

Léčba diabetika 2. typu s renální insuficiencí

MUDr. Eva Račická

Diabetologická a interní ambulance, Ostrava

Léčba diabetes mellitus 2. typu je komplexní léčbou, kdy vedle doporučení k úpravě životního stylu je zahajována léčba farmakologická, jejíž paleta se v posledních letech významně rozšířila. Lékem první volby je stále metformin a dle vývoje nemoci je pak možno vybírat do kombinace další léky. Kazuistika popisuje léčbu obézního diabetika 2. typu, u kterého bylo v době diagnózy jeho onemocnění zjištěno již chronické onemocnění ledvin 3. stadia, které je kontraindikací podání metforminu. Po úpravě kompenzace léčbou inzulinem byla u pacienta zahájena léčba 1x denně linagliptinem ze skupiny gliptinů, který je vylučován ledvinami zcela minimálně, proto ho není třeba redukovat při renální nedostatečnosti. Pacient je léčený již 3 roky bezpečně a účinně monoterapií 1x denně linagliptinem při stabilitě hmotnosti, bez hypoglykemií a dalšího zhoršení renální insuficience.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu, DPP-4 inhibitory, linagliptin, renální nedostatečnost.

Treating a type 2 diabetic patient with renal insufficiency

The treatment of type 2 diabetes mellitus is comprehensive where, in addition to recommendations on lifestyle modifications, pharmacological treatment is initiated the range of which has expanded significantly in recent years. Metformin remains the first-choice drug and, according to disease progress, it is possible to choose combinations with other drugs. The present case report describes the treatment in an obese type 2 diabetic patient who, at the time of diagnosis of his disease, was found to have stage 3 chronic kidney disease that is a contraindication to administering metformin. Following the compensation with insulin treatment, the patient was commenced on linagliptin once daily that is only minimally eliminated by the kidneys; therefore, there is no need for its reduction in renal insufficiency. The patient has been treated with linagliptin once daily as monotherapy safely and effectively for three years while maintaining his weight and having no hypoglycaemias and no further worsening of renal insufficiency.

Key words: type 2 diabetes mellitus, DPP-4 inhibitors, linagliptin, renal insufficiency.

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je chronické onemocnění, které dosahuje celosvětově rozměrů epidemie, jeho celosvětová prevalence se odhaduje v roce 2013 na asi 552 milionů dospělých. Rovněž v ČR má prevalence diabetu 2. typu vzestupnou tendenci, ročně přibývá asi 50 000 nových případů tohoto onemocnění. Léčba DM2T je komplexní, protože diabetici navíc trpí často celou řadou přidružených nemocí včetně hypertenze, dyslipidemie, obezity, je přítomen prokoagulační stav. Zároveň se stoupajícím počtem pacientů stoupá počet pacientů s komplikacemi (1).

Již od přelomové studie UKPDS je známo, že dobrá kontrola glykemie se spojena s nižším

rizikem mikro- i makrovaskulárních komplikací. Konkrétně každé snížení koncentrace HbA_{1c} statisticky významně znamená 21% snížení rizika mortality v důsledku diabetu, 14% snížení rizika infarktu myokardu, či 37% snížení rizika rozvoje mikrovaskulárních komplikací.

Dle posledních doporučení je moderní léčba DM2T založená na individualizaci léčby, což nám umožňuje současné portfolio antidiabetik. Snížení glykemie ale není pouze jediným cílem léčby, neboť při rozvaze o léčbě je třeba zahrnout např. aktuální koncentraci HbA_{1c}, rozpětí poklesu dle cílové hodnoty, současné BMI a vliv léčby na tělesnou hmotnost, riziko vzniku hypoglykemie, věk pacienta, jeho stravovací návyky, přítomnost renální insuficience, přítomnost

další léčby či požívání alkoholu. Dále je třeba vyhodnotit kardiovaskulární rizika, jako krevní tlak a krevní lipidy, přítomnost komorbidit, jako onemocnění věnčitých tepen, srdeční selhání, jaterní onemocnění či chronické onemocnění ledvin. Renální komplikace diabetu jsou časté a vyvíjejí se více než u poloviny populace s diabetem (1). Velkou roli také hrají individuální faktory, jako je ochota ke změně životního stylu, preference léčby perorální či injekční, profese pacienta, jeho ochota k event. finanční spoluúčasti.

