

Nová antidiabetika a progresie diabetické nefropatie

MUDr. Jan Vachek, PhDr. MUDr. Oskar Zakiyanov, Ph.D., prof. MUDr. Vladimír Tesař, MBA, DrSc.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Diabetická nefropatie (resp. dle nové nomenklatury diabetické onemocnění ledvin) patří k častým komplikacím diabetu, a to především u nemocných s horší kompenzací nemoci, hypertenzí, glomerulární hyperfiltrací nebo genetickými predispozicemi. Progrese diabetické nefropatie je dále často spojena s kouřením, anémií a zvýšeným příjmem bílkovin. V současnosti se zdá, že nemocní s diabetem 1. i 2. typu mají podobně vysoké riziko rozvoje diabetické nefropatie. Prevence a terapie diabetického onemocnění ledvin musí být komplexní a spočívá v těsné kompenzaci glykemií, krevního tlaku (bloádou systému renin-angiotenzin-aldosteron) a redukcí LDL cholesterolu. Další opatření zahrnují např. vyloučení nefrotoxicke medikace. V současnosti je intenzivně studován vliv nových antidiabetik na progresi diabetické nefropatie, dle závěrů recentních studií empagliflozin a liraglutid vedou k významnému snížení kardiovaskulárních a renálních endpointů a také ke snížení mortality. Toto sdělení si klade za cíl podat ucelený přehled o současných postupech v prevenci a terapii diabetické nefropatie se zaměřením na roli nových antidiabetik.

Klíčová slova: diabetická nefropatie, chronické onemocnění ledvin, kardiovaskulární riziko, empagliflozin, liraglutid.

Novel antidiabetics and progression of diabetic nephropathy

Diabetic nephropathy (or diabetic kidney disease in the new nomenclature) is among frequent diabetes complications, particularly in patients with worse disease control, hypertension, glomerular hyperfiltration, or genetic predispositions. Furthermore, progression of diabetic nephropathy is often associated with smoking, anaemia, and increased protein intake. At present, patients with both type 1 and type 2 diabetes appear to have a similarly high risk of developing diabetic nephropathy. Prevention and treatment of diabetic kidney disease must be comprehensive and involves tight glycaemic control, blood pressure control (by blocking the renin-angiotensin-aldosterone system), and reduction in LDL cholesterol. Other measures include, for instance, exclusion of nephrotoxic medication. Currently, the effect of novel antidiabetics on the progression of diabetic nephropathy is being intensively studied; based on the findings of recent studies, empagliflozin and liraglutide lead to a significant reduction in cardiovascular and renal endpoints as well as a decrease in mortality. The paper aims at providing a comprehensive overview of the current strategies in the prevention and treatment of diabetic nephropathy with a focus on the role of novel antidiabetics.

Key words: diabetic nephropathy, chronic kidney disease, cardiovascular risk, empagliflozin, liraglutide.

Úvod

Diabetická nefropatie se manifestuje opakovanou přítomností albuminurie ve vzorku spontánní nebo sbírané moči a snížením glomerulární filtrace. Jde o častou komplikaci diabetu u nemocných s diabetem 1. i 2. typu se špatnou kompenzací glykemií, arteriální hypertenzí, glomerulární hyperfiltrací a genetickými predispozicemi. Je též asociována

s kouřením, anémií a hyperalimentací bílkoviny. Nemocní s diabetickou nefropatií mají velmi vysoké kardiovaskulární riziko. Prevence a terapie diabetické nefropatie se zaměřuje na ovlivnění faktorů, u nichž jsou nejsilnější důkazy o jejich vlivu na progresi onemocnění, tj. na změnu životního stylu, léčbu arteriální hypertenze, dyslipidemie a metabolickou kompenzací (1–3).

Pro úplnost je třeba uvést rozdíl mezi starším označením „diabetická nefropatie“ a novějším pojmem „diabetické onemocnění ledvin“. Novější nozologická jednotka zahrnuje kromě diabetické nefropatie „sensu stricto“ – tj. diabetické glomerulosklerózy – i jiná poškození ledvin u diabetiků, například následky recidivujících uroinfektů, parézy močového měchýře, refluxní nefropatie atd.

