

DOPORUČENÉ POSTUPY PŘI DIABETICKÉM ONEMOCNĚNÍ LEDVIN

Za výbory odborných společností: Bouček P., Kvapil M., Monhart V., Pelikánová, T., Rychlík I., Šmahelová A., Teplan V., Tesář V.

Revize ke dni: 14.6. 2011

1. Charakteristika předmětu doporučených postupů (definice)

Diabetické onemocnění ledvin (anglický termín Diabetic kidney Disease - DKD) je klinický syndrom vznikající na podkladě specifických morfologických a funkčních změn ledvin u nemocných s diabetem 1. i 2. typu, případně s ostatními typy diabetu. Zejména s ohledem na skutečnost, že se v diagnostice většinou omejdeme bez bioptického ověření diagnózy, je obecnější klinický termín DKD aktuálně považován za vhodnější než dosud obvyklé označení diabetická nefropatie. Při výskytu atypických anamnestických či klinicko-laboratorních údajů je však vždy nezbytné – zvláště u nemocných s diabetem 2. typu – zvážit i možnost nediabetického postižení ledvin. DKD vzniká v důsledku diabetické metabolické poruchy a dosud nepřesně definované genetické predispozice. Trias hlavních klinických projevů manifestního stadia onemocnění obvykle tvoří trvalá **proteinurie**, **hypertenze** a **progredující porucha renální funkce**. Ve svém vývoji je DKD téměř vždy provázeno diabetickou retinopatií a neuropatií a zvýšeným výskytem aterosklerotických komplikací. V řadě rozvinutých zemí (Evropa, USA, Japonsko) představuje diabetické onemocnění ledvin v současné době hlavní příčinu vzniku jejich chronického selhání.

2. Epidemiologická charakteristika

Diabetickým onemocněním ledvin bylo v minulosti postiženo až 30% nemocných s diabetem 1. typu, i když údaje z řady zemí ukazují na snižování jeho výskytu a rychlosti progresu jako nepochybný důsledek zlepšení preventivní a léčebné péče. Data o výskytu DKD u nemocných s diabetem 2. typu jsou méně spolehlivá. Existují zde značné rozdíly v různých etnických skupinách, vzhledem k vysoké prevalenci tohoto typu diabetu jsou však absolutní počty takto postižených vysoké. Podle pravděpodobně neúplných statistických dat bylo v roce 2009 diabetické onemocnění ledvin v České republice přítomno u více než 80 tisíc (bezmála 11%) nemocných s diabetem, z nichž bylo 34% již v různých fázích chronické renální insuficience. V stejném roce tvořili nemocní s diabetem 39% pacientů zařazených v ČR do pravidelného hemodialyzačního programu. Nutno ovšem zdůraznit, že ne všechny případy selhání ledvin u nemocných s diabetem jsou podmíněny DKD.

3. Morfologická charakteristika a patofyziologický princip

Počáteční morfologické změny spočívají ve ztlušťování glomerulární a tubulární bazální membrány a postupné expanzi mezangiálního prostoru glomerulu v důsledku akumulace mezangiální matrix. Dochází k utlačování glomerulárních kapilár vedoucímu k úbytku filtrační plochy a nakonec k difúzní skleróze glomerulů, které v terminální fázi zanikají. V pokročilých stadiích bývá přítomna hyalinóza arteriol a ateromatozní změny větších arterií spolu s tubulární atrofií a fibrózou intersticia ledvin.

Vznik diabetického onemocnění ledvin je pravděpodobně výsledkem interakce metabolických a hemodynamických faktorů. Hlavním metabolickým faktorem je samozřejmě dlouhodobá hyperglykémie s navazujícími zčásti dosud hypotetickými patogenetickými mechanismy (m.j. oxidační stres, glykace proteinů, polyolová cesta metabolismu glukózy aj.). K hemodynamickým faktorům vedoucím k poškození ledvin patří především systémová a

intraglomerulární hypertenze, které rovněž působí na lokální produkci cytokinů a růstových faktorů jako aktivních činitelů proliferativních změn.

4. Klinická charakteristika

Průběh onemocnění je lépe charakterizován u diabetu 1. typu. Schematicky je popsán v tabulce 1, kde je rovněž u jednotlivých stadií uveden údaj o době od počátku diabetu. Krátce po vzniku diabetu může být u části diabetických pacientů zachycena klinicky nemá fáze *hypertrofie a hyperfunkce ledvin*, na jejíž vztah k dalšímu vývoji diabetické nefropatie se dosud názory různí. Část změn je reverzibilní po zahájení léčby diabetu a zlepšení metabolické kompenzace.

První klinicky prokazatelnou fází DKD je **incipientní stadium** charakterizované především **mikroalbuminurií**, což je zvýšené vylučování albuminu do moči, které však nedosahuje detekovatelné hranice manifestní proteinurie. Mikroalbuminurie signalizuje možnost vzniku trvalého poškození ledvin a predikuje vývoj cévních změn, neboť je někdy považována za renální projev generalizovaného cévního postižení. Přes praktickou výhodnost skríniku mikroalbuminurie však nelze její jednorázový záchyt považovat za jednoznačný důkaz přítomnosti počínajícího diabetického onemocnění ledvin, protože zejména mikroalbuminurie nižší úrovně může být i spontánně reverzibilní. Nedochází také vždy ke korelaci mezi úrovní albuminurie a morfologických změn ledvin.