Pro onemocnění ledvin u diabetiků se dnes používá obecnější klinický termín diabetické onemocnění ledvin (Diabetic Kidney Disease). Nefropatie, které se vyskytují u diabetika, můžeme rozdělit na 3 skupiny:

- A. diabetická nefropatie – tedy diabetická glomeruloskleróza
- B. nediabetická nefropatie, kterou můžeme rozdělit na
 - **glomerulární** – primární glomerulonefritidy, sekundární glomerulopatie
 - **a neglomerulární** renovaskulární onemocnění ledvin – ischemická choroba ledvin, stenóza renální arterie, nefroangioskleróza jako projev renálního postižení při hypertenzi, chronická tubulointersticiální nefritida,
 - **ostatní nefropatie** – polycystická choroba ledvin, refluxní nefropatie
- C. **iatrogenní poškození ledvin** – jako projevy nefrotoxickeho efektu léků (kontrastní látky, antibiotika, chemoterapeutika atd.)
- D. kombinace výše uvedených stavů

Diabetické onemocnění ledvin je ve svém vývoji téměř vždy provázeno diabetickou retinopatií, neuropatií a zvýšeným výskytem aterosklerotických komplikací. Při výskytu atypických anamnestických či klinicko-laboratorních údajů je však vždy nezbytné zvážit i možnost nediabetického postižení ledvin, popřípadě kombinace DKD s jiným renálním onemocněním (2).

Vzhledem k možnosti atypického průběhu diabetického onemocnění ledvin je od počátku nezbytnou součástí každoročního skríninku i vyšetření renálních funkcí pomocí stanovení sérového kreatininu a měření nebo odhadu glomerulární filtrace (GF). Pro denní praxi je doporučeným parametrem výpočet tzv. odhadované glomerulární filtrace (estimated eGF), která se počítá z hodnoty sérového kreatininu a z dalších údajů (1, 2).

Chronické postižení ledvin (CKD) se tak dělí na **1. stadium – známky poškození ledvin**, normální GF ($\text{eGF} \geq 1,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$),

st. 2 – mírná chronická renální insuficience ($1,00\text{--}1,49 \text{ ml/s/1,73 m}^2$),

st. 3 – středně závažná chronická renální insuficience ($0,50\text{--}0,99 \text{ ml/s/1,73 m}^2$),

st. 4 – těžká chronická renální insuficience ($0,25\text{--}0,49 \text{ ml/s/1,73 m}^2$) a **st. 5** – chronické selhání ledvin ($< 0,25 \text{ ml/s/1,73 m}^2$) (2, 3).

Ve farmakologické léčbě u DM2T je vedle úpravy životního stylu ve všech doporučených uvedený metformin jako lék první volby. Metformin je kontraindikován při těžké renální insuficienci (eGF pod $0,5 \text{ ml/s}$). Pro běžnou klinickou praxi je rozumné nezahajovat léčbu met-

forminem při poklesu eGF pod 1 ml/s . Pokud je nemocný již metforminem léčen, pak je doporučeno snížit současnou denní dávku na polovinu za kontroly renálních funkcí nejméně 4x za rok (1). Metformin není v organizmu metabolizován, je rychle eliminován v nezměněné formě ledvinami glomerulární filtrací a pravděpodobně i tubulární sekrecí. Porucha funkce ledvin vede ke zpomalení eliminace a k akumulaci metforminu v organizmu, a tedy i ke zvýšení rizika laktátové acidózy. S klesajícími renálními funkcemi se zvyšují i gastrointestinální nežádoucí účinky (4).

