

ACE inhibitory, které snižují vedle systémové hypertenze významně i hypertenzi glomerulární (dilatací vas efferens). Současně se snižuje i albumin- či proteinurie. Malé dávky ACE inhibitorů podáváme s cílem ovlivnit intraglomerulární tlak a albuminurii/proteinurii i u normotoničků. Z dalších hypotenziv jsou často podávány i jako léky první volby sartany (blokátory AT1 receptoru pro angiotenzin II), které nemají některé nežádoucí účinky (především kašel). Dále jsou užívána diuretika a blokátory kalciového kanálu, β -blokátory nejlépe kardioselektivní, aby se předešlo případné hypoglykemii), centrální/periferní sympatolytika a přímá vazodilatancia.

Je nutné pečlivě léčit každou interkurentní infekci. Dávkování léčiv je třeba upravit s ohledem na úroveň renální funkce. Při renálním selhání je nutné včas zahájit dialyzační léčbu (hemodialýza či PD). Indikovaní nemocní by měli být co nejdříve transplantováni (transplantace segmentu pankreatu a ledviny u DM 1 či samotné ledviny u DM 2) (23).

Nové léčebné postupy v prevenci rozvoje NS při diabetu

Do metabolismu glukózy zasahují ledviny třemi způsoby, které jsou tyto:

1. filtrace a reabsorpce glukózy v nefronu,
2. glukoneogeneze,
3. utilizace glukózy ledvinami.

Mechanismus renálního účinku gliflozinů

Základním mechanismem účinku gliflozinů je inhibice transportu glukózy z primární moče do buněk proximálního tubulu, který se děje prostřednictvím transportéru SGLT2, lokalizovaném v S1 segmentu proximálního tubulu ledvin. Působením SGLT2 inhibitorů dochází k inhibici reabsorpce glukózy v proximálním tubulu s navozením glykosurie, doprovázené současně natriurézou a osmotickou diurézou. Efekt je nezávislý na účinku inzulínu a není spojen se zvýšeným rizikem hypoglykemie. Účinnost gliflozinů na snížení glykemie je proporcionální k úrovni glomerulární filtrace, s klesajícím farmakodynamickým účinkem u pacientů se středním stupněm renální dysfunkce (eGFR 0,5–1,0 ml/s/1,73 m²) a se ztrátou anti-diabetického účinku při eGFR < 0,5 ml/s/1,73 m² (24).

Naproti tomu efekty gliflozinů vázané na natriurézu jsou zachovány ve všech stádiích renální insuficience. Zahrnují účinky na tradiční rizikové faktory KV onemocnění – tj. na pokles krevního tlaku, tělesné hmotnosti a urikemie. U diabetiků 2. typu je jejich podávání spojováno s poklesem systolického krevního tlaku o 3–5 mm Hg a diastolického tlaku o 1–2 mm Hg, bez ovlivnění již užívanou, přidruženou anti-hypertenzní medikací. Účinek na redukci tělesné hmotnosti začíná po 3 dnech od zahájení léčby pravděpodobně v důsledku zvýšení diurézy a mírné redukce plazmatického objemu (25).

Nefroprotektivní účinky gliflozinů

Hlavní nefroprotektivní účinek gliflozinů je založen na obnově tubuloglomerulárního feedbacku – autoregulační zpětné vazby, při které je za fyziologických podmínek GFR navzdory malým výkyvům v krevním tlaku a plazmatického objemu udržována v relativně kon-

stantní úrovni. Působením SGLT2 inhibitorů dochází ke zvýšení dostupnosti sodíku v distálním tubulu, oblast macula densa vnímá pak tuto zvýšenou nabídku a obnovuje tubuloglomerulární zpětnou vazbu navozením vazokonstrikce aferentní arterioly. Tímto mechanismem dochází k žádanému poklesu intraglomerulárního tlaku a glomerulární hypertenze (26, 27).

Významnou studii k potvrzení renoprotektivních účinků gliflozinů u diabetiků představuje studie CREDENCE (The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation), publikovaná v r. 2019, jež měla za primární renální cílové parametry definováno zdvojnásobení hladiny kreatininu, riziko terminálního selhání ledvin, úmrtí z renálních nebo kardiovaskulárních příčin a do které byli zařazeni pacienti s DM 2. typu s vysokým renálním rizikem (téměř 60 % účastníků studie mělo eGFR < 1,0 ml/s/1,73 m², UACR – poměr albumin/kreatinin v moči > 300 mg/g). U léčených pacientů se prokázalo snížení rizika kombinovaného renálního ukazatele o 30 % (28).

První průlomové výsledky ve smyslu renoprotektivního efektu i u nediabetických nefropatií přinesla studie DAPA-CKD, jejíž výsledky byly publikovány v r. 2020. Šlo o multicentrickou, randomizovanou, dvojité zaslepenou studii, která zařadila 4304 pacientů a ve které dapagliflozin (10 mg) v porovnání s placebem snížil u pacientů s CKD stadia 2–4 nezávisle na přítomnosti DM 2. typu léčených ACEi nebo ARB riziko zhoršení renálních funkcí a úmrtí z kardiovaskulárních nebo renálních příčin o 39 %. Studie také prokázala snížení celkové mortality o 31 % (29).

Glifloziny mají také velmi významný kardioprotektivní efekt (30), který souběžně zlepšuje prognózu s kardiorenálním syndromem typu 5 u diabetu.

Při intoleranci SGLT2 inhibitorů lze s úspěchem užít GLP-1 RA.

Závěr

Nefrotický syndrom (NS) je charakterizován velkou proteinurií (nad 3,5 g/24 h), hypalbuminemií, generalizovanými otoky, hyperlipidemií a poruchami koagulace. Vedle příčin primárně nefrologických (glomerulonefritidy) je spojen s glomerulopatiemi při diabetu, amyloidóze, systémových chorobách, leukemiích, poškozením léky a drogami, poškozeními při alergiích, infekcích a příčinami hereditárními. Častou komplikací je malnutrice a vysoké riziko trombóz velkých žil často s anémií. Léčba je závislá na základním onemocnění často zjištěném až při renální biopsii. Pro poruchu vazebné kapacity a transportu může být porušena účinnost léků. Diabetes mellitus (DM) je nejčastější příčinou NS u dospělých. Jde o komplexní chronické metabolické onemocnění spojené s postižením makro- a mikrovaskulárním. Závažnost chronického selhání ledvin u diabetiků je taková, že podíl diabetiků v celkovém počtu dialyzovaných v ČR činí více než 40 %. V poslední době je velká pozornost věnována gliflozinům (SGLT2 inhibitory), které mají prokazatelné nefroprotektivní účinky. Glifloziny vedou k navození glykosurie, doprovázené současně natriurézou a osmotickou diurézou. Účinnost gliflozinů na snížení glykemie je proporcionální k úrovni glomerulární filtrace, zatímco efekty vázané na natriurézu jsou zachovány ve všech stádiích renální insuficience.