Klinický průběh diabetického onemocnění ledvin je lépe charakterizován u diabetu 1. typu. V počátečním stadiu onemocnění lze zachytit klinicky asymptomatickou fázi glomerulární hypertrofie a hyperfiltrace, většina změn je v případě zlepšení kompenzace diabetu ještě reverzibilních. Následuje stadium albuminurie (dříve mikroalbuminurie, tzv. stadium incipientní diabetické nefropatie), jde o projev vyššího kardiovaskulárního rizika. Další fáze je stadium trvalé proteinurie (nejprve selektivní a později neselektivní), hypertenze a poklesu renální funkce, dříve tzv. stadium manifestní diabetické nefropatie. Postupně dochází k další progresi renální insuficience, při poklesu GFR pod 60 ml/min hovoříme o autonomním charakteru onemocnění ledvin, kdy má již renální dysfunkce relativně uniformní průběh bez ohledu na vyvolávající příčinu (kostní nemoc, metabolická acidóza, anémie...). U diabetu 2. typu je průběh zřejmě obdobný, ale často je mitigován dalšími konkomitantními onemocněními (především aterosklerotické postižení). Také u DM 2. typu nelze tak přesně určit počátek onemocnění diabetem.

Všeobecná opatření v oblasti životního stylu

Jde o postupy, které představují základ prevence i terapie diabetické nefropatie a které by měly být aplikovány u všech nemocných. Doporučuje se snížení příjmu NaCl pod 4,5 g/d (především u hypertenzních nemocných). Podle některých dat přináší benefit zvýšení příjmu kalia, například zvýšením příjmu potravin rostlinného původu, toto doporučení se však netýká stadia diabetického onemocnění ledvin se snížením glomerulární filtrace – kdy by mohlo zvýšení příjmu kalia vést k život ohrožujícím poruchám životního rytmu. Redukce tělesné hmotnosti, ať už změnou životního stylu nebo s využitím bariatrických výkonů, vede ke zpomalení progresu nefropatie. Existují četné údaje o mnohostranné prospěšnosti denní tělesné aktivity minimálně střední intenzity, mj. na rozvoj diabetu 2. typu a ovlivnění tělesné hmotnosti. Pravidelný dostatečný spánek rovněž prokazatelně napomáhá k udržení stabilní tělesné

hmotnosti.² Příjem bílkovin by neměl překročit 0,8 gramu bílkovin na kilogram tělesné hmotnosti (stadium CKD G3a-G3b), resp. 0,6 gramu bílkovin (přibližně ve stadiích CKD G4-G5, za suplementace ketoanalogy esenciálních aminokyselin). To však již neplatí u nemocných léčených dialýzou, kde je nutné naopak příjem bílkovin navýšit. Význam má nejen množství, ale i kvalitativní zastoupení bílkovin v dietě. Hyperalimentace bílkoviny vede k vzestupu dusíkatých katabolitů a může přispět k rozvoji hyperfiltrace a diabetického onemocnění ledvin. Doporučuje se preferovat bílé maso a bílkoviny rostlinného původu. Příjem červeného masa by měl být omezen vzhledem k vyššímu zastoupení aminokyselin s obsahem síry (methionin, cystein), při jejichž degradaci dochází k rozvoji metabolické acidózy a potlačení proteosyntézy. Další opatření v oblasti životního stylu zahrnují vylovení kouření a nefrotoxicke medikace (zejména nesteroidních antiflogistik) (1–7).

Farmakoterapie diabetické nefropatie

Je prokázáno (např. studií DCCT – Diabetes Control and Complications Trial), že intenzivní glykemická kontrola zabraňuje u nemocných s diabetem 1. typu rozvoji diabetické nefropatie, a to především v prvních letech trvání diabetu (1, 8–9). V sekundární prevenci pak vede těsná kompenzace glykemií ke zpomalení progresu diabetické nefropatie. I u nemocných s diabetem 2. typu lze zintenzivněním metabolické kompenzace dosáhnout snížení albuminurie, data z různých studií však nejsou zcela konzistentní. Cíle metabolické kompenzace je nutné stanovit individuálně s ohledem na celkovou prognózu a komorbiditu. V primární prevenci diabetické nefropatie by měly být hodnoty HbA_{1c} nižší než 48 mmol/mol (typ 1) a 58 mmol/mol (typ 2), v sekundární prevenci pak jednotně pod 53 mmol/mol. U nemocných s chronickým onemocněním ledvin je třeba vzít v úvahu falešně nižší hodnoty glykovaného hemoglobinu následkem kratšího přežívání erytrocytů. Zároveň je třeba u této populace respektovat farmakokinetické odchylky – především riziko kumulace většiny antidiabetik, jejichž dávky je proto nutné upravit s ohledem na úroveň renální