Chronické onemocnění ledvin limituje použití i dalších antidiabetik.

Podávání derivátů sulfonylurey (gliclazid, glimepirid, glipizid) je také spojeno s kumulací metabolitů, což zvyšuje riziko hypoglykemie při poklesu GF, je nutno je vysazovat při závažném poškození ledvin ve 4. stadiu CKD. Glitazony mohou vést k retenci tekutin a zvyšovat riziko městnavého srdečního selhání. Pioglitazon by neměl být podáván u osob s neobjasněnou hematurií (1). U inhibitorů SGLT2 je nižší účinnost při nižší eGF , riziko hypovolemie, interakce s kličkovými diuretiky a je nutno u jednotlivých zástupců této lékové skupiny snižovat dávku či vysazovat v závislosti na poklesu eGF dle SPC těchto léků. Rovněž při chronickém onemocnění ledvin je i podávání inzulínu spojeno s vyšším rizikem hypoglykemie, protože se prodlužuje poločas inzulínu a je nutno dávku snižovat v závislosti na poklesu eGF . Další možností terapie DM2T je léčba založená na inkretinovém přístupu, kterou reprezentují agonisté GLP-1R a gliptiny.

Agonisté GLP-1R je třeba ve stadiu CKD st. 4 již nutno vysadit, ve 3. stadiu je možno podávat liraglutid, exenatid a lixisenatid je možno podat pouze v redukované dávce.

Dalšími reprezentanty inkretinové léčby jsou léky podávané per os – gliptiny (inhibitory dipeptidylpeptidázy-4), které se nejčastěji podávají v kombinační terapii, ale je možné je použít v monoterapii při nesnášenlivosti či kontraindikaci metforminu (5), saxagliptin, sitagliptin a vildagliptin je možno použít v poloviční redukované dávce ve 3. a 4. stadiu, ve stadiu 5 lze podat pouze sitagliptin v dávce 25 mg, alogliptin lze podat v poloviční dávce jen ve 3. stadiu. Na rozdíl od těchto zástupců gliptinů je linagliptin jediným lékem, který je možno podávat bez úpravy dávky u pacientů s renální insuficiencí všech stadií.

Linagliptin je vysoce selektivní inhibitor DPP-4, který je minimálně biotransformován v lidském organizmu, 90% účinné látky se vylučuje v nezměněné formě, k metabolizaci linagliptinu tak není na rozdíl od většiny léků nutná intaktní funkce jater či ledvin, proto není při léčbě linagliptinem nutné monitorovat jak renální, tak hepatální funkce. Jeho podávání je spojeno obecně s nízkým rizikem lékových interakcí, protože není ani induktor, ani inhibitor cytochromu P450. Linagliptin je vylučován především enterohepatálně, po per os podání 5 mg dávky se 84,7% vyloučí stolicí, a pouze 5,4% močí. K hodnocení účinnosti a bezpečnosti bylo provedeno 8 randomizovaných kontrolovaných studií fáze III zahrnujících 5 239 pacientů s diabetem 2. typu, kterých bylo léčeno 3 319 linagliptinem. Z toho bylo 1 238 pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin a 143 se středně závažnou poruchou, kteří byli léčeni linagliptinem. Linagliptin podávaný 1x denně vedl ke klinicky významnému zlepšení kontroly glykemie, aniž by došlo ke klinicky významné změně tělesné hmotnosti.

Ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii v délce 18 týdnů byla účinnost a bezpečnost linagliptinu v monoterapii hodnocena také u pacientů, u kterých terapie metforminem byla nevhodná pro jeho nesnášenlivost nebo kontraindikaci vzhledem k poruše ledvin, linagliptin vedl k významnému zlepšení hodnot HbA_{1c} (změna o 0,57% ve srovnání s placebem), z průměrné výchozí hodnoty HbA_{1c} 8,09% DCCT. Také vykázal ve srovnání s placebem významné snížení glykemie na lačno, pozorovaný výskyt hypoglykemie u pacientů léčených linagliptinem byl podobný jako u placeba (6).