Bez cílené terapie dochází u značné části nemocných s diabetem 1. typu a incipientním stadiem DKD k nárůstu albuminurie a současně k postupnému zvyšování krevního tlaku. Stadium **manifestního diabetického onemocnění ledvin** vznikající po dalším několikaletém období je již charakterizováno **trvalou proteinurií** (> 300 mg albuminu nebo $> 0,5$ g proteinu v moči/24 hod.), **hypertenzí** a posléze i **klesající renální funkcí**. Proteinurie dříve převážně selektivní, omezená na nízkomolekulární bílkoviny typu albuminu, přechází v proteinurii neselektivní. Nezřídka dochází ke vzniku proteinurie nefrotické úrovně ($> 3,5$ g/24 hod./1,73 m²), případně až **nefrotického syndromu** s jeho klasickými projevy a významně zhoršenou prognózou.

S klesající glomerulární filtrací, kde v rychlosti poklesu existují značné interindividuální rozdíly (o 0,03-0,3 ml/s/rok), dochází k postupnému přechodu do stadia **chronické renální insuficience** s projevy obvyklými i u jiných renálních onemocnění. Často však dochází i ke zhoršování metabolické kompenzace se značnou labilitou diabetu a rizikem hypoglykemií při porušeném renálním metabolismu inzulínu a snížení renální glukoneogeneze. Rychle progreduje retinopatie a další mikro- i makroangiopatické komplikace. Terminální fází DKD je stadium **chronického selhání ledvin** s nezbytným zahájením náhrady jejich funkce.

Vývoj diabetického onemocnění ledvin u pacientů s diabetem 2. typu je ve většině případů pravděpodobně obdobný, je však modifikován vyšším věkem nemocných, opožděným zjištěním diagnózy diabetu a přítomnými aterosklerotickými komplikacemi. Mikroalbuminurie zde představuje především významný ukazatel rizika vzniku cévních komplikací a proteinurie bývá častěji než u diabetu 1. typu podmíněna i nediabetickým postižením ledvin.

5. Diagnostika a diferenciální diagnostika

V celém průběhu diabetického onemocnění ledvin je nutno pečlivě monitorovat parametry kompenzace diabetu (glykovaný hemoglobin), krevní tlak, lipidové spektrum, nález na očním pozadí a ukazatele možné močové infekce (moč chemicky a močový sediment, bakteriologický nález).

Základními kritérii k posuzování přítomnosti a stadia DKD jsou vyšetřování

(mikro) albuminurie, resp. **proteinurie** a stanovení úrovně **renální funkce** (glomerulární filtrace). U nemocných s diabetem 1. typu je záchyt mikroalbuminurie krátce po vzniku onemocnění výjimečný. Od 5. roku po vzniku diabetu (u dětského diabetu již od pubertálního období) by však mělo být vyšetřování mikroalbuminurie prováděno pravidelně jednou ročně. Vzhledem k obvykle iniciálně dlouhodobě klinicky skrytému průběhu onemocnění by v případě diabetu 2. typu měl být skrínink výskytu DKD prováděn od stanovení diagnózy. Pokud již není přítomna trvalá proteinurie při standardním biochemickém vyšetření moči, pokračuje se rovněž ročními kontrolami mikroalbuminurie.

K posuzování mikroalbuminurie lze využít některé z následujících metod (Tabulka 2):

1. vyšetření náhodného, obvykle ranního vzorku moči na poměr albumin/kreatinin, které je nejjednodušší skríninkovou metodou
2. vyšetření vzorku ze sběru moči za definovanou časovou, obvykle noční periodu, které je v praxi nejvýhodnější metodou pro dlouhodobé sledování
3. vyšetření vzorku z 24hodinového sběru moči

Před vyšetřením je nutno vyloučit přítomnost jiného onemocnění ledvin, močové či jiné akutní infekce, těžší metabolické dekompenzace diabetu, větší fyzické zátěže a srdeční nedostatečnosti. Při značné variabilitě v denním vylučování albuminu je k průkazu mikroalbuminurie nutná pozitivita 2 ze 3 vzorků odebraných v rozmezí 3-6 měsíců.

K orientačnímu vyšetření mikroalbuminurie jsou vhodné i testační proužky či tablety (hranici citlivosti je koncentrace albuminu 20 mg/l), pozitivní nález by však měl být ověřen standardním postupem.

Základním vyšetřením k zachycení stadia manifestní nefropatie je semikvantitativní chemické vyšetření moči na přítomnost proteinu. Nutný je opakovaný průkaz s následným stanovením kvantitativní proteinurie za 24 hodin a současným pečlivým posouzením přidružených nálezů v diferenciálně diagnostické rozvaze. Za přítomnosti některé z okolností uvedených v Tabulce 3A nutno zvažovat možnost nediabetického poškození ledvin (Tabulka 3B), případně kombinace DKD s jinými renálními onemocněními.