funkce. U nemocných s makrovaskulárními komplikacemi diabetu neplatí princip „čím méně, tím lépe“, protože bylo prokázáno, že příliš těsná kontrola glykemií vede ke zvýšení mortality. Proto se považuje u těchto nemocných, stejně jako v případě hypoglykemií, za optimální rozmezí HbA_{1c} mezi 53–58 mmol/mol (1, 3, 5, 6).

Starší antidiabetika u nemocných s diabetickým onemocněním ledvin

Základ farmakoterapie diabetu 2. typu představuje metformin jako jediný zástupce biguanidů. Je třeba zdůraznit, že v poslední době bylo přehodnoceno riziko laktátové acidózy asociované s terapií metforminem (MALA – metformin associated lactic acidosis). V současnosti je možné nasadit metformin i při glomerulární filtraci nad 45 ml/min a pokračovat až do eGFR 30 ml/min, je však nutné respektovat individuální rizikové faktory a poučit pacienta o situacích, kdy musí metformin vysadit (např. horečnaté infekty, vyšetření s kontrastní látkou) (1, 9–11).

Od terapie sulfonylureovými deriváty by se mělo ustupovat jednak pro riziko hypoglykemie, nevýhodný vliv na tělesnou hmotnost a nepříznivý vliv na beta buňky pankreatu, následkem čehož dochází k postupnému útlumu sekrece endogenního inzulínu a nutnosti zavedení terapie inzulínem. Bylo prokázáno, že nemocní léčení sulfonylureovými deriváty měli o 20% vyšší riziko poklesu glomerulární filtrace a dosažení konečného stadia ledvinového selhání ve srovnání s nemocnými léčenými metforminem. Glinidy působí stejným mechanismem, avšak kratší dobu (podobně jako starší sulfonylureový derivát gliquidon – Glurenorm (r), oblíbený mezi nefrology), takže u nich nehrozí kumulace ani při značném poklesu glomerulární filtrace. Na druhou stranu je tato výhoda vykoupena nižší účinností.

Thiazolidindiony (glitazony) se prakticky přestaly užívat. U nemocných s onemocněním ledvin je možno je podávat až do stadia CKD G5 (glomerulární filtrace pod 15 ml/min) s výjimkou nemocných léčených dialýzou, prakticky se však užívají mnohem méně, protože vedou ke vzniku otoků, nelze je podávat při srdečním selhání a existují obavy z možnosti rozvoje uroteliálního karcinomu.

Inhibitory alfa-glukosidázy (akarbóza) se užívají jen marginálně pro nízkou účinnost a četné subjektivně nepříjemné nežádoucí účinky, pro riziko

1. American Heart Association : The American Heart Association's Diet and Lifestyle Recommendations. Available from http://www.heart.org/HEARTORG/GettingHealthy/NutritionCenter/HealthyDietGoals/Dictionary-of-Nutrition_UCM_305855_Article.jsp. Accessed 30 November 2010

2. Bo S, Ciccone G, Durazzo M, et al.: Contributors to the obesity and hyperglycemia epidemics. A prospective study in a population-based cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2011; 35(11): 1442–1449.

kumulace renálně eliminovaných katabolitů se nemají podávat při poklesu eGFR pod 25 ml/min.

Inzulín je možno podávat ve všech stádiích renální insuficience, ale je nutné vzít v úvahu jeho kumulaci v pokročilejších stádiích a tím i nutnost redukce dávek, aby se předešlo riziku hypoglykemie (7, 8, 11).