Kazuistika

Kazuistika popisuje vývoj léčby u pacienta s diagnózou diabetes mellitus 2. typu, nar. v r. 1962, kterému byl DM 2. typu diagnostikován v dubnu roku 2013 v nefrologické ambulanci.

V jeho rodinné anamnéze byl diabetes mellitus diagnostikován u dědečka z otcovy strany.

Pacient je zaměstnán jako dispečer v těžkém průmyslu, pracuje na směnném provozu včetně nočních směn ve 2denních intervalech.

Od svých 20 let je sledován v nefrologické ambulanci poté, co po akutní infekci horních cest dýchacích měl nález makroskopické proteinurie. Na základě provedených vyšetření jeho diagnóza byla stanovena jako glomerulopatie NS

(syndrom mikroskopické erytrocyturie s malou proteinurií), renální funkce jako CKD st. III.

Léčil se také v nefrologické ambulanci od 30 let na hypertenzi, medikace Lozap 100 mg/ den.

Pacient si při návštěvě na nefrologii stěžoval, že po infekci HCD pozoroval větší pocit žízně, dříve se unavil, hmotnost ale byla stejná, dle výsledku vyšetření na glukometru zjištěná glykemie během dne 14,1 mmol/l, v moči byla zjištěna glykosurie, nebyly zjištěny ketolátky, proteinurie pacienta byla dle výsledků z nefrologie 1,64 g/24 hodin.

Byl odeslán do diabetologické ambulance, kde jsme zjistili glykemii na lačno 11,4 mmol/l, HbA_{1c} 68 mmol/mol, stejný nález v moči. Kreatinin 138 umol/l, eGF 0,82 ml/s, v laboratoři byly zvýšené hodnoty GGT, celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, triglyceridů a nízká hodnota HDL-cholesterolu, v dokumentaci byla stanovena diagnóza steatózy jater dle sonografického vyšetření v roce 2013. Dle průběhu byl diagnostikován diabetes mellitus 2. typu.

Pacient měl BMI 32,71 kg/m² (výška 194 cm, hmotnost 123 kg), kouří asi 15 cigaret/den od 25 let. Dle dotazníku v jeho jídelníčku převažovala obliba jídla s vysokým obsahem tuku – tmavá masa, uzeniny, nedostatek zeleniny přes úpravy doporučené nefrologem.

Jednoznačně odmítl v úvodu léčby nabídnutou léčbu bazálním inzulinem, protože ji považoval za riziko pro jeho zaměstnání. Léčbu jsme vzhledem k hodnotám eGF zahájili podáním linagliptinu 1×5 mg denně a mírně redukční dietou. Pacient byl velmi motivován k léčbě, neboť se necítil dobře a měl obavy, aby se nezhoršilo jeho ledvinové onemocnění. Proto po 3 měsících léčby se hmotnost snížila na 116 kg. Laboratoř: HbA_{1c} na 53 mmol/l, glykemie na lačno 5,90 mmol/l.

Snížily se hodnoty lipidů, ale protože nedosahovaly cílových hodnot (cholesterol ani HDL-cholesterol), byla zahájena léčba atorvastatinem v dávce 1×10 mg s následnou úpravou v dalším období k hodnotě: cholesterol 3,97 mmol/l, HDL-cholesterol 43 mmol/l, výpočet LDL-cholesterol 2,05 mmol/l.