Vzhledem k možnosti atypického průběhu diabetického onemocnění ledvin je od počátku nezbytnou součástí každoročního skríninku i **vyšetření renální funkce** pomocí stanovení sérového kreatininu a měření nebo odhadu glomerulární filtrace (GF). Přes řadu výhrad je i nadále tradičně používanou metodou hodnocení glomerulární filtrace stanovení clearance endogenního kreatininu. Metody měření glomerulární filtrace založené na sběru moči jsou však nemocné náročné a jsou zatíženy potenciálním rizikem neúplného sběru a nepřesností při měření objemu. Doporučeným parametrem je proto *odhadovaná glomerulární filtrace* (estimated – eGF) kalkulovaná z hodnoty kreatininu a dalších demografických či laboratorních údajů. Nejčastěji se dnes používá výpočet glomerulární filtrace pomocí rovnice odvozené v rámci studie Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) a jejích variant.

V iniciálních fázích DKD bez výraznějšího snížení renální funkce je možno použít k odhadu glomerulární filtrace i hodnotu cystatinu C. Cystatin C je neglykosylovaný bazický inhibitor proteáz, který je z oběhu odstraňován glomerulární filtrací a je zcela metabolizován tubulárními buňkami. V závislosti na metodě stanovení se pro odhad hodnoty glomerulární filtrace použije příslušná přepočítávací rovnice. Nevýhodou pro široké využití v praxi je však výrazně vyšší cena vyšetření.

Všechny hodnoty glomerulární filtrace je vhodné udávat v přepočtu na ideální tělesný povrch (1,73 m²). Pro detailnější výklad metod měření renální funkce viz Doporučení České nefrologické společnosti a České společnosti klinické biochemie k vyšetřování glomerulární filtrace (www.nefrol.cz – Doporučené postupy ČNS; www.cskb.cz – Doporučení a Kalkulátory).

Při klasifikaci stadia renálního poškození se dnes obvykle postupuje podle doporučení americké National Kidney Foundation (KDOQI) z roku 2002, která definuje chronické postižení ledvin (Chronic Kidney Disease – CKD; Chronická nemoc ledvin) jako

1. Strukturální nebo funkční postižení ledvin trvajících déle než 3 měsíce s poklesem nebo bez poklesu GF *nebo*

2. $GF < 1,0 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ v trvání delším než 3 měsíce s nebo bez postižení ledvin.

(Klasifikace stadií CKD viz Tabulka 4).

Kontroly ve stadiu renální insuficience se v zásadě neliší od sledování nemocných s jinými typy postižení ledvin (renální funkce, ionty, zejména hladiny kalia při obvyklé léčbě inhibitory systému renin-angiotensin a vyššímu riziku hyperkalemie u diabetických nemocných, parametry kalcium-fosfátového metabolismu, urikémie, albuminémie a stav nutrice, krevní obraz, jaterní enzymy a další). Vzhledem ke sklonu k retenci natria je u diabetických nemocných velmi důležité kontrolovat bilanci tekutin (pravidelné stanovení hmotnosti pacienta!, sledování výskytu otoků při hypalbuminémii u nefrotického syndromu). Doporučený harmonogram vyšetření ve stadiu manifestního DKD a v renální insuficienci je uveden v tabulce 5.

6. Léčebný postup

Hlavními cíly léčby jsou v iniciálních stadiích diabetického onemocnění ledvin snížení, případně až normalizace albuminurie či proteinurie a prevence vzniku poruchy renální funkce. V pokročilejších fázích se léčba zaměřuje na zpomalení progresu renální insuficience a snížení vysoké vaskulární morbidity a mortality nemocných.

Důsledná kontrola **metabolické kompenzace** (pomocí úrovně glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} ; cílové hodnoty méně než 5,3%) zůstává v celém průběhu DKD obligátním požadavkem u diabetu 1. i 2. typu. Kromě vlivu na progresi onemocnění ledvin působí úroveň glykémie i na vývoj dalších přidružených komplikací. Inzulínová terapie je však u diabetu 1. typu komplikována vyšší metabolickou labilitou a poruchami kontraregulačních mechanismů při hypoglykémii, a proto je důsledné a časté monitorování hladin glykémie zcela nezbytné. U nemocných s diabetem 2. typu jsou ve stadiu renální insuficience kontraindikovány některé typy perorálních antidiabetik (m. j. deriváty sulfonylurey s převážně renální cestou eliminace, metformin). Možnosti použití jednotlivých antidiabetik v různých fázích DKD udává Tabulka 6.

Hypertenze je nejvýznamnějším faktorem progresu DKD a její důsledná korekce má klíčový význam i pro redukci počtu vaskulárních komplikací. U nemocných s diabetem 1. typu obvykle dochází ke zvyšování krevního tlaku od nástupu mikroalbuminurie jako sekundární důsledek vznikajícího postižení ledvin. U diabetu 2. typu však může mít hypertenze i charakter hypertenze primární, často předchází vzniku DKD nebo dokonce vzniku diabetu. V této skupině se rovněž velmi často vyskytuje izolovaná systolická hypertenze, jejíž prognostický význam byl v minulosti mylně podceňován. Z hlediska volby antihypertenzivní terapie je významné, že u obou typů diabetu má v důsledku sklonu k retenci natria hypertenze i volum-dependentní charakter.

