla být příčinou poškození funkce ledvin.

DKD se manifestuje dvěma základními příznaky (v čase progredující patologicky zvýšená albuminurie a snižující se glomerulární filtrace). Ty se ve své intenzitě kombinují podle základní příčiny vzniku DKD.

DKD zahrnuje řadu klinických podjednotek, mezi nimiž nejvýznamnější místo zaujímá přímý důsledek hyperglykemie – starším názvoslovím diabetická nefropatie (DN).

DKD patří mezi časté komplikace DM 1. i 2. typu a je nejčastější příčinou chronického renálního selhání (CHRI) ve většině států světa včetně České republiky. Prevalence DKD u diabetiků 1. typu je asi 30 % po 20 letech trvání choroby a asi u 50 % z nich dochází k terminálnímu selhání ledvin do deseti let od nástupu onemocnění.

Etiopatogeneticky (klasická diabetická nefropatie) jde o glomerulopatii vznikající na podkladě mikroangiopatie a obecně změn vaskulárních, resp. makroangiopatie. Důsledkem hyperglykemie jsou oxidační stres a glykace proteinů. K rozvoji přispívá i hypertenze (typicky se vyskytující u diabetu 2. typu), dyslipidemie. Rizikové faktory způsobují ztlustění glomerulární bazální membrány, expanzi mesangia, fibrotické změny vas afferens a vas efferens. Funkčním důsledkem jsou porucha hemodynamiky glomerulu, zvýšená propustnost glomerulární membrány a hyperfiltrace. Změny mohou být difúzní i pouze fokální.

Typickým klinickým nálezem u DN je perzistentní albuminurie (> 300 mg/24 hod. nebo > 200 mg/min) s postupným zhoršováním renální funkce (glomerulární filtrace). Při proteinurii nad 500 mg za 24 hodin je téměř u všech diabetiků přítomna hypertenze a většinou i proliferativní retinopatie. Postupně může docházet k rozvoji nefrotického syndromu, přičemž rychlost progresu do stadia nevratného renálního selhání je závislá na kvalitě léčby.

Význam stanovení stadia chronického onemocnění ledvin (CKD) u diabetiků se zvyšuje úměrně skutečnosti, jak se rozšiřují možnosti účinné terapeutické intervence, která prokazatelně snižuje rychlost progresu úbytku glomerulární filtrace. Normalizace kompenzace diabetu má významný pozitivní vliv pouze v počátečním stadiu DN. Zásadní význam má léčba hypertenze, přičemž zařazení ACEi do terapie vedlo dokonce k dvojnásobnému prodloužení doby od první manifestace proteinurie do selhání. Zásadním pokrokem pro zlepšení prognózy nemocných s DKD byl průkaz efektu gliflozinů (inhibitorů SGLT2), jejichž potenciál je stále předmětem intenzivního studia.

Komplexní intervence tedy prokazatelně oddaluje přechod do „terminálního stadia“, ve kterém je indikováno použití eliminačních metod jako intervence nezbytné k udržení života. Zabránění přechodu do ESRD (terminální stadium renálního onemocnění, nověji užívaná zkratka korelující nové názvosloví ESKD – terminální stadium onemocnění ledvin) má zásadní dopad nejen na kvalitu života pacienta (udržení života je možné pouze s využitím eliminačních metod), ale také na životní prognózu. Ještě v nedávných dobách pouze 20 % pacientů s diabetem v chronickém hemodialyzačním programu přeživalo přes 5 let. S progredujícím snižováním glomerulární filtrace (GFR) a souběžně se zvyšující albuminurií se také zvyšuje pravděpodobnost závažné kardiovaskulární příhody, resp. úmrtí (1).

Finerenon

Finerenon (ATC kód: C03DA05) je perorální přípravek nové generace, nesteroidní antagonist mineralokortikoidního receptoru (MR), s vysokou selektivitou vůči MR. Klinický efekt je zprostředkovaný blokadou účinku aldosteronu s pozitivním ovlivněním glomerulární a tubulární sklerózy. Tento účinek je nezávislý na angiotenzinu II. Dalšími přídatnými účinky blokady aldosteronu, které mohou zlepšit funkci ledvin, jsou efekty protizánětlivé a antioxidační. Finerenon dále inhibuje nadměrnou expresi transformujícího růstového faktoru-β1 a inhibitor-1 aktivátoru plazminogenu, snižuje infiltraci makrofágy v glomerulech a tubulointersticiu (2). Blokováním účinku aldosteronu dojde k obnově aktivity glukózo-6-fosfátdehydrogenázy, čehož důsledkem je zvýšení produkce