Novější antidiabetika u nemocných s diabetickým onemocněním ledvin

Inhibitory dipeptidylpeptidázy IV (sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin, alogliptin a linagliptin) se vyznačují dobrou tolerancí a nízkým rizikem hypoglykemie. Jejich efekt je srovnatelný s efektem ostatních antidiabetik, byl u nich prokázán efekt na pokles albuminurie a redukci fibrózy intersticia. Jejich vysoký nefroprotektivní potenciál je zprostředkován zlepšením endoteliální funkce, krevního tlaku, snížením zánětlivé odpovědi, zpomalením aterosklerózy (11, 12, 14). Posledně jmenovaný zástupce má výhodu v možnosti podávání ve všech stádiích onemocnění ledvin bez nutnosti redukce dávky, stejně jako minimální riziko lékových interakcí a vyznačuje se vysokou selektivitou k DPP-4. Ze všech těchto důvodů je preferován nefrology.

Inhibitory SGLT-2 patří bezesporu k nejzajímavějším přírůstkům do rodiny antidiabetik. Snižují glykémii zvýšením glykosurie. Jejich efekt se vytrácí při poklesu eGFR pod 45 ml/min. V případě empagliflozinu je možno zahájit terapii až do eGFR 60 ml/min a pokračovat v ní až do 45 ml/min. Byl prokázán příznivý vliv na tělesnou hmotnost a riziko hypoglykemie je nízké. Empagliflozin snižuje celkovou mortalitu a smrt z kardiovaskulárních příčin a zpomaluje signifikantně progresi diabetické nefropatie. Tyto velmi působivé výsledky ze studie EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) představují významný milník v moderním pojetí diabetologie. Po dlouhé době jde o léčivo, u něhož je kromě ovlivnění hodnoty glykémie prokázána přidaná hodnota v podobě snížení celkové mortality, kardiovas-

kulární mortality a rizika hospitalizace pro srdeční selhání, a to u pacientů léčených již dosud optimální terapií užívanou v sekundární prevenci srdečně-cévních komplikací (inhibitory systému renin-angiotenzin-aldosteron, statiny, kyselina acetylsalicylová...). Po zahájení léčby dochází k poklesu glomerulární filtrace prostřednictvím vazomodulačních a dalších mechanismů. V průběhu léčby se však pokles GFR výrazně zpomaluje. Nefroprotektivní působení je výsledkem snížení intraglomerulární tenze, snížení hyperfiltrace v ledvinách, redukce tubulární glukózové toxicity, redukce urikémie a rizika vzniku nefrolitiázy. Přímý efekt na albuminurii u gliflozinů není. Empagliflozin tedy potenciálně představuje nový potentní nástroj v prevenci a terapii diabetického onemocnění ledvin. Je nutné zdůraznit, že nejde v případě gliflozinů o class efekt a že vlastnosti empagliflozinu, jež byly prokázány ve studii EMPA REG OUTCOME, nelze extrapolovat na ostatní glifloziny. Nežádoucím účinkem léčby mohou být urogenitální infekce (15, 16).

I analoga GLP-1 (glucagon like peptide) mohou vést k redukci kardiovaskulárních a renálních rizikových faktorů. Semaglutid zatím není schválen, u již dříve dostupného liraglutidu byl prokázán efekt na celkovou mortalitu. Dochází k příznivému ovlivnění makroalbuminurie a zpomalení poklesu GFR, dále k redukci tělesné hmotnosti při nízkém výskytu hypoglykemií. Liraglutid je indikován ke kombinaci terapii. U řady pacientů představují limitaci časté gastrointestinální nežádoucí účinky. Liraglutid by mohl představovat zajímavou možnost u dialyzovaných pacientů, není však u této populace zatím schválen – z dostupných údajů a zkušeností se zdá, že by jeho použití mohlo být bezpečné. V současnosti je možné jej podávat při eGFR nad 30 ml/min (17).

Další farmakoterapeutické postupy v prevenci a terapii diabetické nefropatie

K nefroprotektici ve smyslu zpomalení progresí renální insuficience a snížení celkové

a kardiovaskulární mortality je zásadní optimální kontrola krevního tlaku, preferenčně inhibicí osy renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). Inhibitory RAAS by měly být podávány i u normotenzních diabetiků s albuminurií nebo i bez ní.

V primární prevenci diabetické nefropatie jsou podávány v souladu s doporučením KDIGO statiny všem nemocným nad 50 let, nejsou-li přítomny kontraindikace. Cílem je snížení LDL cholesterolu pod 2,6 mmol/l, u nemocných s ischemickou chorobou srdeční pod 1,8 mmol/l (1, 3, 7, 11).

S novějšími hypolipidemiky (inhibitory PCSK9) nejsou u nemocných s onemocněním ledvin zatím zkušenosti. U obecné populace dochází k mírnému snížení kardiovaskulárních komplikací, ovlivnění mortality zatím nebylo prokázáno.

Jako perspektivní přístup se jeví ovlivnění aktivity zánětu a fibrózy intersticia. V současnosti je zkoušen například pentoxifylin, který vykazuje antiproteinurické a protizánětlivé vlastnosti inhibicí tromboxanu a TNF alfa v ledvinách.

Závěr

Prevence a terapie diabetické nefropatie musí být komplexní. Jejím základem je ovlivnění životního stylu. Farmakoterapie je zacílena na klasické rizikové faktory jako úroveň metabolické kompenzace, léčba hypertenze a dyslipoproteinemie. Nejzajímavějším přírůstkem ve skupině antidiabetik je v poslední době empagliflozin, který snižuje kardiovaskulární a renální endopointy bez podstatného rizika hypoglykemie a snižuje také celkovou mortalitu. To samé platí pro liraglutid, který je však schválen pro použití jen při GFR nad 30 ml/min a jeho podávání je spojeno se subjektivně nepříjemnými nežádoucími účinky. Součástí komplexní farmakoterapie je inhibice RAAS, a to i u normotenzních diabetiků 1. i 2. typu, dále pak redukce LDL cholesterolu. Ve vývoji jsou nová léčiva, jako perspektivní přístup se jeví ovlivnění zánětu a fibrózy.

LITERATURA

- Ekinci EI, Jerums G, Skene A, Crammer P, Power D, Cheong KY. Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function. *Diabetes Care*. 2013; 36(11): 3620–3626.
- Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, Liu J, Da Silva AA, Kuo JJ. Is obesity a major cause of chronic kidney disease? *Adv Ren Replace Ther*. 2004; 11(1): 41–54.
- Yip JW, Jones SL, Wiseman MJ, Hill C, Viberti G. Glomeru-

- lar hyperfiltration in the prediction of nephropathy in IDDM: a 10-year follow-up study. *Diabetes*. 1996; 45(12): 1729–1733.
- Suckling RJ, He FJ, Macgregor GA. Altered dietary salt intake for preventing and treating diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Dec 8. 12: CD006763.
- Heerspink HJ, Holtkamp FA, Parving HH, Navis GJ, Lewis JB, Ritz E, et al. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin re-

ceptor blockers. *Kidney Int*. 2012 Mar 21.

- Rask-Madsen C, King GL. Kidney complications: factors that protect the diabetic vasculature. *Nat Med*. 2010; 16(1): 40–41.
- Shlipak M. Diabetic nephropathy. *Clin Evid (Online)*. 2009 Jan 14. 2009;[Medline].
- Burney BO, Kalaitzidis RG, Bakris GL. Novel therapies of diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009; 18(2): 107–111. [Medline].

9. Diabetes Control and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. *Kidney Int.* 1995; 47(6): 1703–1720. [Medline].
10. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998; 352(9131): 837–853. [Medline].
11. Scheen AJ. Pharmacokinetic considerations for the treatment of diabetes in patients with chronic kidney disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2013; 9(5): 529–550. [Medline].
12. Bergman AJ, Cote J, Yi B, Marbury T, Swan SK, Smith W. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Diabetes Care.* 2007; 30(7): 1862–1864. [Medline].
13. Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial.* 2004; 17(5): 365–370. [Medline].
14. Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, Emser A, Woerle HJ, von Ey-
natten M: Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. *Diabetes Care.* 2013; 36(11): 3460–3468.
15. Wanner C, et al. "Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes." *NEJM.* 2016; 375(4): 323–334.]
16. Abdul-Ghani M et al. SGLT2 Inhibitors and Cardiovascular Risk: Lessons Learned From the EMPA-REG OUTCOME Study. *Diabetes Care* 2016; 39: 717–725.
17. Davidson JA, Brett J, Falahati A, Scott D. Mild renal impairment and the efficacy and safety of liraglutide. *Endocr Pract.* 2011; 17(3): 345–355. [Medline].