Na základě výsledků řady studií, v nichž došlo k snížení proteinurie i rychlosti poklesu renální funkce, je u všech dospělých nemocných s diabetickým onemocněním ledvin doporučována intenzivní léčba hypertenze (cílová hodnota krevního tlaku méně než 130/80 mm Hg). Tato cílová hodnota by měla být udržována v průběhu celých 24 hodin a nemocný by měl být motivován k domácímu měření krevního tlaku.

V současné době lze pokládat za prokázané, že látky zasahující do systému renin-angiotensin-aldosteron by měly tvořit obligatorní součást léčby DKD. V případě **inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu (ACE-inhibitory)** existují data, která svědčí pro jejich příznivý vliv již u normotenzních nemocných s diabetem obou typů a mikroalbuminurií. Na

jejich pozitivní efekt u pokročilejších stadií nefropatie ukazují zejména údaje u diabetu 1. typu, u diabetu 2. typu jsou k dispozici výsledky studií s podobným efektem především u **blokátorů receptoru typu 1 pro angiotensin II (AT1-blokátory)**. Při léčbě těmito skupinami preparátů je možným závažným nežádoucím účinkem hyperkalémie a iniciální pokles renální funkce po nasazení, zvláštní obezřetnosti je třeba v případech podezření na renovaskulární hypertenzi.

U nemocných s DKD je nutno počítat s potřebou kombinační terapie několika různými typy antihypertenziv. Vhodnou iniciální kombinací k ACE-inhibitorům a AT1- blokátorům tvoří **diuretika**, která snižují riziko hyperkalémie a působí proti retenci tekutin. V pokročilejších fázích postižení ledvin (cca od CKD stadia 3) se již nelze obejít bez kličkových diuretik. Při nedostatečném efektu může být dalším krokem přidání **blokátorů kalciového kanálu**, u rezistentní hypertenze pak ještě selektivních beta-1 blokátorů, centrálních nebo kombinovaných sympatolytik a α -1 blokátorů, dnes již zcela výjimečně i přímých vazodilancií. Iniciální příznivá data o efektu na proteinurii při kombinaci AT1-blokátorů a přímého inhibitoru reninu, aliskirenu, byla publikována u nemocných s diabetem 2. typu a DKD. Naopak kombinace ACE-inhibitorů a AT1-blokátorů ztrácejí v důsledku nepříznivých výsledků některých recentních studií dřívější oblibu.

U všech preparátů je nutno vycházet z individuálního posouzení vhodnosti pro daného pacienta, přes deklarované možné nežádoucí metabolické účinky některých tříd antihypertenziv (diuretika, beta-blokátory) však neexistuje u žádné skupiny pro nemocné s diabetem absolutní kontraindikace. Zásadní součástí léčení hypertenze je omezení příjmu kuchyňské soli ve stravě (nejlépe pod 5 g/den), snížení hmotnosti u obézních, omezení příjmu alkoholu a zanechání kouření. Podrobná aktuální doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze jsou uvedena na webové stránce České společnosti pro hypertenzi www.hypertension.cz

Doporučení **omezit příjem bílkovin** vyplývají zejména z experimentálních prací, kde bylo kromě snížení intraglomerulárního tlaku a hyperfiltrace prokázáno i zpomalení progresu DKD. K určitému snížení rychlosti poklesu glomerulární filtrace došlo při dietě obsahující 0,6 g proteinu/kg těl. hm. /den i v několika menších klinických studiích u osob s diabetickým onemocněním ledvin. Na druhou stranu nelze při indikaci nízkoproteinové diety v pokročilých stadiích postižení ledvin podceňovat i možné riziko vzniku nutričních deficitů. V případech manifestního DKD se tak doporučuje příjem proteinu kolem 0,8 g/kg/den s redukcí nejvýše na 0,6 g/kg/den ve fázi chronické renální insuficience (s navýšením příjmu proteinu o velikost proteinurie). Respektování dietních omezení lze však očekávat pouze v případě cílené edukace prováděné nejlépe dietní sestrou s kvalifikací v dietní léčbě diabetu a při individuálním přístupu k nemocným.

Také hyperlipoproteinémie je na základě epidemiologických dat zvažována jako samostatný rizikový faktor diabetického onemocnění ledvin. Některé z dosavadních studií **hypolipidemické terapie** nepřímou ukázkou na možnost efektu statinů, kde by kromě snížení rizika vaskulárních komplikací mohly příznivě ovlivňovat i průběh DKD. Hlavním cílem léčby statiny u nemocných s DKD však zůstává snížení vysoké vaskulární morbidita a mortality těchto pacientů. U nemocných s diabetem by tak měl být statin obligatorní součástí terapie i ve všech fázích DKD (cílové hodnoty LDL cholesterolu méně než 2,6 mmol/l) s výjimkou stadia selhání ledvin na dialyzační léčbě, kde dosud nejsou názory definitivní.

Při přidružené **infekci močových cest** je nezbytná antibiotická či chemoterapeutická léčba indikovaná na základě kultivace moči a vyšetření citlivosti na antibiotika až do vymizení bakteriurie. Je nutno ovšem uvážit i častý výskyt asymptomatické bakteriurie v diabetické populaci, kde paušální antibiotická terapie, zejména u chybějícího zánětlivého nálezu při vyšetření moči chemicky a močového sedimentu, není na místě.

Konzervativní léčba chronické renální insuficience

Základní opatření v této fázi představují:

1. kontrola krevního tlaku a udržování vyrovnané bilance tekutin
2. udržování uspokojivé metabolické kompenzace diabetu a úrovně krevních lipidů
3. omezení příjmu proteinů
4. korekce těžší acidózy - závažnější acidóza je indikací k alkalizační léčbě (podávání natrium-bikarbonátu s cílovou hodnotou plasmatického $\text{HCO}_3^- > 22 \text{ mmol/l}$)
5. prevence vzniku sekundární anemie, která u nemocných s DKD obvykle bývá těžšího stupně; podáváme preparáty železa a případně již v predialyzačním období zahajujeme léčbu látkami stimulujícími erytropoezu (ESA)
6. prevence kostní choroby - vzniku kostní choroby s hypokalcémií, hyperfosfatémií a sekundární hyperparathyreozou bráníme podáváním derivátů vitamínu D a vazačů fosfátů, které snižuje resorpci fosfátů ve střevě.

Naprosto zásadním požadavkem je edukace nemocného o naléhavosti zanechání kouření, které je dnes obviňováno mj. i z podílu na progresi DKD. Nemocný by měl být v pravidelných zhruba půlročních intervalech kontrolován oftalmologem k včasnému zajištění příslušné intervence – především preventivní laserové fotokoagulace. Velmi důležité je také pravidelná podiatrická péče nejlépe v specializovaných ambulancích.

Snaha o vyloučení nežádoucích efektů některých vyšetření či léků ve fázi renální insuficience (jodové kontrastní látky, nefrotoxická antibiotika, nesteroidní antirevmatika aj.) nesmí být důvodem k odmítnutí nezbytných opatření (důsledná léčba infekce, revaskularizační operace na koronárním a periferním cévním řečišti apod.), která lze po adekvátní přípravě obvykle provést bez nežádoucích důsledků pro funkci ledvin. Nejpozději od úrovně glomerulární filtrace 0,5 ml/s a S-kreatininu kolem 200 $\mu\text{mol/l}$ by měl být nemocný dispenzarizován i v nefrologické poradně, která zajistí přípravu a posléze i zahájení programu náhrady funkce ledvin.

Přípravná opatření pro období chronického selhání ledvin u diabetických nemocných

U nemocných s diabetem je nezdávkou nutné časně zahájení dialyzační léčby pro výraznou retenci tekutin při nefrotickém syndromu, obtížnou korekci hypertenze, rychlý nástup projevů urémie, výrazné známky neuropatie somatické i vegetativní, častou metabolickou labilitu a zhoršování nutričního stavu. Ještě v predialyzačním období by měla být posouzena možnost budoucí transplantace ledviny (u diabetu 1. typu kombinované transplantace pankreatu a ledviny), která v případě úspěchu zajišťuje nemocným vyšší kvalitu života a délku přežití. V tomto ohledu je důležité nezapomínat na možnost transplantace ledviny od příbuzných nebo blízkých osob, kterou lze uskutečnit již v predialyzační fázi onemocnění (preemptivně).

Orientační hranici pro zahájení přípravných opatření představuje CKD stadia 4 (GF 0,25-0,5 ml/s; hodnota S-kreatininu cca 300 $\mu\text{mol/l}$), kdy by měl být nemocný poučen o možnostech náhrady funkce ledvin a měla by být zvolena nejvhodnější metoda. Volba dialyzační metody (hemodialýza nebo peritoneální dialýza) je individuální; primárně rozhodují event. přítomné limitace medicínského charakteru, ale jinak závisí na preferenci nemocného, jeho domácím zázemí a možnostech příslušného střediska. V každém případě je však nutná podrobná a opakovaná edukace nemocného o podstatě příslušné metody a nezbytných režimových opatření. V této době je vhodné vyšetřit i případné živé dárce ledviny.

Příprava cévního přístupu pro hemodialyzační léčbu (arterio-venózní píštěle) bývá u nemocných s diabetem často obtížná pro přítomnost mediokalcinózy a aterosklerózy tepenného řečiště. Nezbytné je posouzení rizika vzniku steal-syndromu a ischemie ruky (vyšetření Allenova

testu). Skrininkovou metodou na přítomnost (pokročilé) mediokalcinózy je provedení nativního rtg předloktí s průkazem kalcifikací cév. Při předpokládaném problematickém založení a-v píštěle je vhodné nejdříve provést dopplerovské mapování cév ultrazvukem. Rovněž doba potřebná k rozvinutí a-v píštěle bývá při špatném stavu cév delší než v jiných případech. Někdy je nutné pro zajištění cévního přístupu použít k přípravě a-v shuntu cévní protézu nebo zavést permanentní centrální katétr.