Koncem roku 2015 nadále trvá velmi dobrá kompenzace diabetes mellitus, pacientovy hodnoty HbA_{1c} se v roce 2014–2015 pohybovaly od 38–42 mmol/l, kreatinin 118–115–119 umol/l s úpravou eGF na 0,84–0,92 ml/s, proteinurie 0,39 g/den. Pacient pravidelně dochází do nefrologické ambulance, výsledky vyšetření jsou

vyhodnocovány jako chronické onemocnění ledvin CKD G2A2, mikroskopická erytrocyturie je intermitentní. Kompenzace hypertenze je v současné době také stabilní, léčba v současné době je telmisartan 1×80 mg. Pacient provádí selfmonitoring glykemií, cítí se dobře, pouze v létě 2014 měl během zahraniční dovolené krátkodobě trvající gastroenteritidu, po které nebyla zjištěna žádná změna v ledvinových funkcích, kompenzace DM2T se nijak významně nezměnila. Pacient je se svou léčbou spokojený, nemá projevy hypoglykemie, a tedy žádné problémy s výkonem své profese, a dle výsledků paraklinických vyšetření neexistuje žádná komplikace diabetu.

Diskuze

Ledviny se podílejí významně na procesu regulace glykemie. Podílejí se na glukoneogenezi a degradaci inzulinu. Proto jejich onemocnění ve fázi CKD st. 3–5 přináší omezení do farmakoterapie DM2T. Lékem 1. volby pro DM2T zůstává stále metformin, který vzhledem ke své farmakokinetice dle SPC není doporučován při poklesu eGF pod 1,0 ml/s. (7), jak ostatně je uvedeno i v doporučení ČDS, že je rozumné nenasazovat metformin při poklesu eGF pod 1 ml/s. Vzhledem k dominantně renálnímu vylučování metforminu může dojít k intoxikaci metforminem při akutním selhání ledvin nebo nedostatečné redukci dávky metforminu při chronickém selhání ledvin. Diabetes mellitus 2. typu také zvyšuje riziko akutního zhoršení funkce ledvin, ať je to podání např. léků jako NSAID, kontrastní látka či operace, dehydratace při např. průjemových onemocněních, riziko je zvýšené u pacientů s existujícím chronickým onemocněním ledvin (8, 12). Je také známo, že spontánní variabilita glomerulární filtrace je poměrně velká, což jistě ovlivňuje farmakokinetiku léků. Proto pro bezpečnost léku u diabetika se sníženou funkcí ledvin je důležité široké a bezpečné rozmezí glomerulární filtrace, protože jinak se riziko lékové toxicity podstatně zvyšuje.

Tato kazuistika ukazuje, že léčba linagliptinem je možností léčby u pacienta, u kterého při primozáchytu DM 2T zjistíme významnou změnu hodnoty eGF, která zde byla důsledkem dříve vzniklého onemocnění ledvin. U většiny pacientů s diabetem je chronické onemocnění ledvin vyvoláno diabetem, pokud je přítomna makroalbuminurie, nebo pokud je mikroa-

lbuminurie provázena diabetickou retinopatií. U DM2T není vždy možno dospět k pravděpodobné diagnóze diabetické nefropatie jen na základě klinických dat. Uvádí se, že proteinurie u pacienta s DM2T je zhruba ve třetině případů jen projevem diabetické nefropatie, v méně než jedné třetině prokáže biopsie ledvin a další vyšetření nediabetické renální onemocnění, zejm. glomerulonefritidu nebo renovaskulární onemocnění a u třetiny nemocných lze prokázat dle histologie jak diabetické, tak nediabetické změny. Proteinurie se vyskytuje asi u 8% pacientů s DM2T již na počátku onemocnění v době diagnózy, retinopatie se vyskytuje asi jen u 63% nemocných s diabetickou nefropatií na podkladě DM2T (3). Náš pacient má dle dosavadních znalostí hodnoceno své renální onemocnění jako glomerulopatii, provázenou proteinurií a hypertenzí, která mohla event. mít také vliv na renální onemocnění, neboť byla přítomna v době zjištění renálního onemocnění. V té době nebyla zjištěna zvýšená glykemie. Indikace k biopsickému vyšetření vzhledem ke stabilitě průběhu dosud nebyla nefrologem zvažována. Z klinických studií máme důkazy o dobré toleranci linagliptinu s dobrým bezpečnostním profilem a s klinicky významným snížením HbA_{1c} napříč různými podskupinami pacientů, kteří byli hodnoceni v randomizovaných kontrolovaných studiích III. fáze, včetně podání u pacientů ve fázi CKD 2–3 stadia (9), ale také u pacientů se stupněm 4. (pokles eGF pod 30 ml/min/1,73 m² (10). Ve shodě s výsledky klinických studií ani u našeho pacienta v průběhu léčby nedochází k selhávání funkce ledvin. Jeho renální funkce zůstávají stabilní, což také ukázaly výsledky studií, že během studií trvajících po dobu jednoho roku se renální funkce snížila méně u pacientů léčených linagliptinem na rozdíl od skupiny pacientů léčených placebem (9). U ostatních gliptinů je třeba podávat redukované dávky, a protože renální funkce se v čase mění, je třeba monitorování renálních funkcí před léčbou a periodicky pak během léčby, linagliptin nevyžaduje úpravu dávky u pacientů s jakýmkoliv stupněm CKD (11, 12).