Dialyzační léčba se zahajuje individuálně podle klinického stavu pacienta obvykle po překročení hranice CKD stadia 5 (eGF < 0,25 ml/s; zcela orientačně S-kreatinin v rozmezí 400-600 μmol/l, S-urea 25-30 mmol/l), v každém případě však před nástupem klinických projevů uremie. Nemocný má být seznámen se změnou diety a pitného režimu při zahájení léčby (přechod na dietu s vyšším podílem proteinu, 1-1,2 g/kg/den, omezení příjmu tekutin dle výše reziduální diurézy). Po zahájení dialýzy se rovněž obvykle zvyšuje potřeba inzulínu při zlepšeném příjmu potravy.

Zvláštnosti dialyzační léčby u nemocných s diabetem

Diabetičtí nemocní obvykle tolerují dialyzační léčbu hůře než nemocní s jinými příčinami chronického selhání ledvin. Jejich léčba je provázena vyšším počtem komplikací a zatížena vyšší mortalitou. Jde o důsledek současného výskytu dalších sekundárních komplikací, které ve fázi chronického selhání ledvin rychle progredují. Rychlý rozvoj komplikací je do značné míry přisuzován mj. i akumulaci pokročilých produktů glykace (AGE) při selhání ledvin, které jsou dialyzačními metodami odstraňovány jen v omezené míře.

Hlavní příčiny mortality představují **vaskulární příhody a infekce**. Značný podíl mezi úmrtími z kardiovaskulárních příčin mají případy náhlé smrti, u nichž byl v nedávné rozsáhlé studii hemodialyzovaných nemocných s diabetem 2. typu prokázán významný vztah k nedostatečné dlouhodobé kontrole úrovně glykémie. Vlastní průběh hemodialýz komplikuje zejména špatná tolerance ultrafiltrace při autonomní neuropatii s rizikem náhlého rozvoje hypotenze. Častější než u nemocných bez diabetu jsou i větší mezidialyzační hmotnostní přírůstky při vyšší retenci tekutin mj. v důsledku žízně při hyperglykémii. Výsledkem metabolické dekompenzace diabetu s hyperglykemií, případně i ketoacidózou je i vyšší riziko hyperkalémie. Peritoneální dialýza je obdobně jako u nemocných bez diabetu zatížena rizikem peritonitid, poklesu účinnosti při změnách funkce a morfologie peritoneální membrány a po delší době u některých pacientů i vznikem únavy z nutnosti trvalého provádění léčby. Ztráty proteinů a naopak resorpce glukózy z peritoneálního roztoku zhoršují nutriční stav a glukózo-lipidový metabolismus nemocných. Při dialýze je častý vznik komplikací typu diabetické nohy jako důsledek ischemické choroby dolních končetin, neuropatie a infekce. U části nemocných dochází k progresi diabetické retinopatie s rizikem ztráty zraku.

Postupy při dialyzační léčbě se u diabetických pacientů zásadně neliší od léčby nemocných bez diabetu. K nejčastěji diskutovaným otázkám patří volba dialyzační metody a dávky, rizika heparinizace při hemodialýze a prevence a léčba kostní choroby. V minulosti byla někdy diabetickým pacientům doporučována peritoneální dialýza jako metoda první volby pro jednodušší přístup nezávislý na stavu cév, větší hemodynamickou stabilitu a déle zachovalou reziduální diurézu. Přes určité rozdíly ve výsledcích dlouhodobých studií však lze konstatovat, že při trvalém uplatňování nových poznatků a technologií (například intradialyzační monitorování intravaskulárního objemu, stanovení podialyzační „suché váhy“ pomocí bioimpedance, užití konvektivních metod dialýzy typu hemodiafiltrace apod.) se zajištěním dostatečné dialyzační dávky **vykazují aktuálně obě hlavní dialyzační metody u diabetických pacientů srovnatelné výsledky.**

Na rozdíl od minulosti se dnes také méně zdůrazňuje problematika heparinizace v průběhu hemodialýzy zejména ve vztahu k rizikovým formám proliferativní retinopatie častým u

nemocných se selháním ledvin. Nebezpečí nitroočního krvácení by mělo být do značné míry eliminováno důslednou preventivní oftalmologickou péčí, zejména včasnou laserovou fotokoagulací. Určitým rozdílem oproti ostatním skupinám dialyzovaných pacientů je u diabetických nemocných výskyt adynamické kostní léze jako převažující formy renální osteopatie. Je proto třeba se vyvarovat příliš agresivní prevence a léčby sekundární hyperparathyreózy, kdy vzniká riziko zablokování kostního obratu. Korekce renální anemie u dialyzovaných diabetických pacientů často vyžaduje vyšší intenzitu léčby ESA než je tomu u jiných nemocných.

7. Prognóza a prevence

Vznik manifestního diabetického onemocnění ledvin je velmi závažným negativním prognostickým faktorem. Optimalizace metabolické kompenzace diabetu významně incidenci DOL snižuje. Výsledky řady studií rovněž ukazují, že dodržování výše uvedených zásad terapie – zejména důsledná korekce hypertenze – dramaticky zpomaluje progresi iniciálního i manifestního stadia DOL a oddaluje vznik chronického selhání ledvin.

8. Organizace péče

Skrínink DOL provádí ošetřující lékař (diabetolog, internista, u nemocných s diabetem 2. typu i praktický lékař s příslušnou kvalifikací). Od fáze trvalé mikroalbuminurie (incipientní DOL) nebo úrovně eGF < 1 ml/s by měla být léčba již vedena diabetologem nebo internistou s příslušnou erudicí. Při podezření na nediabetické onemocnění ledvin je nutná konzultace nefrologa, který rovněž dispensarizuje nemocné s DOL nejpozději od úrovně glomerulární filtrace 0,5 ml/s či S-kreatininu kolem 200 µmol/l. Jeho úkolem je rovněž zajištění přípravy a posléze zahájení programu náhrady funkce ledvin. V případě, že jde o nemocného s diabetem 1. typu, měla by být zvážena možnost kombinované transplantace ledviny a pankreatu (ev. pankreatických ostrůvků) a nemocný odeslán k vyšetření do Centra diabetologie IKEM Praha (při GF 0,5 ml/s nebo S-kreatininu cca 200 µmol/l). Podobně i v predialyzační péči o nemocné s diabetem 2. typu by měla být zvážena možnost preemptivní transplantace ledviny či možnost příbuzenské transplantace.

9. Posudková hlediska

Posuzování případné dlouhodobě snížené pracovní schopnosti u nemocných s incipientní fází diabetického onemocnění ledvin by se mělo opírat o přítomnost dalších komplikujících faktorů (závažná forma retinopatie, metabolická labilita podmíněná poruchami kontraregulace při hypoglykémii, syndrom diabetické nohy aj.). Pokročilá stadia DOL jsou indikací k přiznání částečné či plné invalidity s přihlédnutím k specifickým okolnostem u jednotlivých nemocných.

Literatura

- I. Rychlík, V. Tesař a kol.: Onemocnění ledvin u diabetes mellitus. Tigis, Praha 2005
O. Viklický, S. Dusilová-Sulková, I. Rychlík. Vyšetřovací metody v nefrologii a jejich klinická aplikace. Tigis, Praha 2007
O. Viklický, V. Tesař, S. Dusilová Sulková a kol. Doporučené postupy a algoritmy v nefrologii. Grada Publishing, Praha 2010
T. Pelikánová, V. Bartoš a kol. Praktická diabetologie, Maxdorf, 4. vydání, Praha 2010
P. Bouček: Diabetická nefropatie. Maxdorf, Praha 2011
KDOQI Guidelines: Diabetes and Chronic Kidney Disease.

Tab. 1: Průběh diabetického onemocnění ledvin (DKD) u diabetu 1. typu

Klinické stadium DKD	Klinické projevy	Přibližná doba od zjištění DM (roky)
Stadium CKD		
Preklinické stadium	Hypertofie-hyperfunkce ledvin (vztah k pozdějšímu vzniku CKD nejistý)	0-2
	Počínající morfologické změny	2-5
Incipientní DKD	Mikroalbuminurie	5-10
Stadium 1-2 (eGF > 1,0 ml/s)	- reverzibilní - perzistentní	
Manifestní DKD	Proteinurie, hypertenze, počínající pokles GF	10-15
Stadium 1-2 (eGF > 1,0 ml/s)		
Chronická renální insuficience	Postupný pokles GF s klinickými projevy renální insuficience, komplikace	15-?
Stadium 3-4 (eGF 0,25-1,0 ml/s)	nefroatického syndromu	

Chronické selhání ledvin	Nutnost náhrady funkce ledvin (dialyzační léčba či transplantace)	> 15
Stadium 5		
(eGF < 0,25 ml/s)		

Stadia CKD (Chronické onemocnění ledvin) podle NKF-KDOQI (viz Tabulka 4)
eGF – odhadovaná glomerulární filtrace

Tab. 2: Vyšetření vylučování albuminu (proteinu) močí

	Ranní vzorek	Noční sběr	Sběr za 24 hod.
Normoalbuminurie	< 2,5 (3,5*) mg/mmol kreatininu (< 20 mg/l)**	< 20 µg/min	< 30 mg/24 hod.
Mikroalbuminurie	2,5 (3,5*) - 25 mg/mmol kreatininu	20 - 200 µg/min	30 - 300 mg/24 hod.
Proteinurie	> 25 mg/mmol kreatininu	> 200 µg/min	> 300 mg/24 hod.

*ženy

**při vyšetření testovacími proužky

Tab. 3A: Diferenciální diagnostika postižení ledvin u diabetu

I. klinický obraz typický pro diabetickou nefropatii - renální biopsie není indikována

- dlouhá anamnéza diabetu
- přítomnost diabetické retinopatie
- v anamnéze dlouhodobý výskyt mikroalbuminurie přecházející pozvolna v narůstající proteinurii
- nefrotická proteinurie předchází vývoj renální insuficience
- nepřítomnost mikroskopické hematurie

II. atypická nefrotická proteinurie u nemocného s diabetem - indikace k renální biopsii k vyloučení glomerulonefritidy

- rychlý rozvoj proteinurie
- snižování glomerulární filtrace neodpovídající průběhu diabetu
- přítomnost chronické renální insuficience bez proteinurie a/nebo bez diabetické retinopatie
- přítomnost glomerulární erytrocyturie
- nepoměr mezi velikostí ledvin (ultrasonografie) a klinicko-laboratorním nálezem
- krátká anamnéza diabetu
- není přítomna diabetická retinopatie

- III. renální insuficience s malým močovým nálezem u nemocného s diabetem - suspektní stenóza renální tepny (ischemická nefropatie, renovaskulární hypertenze)
- obvykle starší nemocný (> 60 let) s klinickými projevy aterosklerózy (tj. ischemická choroba srdeční, chronické srdeční selhání, ischemická choroba dolních končetin, cerebrovaskulární insuficience)
 - sérový kreatinin obvykle v rozmezí cca 130 – 200 $\mu\text{mol/l}$
 - proteinurie obvykle nižší než 1,0g/24 hodin
 - arteriální hypertenze může, ale nemusí být přítomna

Tab. 3B: Základní rozčlenění postižení ledvin u nemocných s diabetem

A. diabetická nefropatie

- klasická Kimmelstiel Wilsonova glomeruloskleróza jako projev diabetické mikroangiopatie

B. nefropatie nediabetické etiologie

- glomerulární
 - primární glomerulonefritidy
 - sekundární glomerulopatie
 - neglomerulární
 - renovaskulární onemocnění ledvin (RVO)
 - ischemická choroba ledvin (aterosklerotické postižení periferního řečiště a cholesterolová embolisace)
 - stenóza renální arterie
- (- nefroangioskleróza jako projev renálního postižení při hypertenzi – řadí se též mezi sekundární glomerulopatie)
- chronická tubulointersticiální nefritida (infekce močových cest)
 - ostatní nefropatie:
 - polycystická choroba ledvin
 - refluxní nefropatie
 - nekroza papily
 - jiné

C. iatrogenní poškození ledvin

- jako projev nefrotoxického efektu léků, kontrastní látky atd.

Tab. 4: Stupně chronického poškození ledvin (CKD) podle doporučení americké National Kidney Foundation- Kidney Disease Outcome Quality Initiative (2002)

Stupeň	Klinický popis	Glomerulární filtrace ($\text{ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73\text{ m}^2$)
1	Známky poškození ledvin, normální GF	$\geq 1,5$
2	Mírná chronická renální insuficience	1,00 – 1,49
3	Středně závažná chronická renální insuficience	0,50 – 0,99

4	Těžká chronická renální insuficience	0,25 – 0,49
5	Chronické selhání ledvin, potřeba náhrady funkce	< 0,25

Tab. 5: Harmonogram vyšetření při manifestním diabetickém onemocnění ledvin (DKD)

Požadovaná vyšetření	Časové intervaly*
Krevní tlak (TK)	Optimálně denní domácí kontroly nemocným (self-monitoring), minimálně 1x/týden; v indikovaných případech 24-hod. ambulantní monitorování TK (ABPM)
Proteinurie kvantitativně	2x/rok, event. častěji k sledování odpovědi na terapii
Moč chemicky + sediment;	4x/rok
Bakteriologie moči	
Kreatinin + odhadovaná (e) GF (ev. clearance kreatininu), urea, kyselina močová, ionty, acidobazická rovnováha	2x/rok
Lipidové spektrum (celkový, LDL, HDL-cholesterol, triacylglyceroly)	4x/rok
Oftalmologické vyšetření	2x/rok
EKG, případně echokardiografie	1x/rok

*Při progresi DKD častější kontroly

Tab. 6: Základní antidiabetika – možnost použití při chronickém poškození ledvin

		Lehké poškození 2.st. CKD (GF 1,0 – 1,49 ml/s)	Středně závažné poškození 3.st. CKD (GF 0,5-0,99 ml/s)	Závažné poškození 4.st. CKD (GF <0,5 ml/s)	Selhání ledvin 5.st. CKD (GF <0,25 ml/s)
Deriváty SU	gliquidon	x	x	x	x
	gliklazid	x	x	-	-
	glimepirid	x	x	-	-
	glipizid	x	x	-	-
	glibenklamid	x	-	-	-
Glinidy	repaglinid	x	x	x	x
Biguanidy	metformin	x	-	-	-
Glitazony	pioglitazon	x	x	x	-
Gliptiny	sitagliptin	x	-	-	-
	vildagliptin	x	-	-	-
	saxagliptin	x	x/- v redukované dávce	x/- v redukované dávce	-
Inkretinová mimetika	exenatid	x	x/- v redukované dávce	-	-
	liraglutid	x	-	-	-
Inzulín	inzulín humánní	x	x	x	x
	inzulinová analoga	x	x	x	x

X (barva) – je možné podat, bez redukce dávky (podle SPC k datu 1.3.2011)

x/- (světlejší barva) – je možné podat v redukované dávce

- (bez barvy) – lék je kontraindikován nebo pro nedostatek zkušeností není podávání doporučeno