Závěr

Bylo již opakovaně prokázáno, že lze rozvoji komplikací bránit účinnou léčbou hyperglykemie. V mnohaleté historii léčby DM2T se toho však zatím v klinické denní praxi dosud

dostupnými prostředky u většiny nemocných nedosáhlo. Limity efektivní léčby DM2T dosud používanými PAD byly některé nežádoucí účinky, např. přírůstek hmotnosti, hypoglykemie, gastrointestinální obtíže, retence tekutin. Linagliptin jako zástupce léků, které využívají inkretinový přístup, může být proto účinnou léčbou pro

subpopulaci pacientů s diabetes mellitus 2. typu, kteří již mají v době diagnózy přítomný pokles renální funkce, neboť umožňuje léčbu nejen účinnou, bezpečnou, bez vedlejších účinků, jako je např. hypoglykemie, což také m.j. vede ke stabilizaci hmotnosti u motivovaného pacienta. Je také známo, že přítomnost onemocnění ledvin

zvyšuje riziko kardiovaskulárních komplikací. Dle současných zkušeností představuje linagliptin lék, který je vhodný pro pacienty s vysokým kardiovaskulárním rizikem, minimální výskyt nežádoucích účinků včetně výskytu hypoglykemie z něj činí velmi výhodnou a bezpečnou léčbu ve srovnání s např. deriváty sulfonylurey (12).

LITERATURA

1. ČDS. Česká diabetologická společnost. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu – 2016. Dostupné z www.diab.cz.
2. Rychlík I, Francová L. Onemocnění ledvin u diabetiků, Postgraduální medicína, 2014; příloha 2, 23–30.
3. Tesář V. Diabetická nefropatie: Diabetologie (pořadatel Škrha J), Galén 2009, 1. vydání.
4. Al-Hwiesh AK, Abdul –Rahman IS, E-Deen MA, et al. Metformin in peritoneal dialysis: A pilot experience. *Perit Dial Int.* 2014; 34: 368–375.
5. Pelikánová T, Bouček P. Léčba pacientů s diabetes mellitus 2. typu a renální insuficiencí. *Farmakoterapie* 2012; 8(1): 110–117.
6. SPC linagliptin – dostupné z www.SUKL.cz
7. SPC metformin – dostupné z www.SUKL.cz
8. Hsu CY, Ordonez JD, Chertow GM, et al. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008; 74: 101–107.
9. Groop LP, Del Prato S, Taskinen MR, et al. Linagliptin treatment in subjects with type 2 diabetes with and without mild-to-moderate renal impairment, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2014; 16: 560–568.
10. McGill JB, Sloan L, Newman J, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Linagliptin in Patients With Type2 Diabetes and Severe Renal Impairment: *Diabetes Care*, vol 36: 237–244.
11. Scott D. Treatment of Type 2 diabetes in chronic kidney disease: A case for linagliptin in the treatment of diabetes in severe renal impairment, *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2013; 6: 359–363.
12. Scheen AJ. Pharmacokinetics and Clinical use of Inkretin-based Therapies in patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes.