

# DIABETICKÁ NEFROPATIA – CHRONICKÁ CHOROBA OBLIČIEK PRI DIABETES MELLITUS: DIAGNOSTIKA, PREVENCIA A LIEČBA

## ODPORÚČANÉ POSTUPY SLOVENSKEJ NEFROLOGICKEJ SPOLOČNOSTI A SLOVENSKEJ DIABETOLOGICKEJ SPOLOČNOSTI UPDATE 2021

*Adrián Okša, Zbynek Schroner, Katarína Rašlová, Emil Martinka, Vladimír Uličiansky*

### 1. ÚVOD

Chronická choroba obličiek (CKD) je podobne ako diabetes mellitus celosvetovým zdravotníckym problémom. Jej výskyt narastá do epidemických rozmerov v rozvinutom aj rozvojovom svete. Na základe všeobecne akceptovanej klasifikácie CKD podľa KDIGO (*Tab. 1*) sa jej prevalencia v rôznych krajinách odhaduje na 9 - 13 %, t.j. asi 850 miliónov ľudí. Pacienti s terminálnym zlyhaním obličiek, resp. dialyzovaní tvoria len nepatrnú časť populácie (< 0,1 %), no vzhľadom na finančnú náročnosť zdravotnej starostlivosti v tomto štádiu CKD spotrebúvajú rádovo väčší podiel zo zdravotníckych rozpočtov vo vyspelých krajinách. Väčšina chorých sa nachádza v prvých troch štádiách s normálnou až stredne zníženou glomerulovou filtráciou (GF), ale práve tieto štádiá CKD zostávajú často nedagnostikované, čo prispieva k progresii choroby až do zlyhania obličiek. V Európe, USA a vo väčšine krajín sveta je v súčasnosti diabetes mellitus najčastejšou príčinou terminálneho zlyhania obličiek s podielom okolo 40 %. Navyše predstavuje CKD, rovnako ako diabetes, významný faktor kardiovaskulárneho (KV) rizika a kombinácia oboch rapídne zhoršuje celkovú prognózu pacienta.

**Tab. 1. Klasifikácia chronickej choroby obličiek (CKD) podľa KDIGO 2012**

				Kategoríe albuminúrie		
				A1	A2	A3
				Normálna až mierne zvýšená	Stredne zvýšená	Výrazne zvýšená
				< 3 mg/mmol	3 – 30 mg/mmol	> 30 mg/mmol
Kategoríe GF	G1	Normálna až ↑ GF	≥1,5 ml/s			
	G2	Mierne ↓ GF	1,0–1,49			
	G3a	Mierne až stredne ↓ GF	0,75–0,99			
	G3b	Stredne až výrazne ↓ GF	0,50–0,74			
	G4	Výrazne ↓ GF	0,25–0,49			
	G5	Zlyhanie obličiek	< 0,25 / dialýza			

## Legenda

GF - glomerulová filtrácia

Kategória A2 zodpovedá mikroalbuminúrii, A3 makroalbuminúrii (klinickej proteinúrii), hodnoty v tabuľke vyjadrujú pomer koncentrácie albumínu a kreatinínu v jednorazovom moči.

Na označenie **štádia CKD sa kombinujú kategórie GF a albuminúrie**, napr. G1A1, G3aA2 a pod.

Farba políčok vyjadruje **riziko progresie nefropatie** od nízkeho (zelená) cez zvýšené (žltá), vysoké (oranžová) až po veľmi vysoké (červená).

## **2. EPIDEMIOLOGIA**

Epidemiologické údaje o diabetickej nefropatii (DN) sú spoľahlivejšie u diabetikov 1. typu, kde je možné presnejšie stanoviť trvanie diabetu. V tejto skupine bývala prevencia DN (bez ohľadu na jej štádium) 30 - 40 % po 15 - 20 rokoch trvania diabetu. Novšie štúdie z viacerých európskych krajín uvádzajú podstatne nižší výskyt manifestnej DN (< 10 %), ako aj progresie do zlyhania obličiek (< 3 %) pravdepodobne v súvislosti s lepšou kontrolou glykémie a krvného tlaku. U diabetikov 2. typu existujú v prevalencii DN veľké rasové a etnické rozdiely, ale v Európe je v súčasnosti renálne riziko porovnateľné s diabetom 1. typu. Štatistické údaje komplikuje aj nejednotná terminológia: v niektorých krajinách sa novšie používa pojem **diabetická choroba obličiek** (diabetic kidney disease, DKD), ktorý má širší význam a zahŕňa aj štruktúrne a funkčné zmeny v obličkách spôsobené komorbiditami (ateroskleróza, esenciálna hypertenzia, chronické srdcové zlyhávanie, obezita, recidivujúce pyelonefritídy, refluxová nefropatia pri neurogénom močovom mechúri a i.). Nové odporúčania KDIGO 2020 uprednostňujú pojem **CKD pri diabetes mellitus**.

Podľa štatistickej ročenky NCZI malo u nás v roku 2019 “obličkové komplikácie” 12,8 % všetkých diabetikov a zlyhanie obličiek na podklade DN 33,6 % pacientov v pravidelnej dialyzačnej liečbe. Podľa výsledkov slovenskej štúdie CARERA malo v súbore viac ako 5600 ambulantných pacientov s diabetom 2. typu odhadovanú GF < 1 ml/s 14,1 % a zvýšenú albuminúriu 31,3 % chorých. V podobnej epidemiologickej štúdií NEFRITI bola v roku 2014 odhadovaná GF < 1 ml/s u 17,3 % diabetikov 2. typu a v roku 2018 u 20,4 % pacientov.

## **3. PATOGENÉZA**

Diabetická nefropatia je závažná chronická mikrovaskulárna komplikácia diabetes mellitus. Pre vznik DN je rozhodujúce **diabetické prostredie** s chronickou hyperglykémiou, ktorá spôsobuje zmeny v štruktúre a funkcii všetkých súčastí filtračnej bariéry – endotelu, glomerulovej bazálnej membrány (GBM) a podocytov, ako aj mezangia a tubulárnych buniek. Na tomto procese sa podieľajú viaceré mechanizmy: neenzýmová glykácia proteínov s tvorbou produktov pokročilej glykácie (AGEs), polyolová cesta metabolizmu glukózy, zvýšená aktivita intrarenálneho renín-angiotenzínového systému (RAS), zvýšená produkcia rastových faktorov a cytokínov s prozápalovými a proliferatívnymi účinkami v mezangiu, endotelová dysfunkcia, znížený obsah fyziologických glykozaminoglykanov v GBM, znížená expresia nefrínu a iných proteínov filtračnej bariéry produkovaných podocytmi a i. Súčasne sa od skorého štádia vývoja DN uplatňujú **hemodynamické zmeny** so zvýšenou perfúziou glomerulov, intraglomerulovou hypertenziou a hyperfiltráciou, ktoré potencujú vývoj glomerulosklerózy a sekundárnej tubulointersticiálnej fibrózy. Pre účasť **genetických faktorov** na patogenéze DN svedčí jej častejší výskyt v rodinách pacientov pri oboch typoch

diabetu: identifikoval sa možný podiel génových polymorfizmov viacerých zložiek RAS, aldózoreduktázy, proteínkinázy C a i.

Diabetická nefropatia nemá špecifický **morfologický obraz**. V prvých štádiách sa pozoruje zhrubnutie GBM, neskôr expanzia mezangia s hromadením extracelulárnej hmoty a rozvojom glomerulosklerózy (typická je nodulárna, ale častejšia difúzna forma), ktorá vedie postupne k oklúzii kapilárnych slučiek a zániku glomerulov. V pokročilom štádiu DN býva prítomná hyalinóza arteriol, atrofia tubulov a fibróza interstícia.

#### 4. DIAGNOSTIKA

**Perzistentná mikroalbuminúria** je zvyčajne prvým klinickým prejavom DN pri diabete 1. typu a markerom vzniku DN pri diabete 2. typu. Typický vývoj DN pri diabete 1. typu podľa Mogensena je zhrnutý v **Tab. 2**. Takýto priebeh môže byť dnes významne modifikovaný modernou antihyperglykemickou liečbou, ako aj štandardným používaním inhibítorov RAS: oba postupy znižujú albuminúriu/proteinúriu a spomaľujú pokles GF (podrobnejšie v časti 5).

**Tab. 2. Vývoj diabetickej nefropatie pri diabete 1. typu**

Štádium DN	Trvanie DM 1	Morfológia	GF	Albuminúria
Hypertrofia a ↑ GF	Začiatok	Hypertrofia obličiek (glomeruly)	Zvýšená až o 50 %	Normálna až zvýšená
Normo-albuminúria	< 5 rokov	Hrubnutie GBM	Normálna až zvýšená	Normálna
Incipientná DN	5 – 15 r.	Zhrubnutá GBM/TBM, expanzia mezangia	Normálna až zvýšená	Mikroalbuminúria
Manifestná DN	15 – 25 r.	Difúzna a nodulárna skleróza glomerulov	Znížená	Klinická proteinúria (až nefrotická)
Zlyhanie obličiek	> 25 r.	Zánik glomerulov, hyalinóza arteriol, fibróza interstícia	< 0,25 ml/s	Klinická proteinúria

G(T)BM – glomerulová (tubulárna) bazálna membrána

Kým pri diabete 1. typu existuje pomerne dobrá korelácia medzi trvaním diabetu, histopatologickým nálezom v obličkách a stupňom albuminúrie či poklesom GF (štádiá DN podľa Mogensena), situácia pri diabete 2. typu je odlišná: v bioptických štúdiách u diabetikov 2. typu s mikroalbuminúriou malo asi 40 % zmeny typické pre DN, 30 % normálny nález a 30 % nediabetické zmeny. Priebeh DN je pri diabete 2. typu ovplyvnený vyšším vekom a komorbiditami (ateroskleróza, esenciálna hypertenzia, chronické srdcové zlyhávanie, obezita a i.). U časti diabetikov 1. aj 2. typu sa poškodenie obličiek prejavuje najskôr **poklesom GF bez prítomnosti mikroalbuminúrie**, preto skrining DN má zahŕňať aj výpočet GF. Diferenciálna diagnostika nefropatie u diabetika je zhrnutá v časti 4.2.

##### 4.1. Skrining

Skríning DN vykonáva spravidla diabetológ alebo detský endokrinológ a diabetológ v rámci špecializovanej ambulantnej zdravotnej starostlivosti. Skríning DN zahŕňa **vyšetrenie albuminúrie a výpočet GF**. Oba parametre by sa mali stanovovať najmenej raz do roka, a to po 5 rokoch trvania diabetu 1. typu a od určenia diagnózy diabetu 2. typu. Diagnostické kritériá DN pri rôznych spôsoboch stanovenia albuminúrie sú v **Tab. 3**. Vyšetrenie pomeru koncentrácie albumínu a kreatinínu v náhodnej (väčšinou rannej) vzorke moču má dostatočnú senzitivitu a špecifickosť v porovnaní so zbernými metódami (> 85 %) a odstraňuje ich nevýhody. Pre možnosť spontánnej alebo liečbou navodenej regresie vyžaduje nález mikroalbuminúrie potvrdenie aspoň v 2 vzorkách z 3 odobratých v rozmedzí 3 - 6 mesiacov. Súčasne je potrebné vylúčenie interferencie (falošnej pozitivity) najčastejšie pri fyzickej záťaž, (uro)infekcii, horúčke, výraznej hyperglykémii, hypertenzii a srdcovom zlyhávaní.

**Tab. 3. Vyšetrenie albuminúrie**

Albuminúria	Albumín v zbieranom moči		Albumín/kreatinín v jednorazovej vzorke moču	
	mg/24h	µg/min.	mg/mmol	mg/g
Normo-	< 30	< 20	< 3	< 30
<b>Mikro-</b>	<b>30 – 300</b>	<b>20 - 200</b>	<b>3 - 30</b>	<b>30 – 300</b>
Makro-	> 300	> 200	> 30	> 300

\* u žien

Na **výpočet GF** sa dnes preferujú rovnice CKD EPI alebo MDRD-4, ktoré okrem koncentrácie sérového kreatinínu zohľadňujú vek, pohlavie a rasu:

$$\text{GF CKD EPI [ml/s/1,73 m}^2] = 141 \times \min(Kr_s / \kappa, 1)^\alpha \times \max(Kr_s / \kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{vek}} \times (1.018 \text{ u žien}) \times (1.159 \text{ u Afroameričanov})$$

$Kr_s$  – kreatinín v sére v µmol/l,  $\kappa$  je 61.9 u žien a 79.6 u mužov,  $\alpha$  je -0.329 u žien a -0.411 u mužov, min je minimum pomeru  $Kr_s / \kappa$  alebo 1, max je maximum pomeru  $Kr_s / \kappa$  alebo 1.

$$\text{GF MDRD-4 [ml/s/1,73 m}^2] = 547,1535^* \times Kr_s^{-1.154} [\mu\text{mol/l}] \times \text{vek}^{-0.203} \times (0,742 \text{ u žien}) \times (1,21 \text{ u Afroameričanov})$$

\* pri medzinárodne štandardizovanej metóde stanovenia  $Kr_s$  má koeficient hodnotu 515,3832.

Výpočet GF má svoje úskalia, o ktorých musí najmä nefrológ vedieť: nezohľadňuje faktory ovplyvňujúce koncentráciu kreatinínu v sére, ako je podiel živočíšnych bielkovín v strave, výživové doplnky s obsahom kreatínu (metabolizuje sa na kreatinín), svalová záťaž (kreatín → kreatinín), zmeny v tubulárnej sekrécii kreatinínu, lieky (fibráty!), extrarenálny clearance kreatinínu a pod. Výpočet väčšinou nadhodnocuje skutočnú GF, a to tým viac, čím je vyššia a nedá sa použiť pri náhlych zmenách GF. Tieto poznatky treba vziať do úvahy pri diagnostike a klasifikácii štádia DN.

Ďalšie metódy výpočtu GF sa v súčasnosti overujú. Najviac prebádaný je v tomto smere endogénny marker **cystatín C**, ktorého koncentrácia v sére síce oveľa menej závisí od

svalovej hmoty, ale tiež nie je konštantná: zvyšuje sa napr. u starých ľudí, diabetikov, obéznych, fajčiarov, pri zápalových chorobách a i. Rovnice na odhad GF založené na cystatíne C preto neboli doteraz presnejšie ako CKD EPI, určité zlepšenie priniesla len kombinácia oboch markerov v jednej rovnici. Nevýhodou cystatínu C zostáva jeho cena a nedostatočná štandardizácia.

Starší spôsob výpočtu clearance kreatinínu podľa Cockcrofta-Gaulta je menej presný (najmä pri oboch krajných hodnotách GF, u obéznych a starších ľudí). Samotný sérový kreatinín je veľmi hrubým ukazovateľom renálnych funkcií a nemal by sa v diagnostike CKD používať bez súčasného výpočtu GF, ktorý umožňuje aj určenie štádia nefropatie (**Tab. 1**). Kalkulácia GF by sa mala stať bežnou súčasťou vyšetrenia kreatinínu v každom biochemickom laboratóriu.

## 4.2. Diferenciálna diagnostika

U väčšiny diabetikov s CKD sa dá predpokladať jej diabetický pôvod, ak je prítomná:

1. makroalbuminúria (klinická či manifestná proteinúria) alebo
2. mikroalbuminúria spolu s diabetickou retinopatiou, resp. mikroalbuminúria pri diabete 1. typu trvajúcom najmenej 10 rokov.

V ostatných prípadoch treba starostlivo zvážiť aj možnosť nediabetickej nefropatie, ktorá vyžaduje odlišný terapeutický postup. V diferenciálnej diagnostike pomáha, ak sa súčasne berie do úvahy nielen stupeň albuminúrie, ale aj GF (štádium CKD) (**Tab. 4**).

**Tab. 4. Pravdepodobnosť diabetickej nefropatie u diabetika podľa albuminúrie a GF**

		ALBUMINÚRIA		
GF ml/s	Štádium CKD	Normo-	Mikro-	Makro-
> 1	1 + 2	↑ riziko DN	Možná DN	DN+
0,5 - 1	3	DN -	Možná DN	DN+
< 0,5	4 + 5	DN -	DN -	DN+

DN - : diagnóza DN nepravdepodobná

DN+ : diagnóza DN pravdepodobná

↑ riziko DN: vysvetlenie v texte

Typické a dokonca aj pokročilé diabetické zmeny na glomeruloch sa dajú nájsť u časti pacientov s normálnou alebo mierne zníženou GF (CKD 1 - 2). Na začiatku rozvoja DN totiž obličky hyperfiltrujú a nález tzv. normálnej GF môže znamenať už významnú stratu funkcie. Preto majú aj títo pacienti zvýšené riziko DN, najmä ak sú prítomné ďalšie rizikové faktory ako nedostatočná kontrola glykémie, dlhšie trvanie diabetu, hypertenzia, retinopatia, tzv. vyššia normálna albuminúria, iná než biela rasa a rodinná anamnéza diabetu 2. typu, DN, hypertenzie, či KV chorôb. Ďalší pokles GF pod 1 ml/s pri normoalbuminúrii síce prítomnosť DN nevylučuje, ale pravdepodobnejšie sú nediabetické zmeny podobne ako pri výraznom znížení GF (CKD 4 - 5) s mikroalbuminúriou. Diferenciálno-diagnostické úvahy komplikuje

aj fakt, že liečba blokátormi RAS môže spôsobiť posun od makro- do mikroalbuminúrie, resp. od mikro- do normoalbuminúrie.

Čiastočnú pomoc pri diferenciálnej diagnostike nefropatie u diabetika predstavuje nález diabetickej retinopatie. Senzitivita a špecifickosť retinopatie ako markera DN sa významne líši podľa stupňa albuminúrie. Pri mikroalbuminúrii je vysoká predovšetkým negatívna prediktívna hodnota (takmer 100 %), t. j. absencia retinopatie svedčí s vysokou pravdepodobnosťou proti DN. Pri makroalbuminúrii je naopak vyššia pozitívna prediktívna hodnota, t. j. prítomnosť retinopatie poukazuje s vysokou pravdepodobnosťou na DN.

Okolnosti, pri ktorých treba u diabetika myslieť na nediabetickú nefropatiu, možno zhrnúť nasledovne:

- chýbanie diabetickej retinopatie (najmä u diabetikov 2. typu s mikroalbuminúriou)
- nízka GF s normo- a mikroalbuminúriou
- rýchly pokles GF
- rýchly nárast proteinúrie
- rezistentná hypertenzia
- pokles GF > 30 % behom 1 - 2 mesiacov po začatí liečby blokátormi RAS alebo zvýšení dávky
- príznaky inej systémovej choroby.

V odôvodnených prípadoch je indikovaná renálna biopsia.

## 5. PREVENCIA A LIEČBA

V prevencii a liečbe DN, resp. CKD pri diabete majú zásadný význam diétne a režimové opatrenia, kontrola glykémie, liečba hypertenzie a dyslipoproteinémie.

### 5.1. Diétne a režimové opatrenia

Prítomnosť CKD stavia diabetika pred náročnú úlohu modifikovať doterajšiu diabetickejšiu diétu, a to predovšetkým **znížením príjmu bielkovín**. Podľa KDIGO 2020 má byť strava individualizovaná s dostatkom zeleniny, ovocia (cave pokročilá CKD s rizikom hyperkaliémie), celozrnných obilnín, vlákniny, strukovín, rastlinných bielkovín, nenasýtených tukov a orechov a naopak, s obmedzením spracovaného mäsa, rafinovaných sacharidov a sladených nápojov. V otázke nízkobielkovinovej diéty sú odporúčania KDIGO pomerne liberálne s obmedzením na 0,8 g/kg váhy/deň u všetkých diabetikov s CKD s výnimkou dialyzovaných, kde má byť príjem bielkovín 1,0 - 1,2 g/kg/deň. Nie sú jednoznačné dôkazy z randomizovaných kontrolovaných štúdií, resp. ich metaanalýz (málo štúdií, nízky počet účastníkov, krátke trvanie), že diéta s ešte nižším obsahom bielkovín (< 0,6 g/kg/deň) spomaľuje progresiu CKD u diabetikov a podobne nie je ani možné odporučiť rôzny príjem bielkovín pre rôzne štádiá CKD. Diéta s veľmi nízkym obsahom bielkovín zvyšuje riziko proteínovo-energetickej malnutrície, a to viac práve u diabetikov.

Podrobnejšie nutričné odporúčania KDOQI 2020 pripúšťajú u diabetikov s CKD 3 - 5 (okrem dialyzovaných) redukcii príjmu bielkovín na 0,6 - 0,8 g/kg váhy/deň (pri slabej úrovni dôkazov – „opinion“). Tento postup sa odlišuje od diéty u metabolicky stabilných pacientov s CKD 3 - 5 bez diabetu, kde je možná ešte väčšia reštrikcia bielkovín (< 0,6 g/kg/deň), ev. v kombinácii s ketoanalógmi aminokyselín v dostatočnej dávke na spomalenie progresie nefropatie. Nie sú dostatočné dôkazy pre odporúčanie určitého typu proteínov

(rastlinné verzus živočíšne) vo vzťahu k ich efektu na celkový stav nutricie, metabolizmus minerálov alebo lipidov. V prevencii proteínovo-energetickej malnutricie sa u metabolicky stabilných pacientov s CKD 1 - 5 (vrátane dialyzovaných a transplantovaných) odporúča dostatočný energetický príjem 25 - 35 kcal/kg váhy/deň so zohľadnením veku, pohlavia, fyzickej aktivity, cieľovej hmotnosti, štádia CKD a komorbidít.

V ideálnom prípade lekár pri edukácii, motivácii a kontrole diétnych opatrení spolupracuje s diétnou sestrou, resp. nutričným terapeutom. Podrobnejší opis diéty vrátane výživových doplnkov a mikronutrientov je nad rámec tejto publikácie.

U pacientov s diabetom a CKD je vhodná pravidelná fyzická aktivita strednej intenzity (metabolický ekvivalent 3 - 6, t.j. rýchla chôdza, bicyklovanie, jóga, plávanie) v rozsahu aspoň 150 minút/týždeň s ohľadom na vek a komorbidity.

Fajčenie (aktívne aj pasívne) zvyšuje kardiovaskulárne aj renálne riziko, preto by pacienti s diabetom a CKD nemali fajčiť. O vplyve elektronických cigariet v tejto populácii zatiaľ nie je dost' informácií.

## 5.2. Kontrola glykémie

Randomizované kontrolované štúdie ukázali, že zníženie koncentrácie HbA1c pod 7 % pri intenzifikovanom inzulínovom režime spomaľuje rozvoj mikroalbuminúrie, resp. jej progresiu do makroalbuminúrie u oboch typov diabetu. Slabšie sú dôkazy o tom, že takýto postup spomaľuje aj pokles GF (väčšinou malé súbory pacientov s nižšou štatistickou silou). Spoločným nedostatkom uvedených štúdií je, že zahrnuli len málo pacientov s pokročilejšou CKD v štádiu 3 - 5. U týchto diabetikov (najmä 1. typu) je riziko hypoglykémie pri intenzifikovanej liečbe niekoľkonásobne vyššie pre znížený clearance inzulínu, ako aj znížený glukoneogénu v obličkách. S poklesom GF sa znižuje aj eliminácia niektorých perorálnych antidiabetík alebo ich aktívnych metabolitov obličkami. Prehľad použiteľnosti jednotlivých antidiabetík a inzulínov pri zníženej GF je v **Tab. 5**.

Aj u diabetikov s CKD je HbA1c preferovaným markerom glykemickej kontroly, ale cieľové hodnoty majú byť individualizované na < 6,5 - 8 % podľa závažnosti CKD, makrovaskulárnych komplikácií, komorbidít, veku a rizika hypoglykémie. Hodnoty HbA1c môžu byť zvýšené pri zápale, oxidačnom strese, metabolickej acidóze, karbamylácii hemoglobínu a naopak, znížené pri anémii, liečbe železom, erytropoetínmi alebo krvnými transfúziami. Spoľahlivosť HbA1c ako markera glykemickej kontroly je pri pokročilej CKD 4 - 5 a najmä u pacientov na dialýze nízka, preto sa u nich odporúča skôr kontinuálne monitorovanie glykémie, alebo aspoň častý self-monitoring.

Liekom prvej voľby u diabetikov 2. typu s CKD a  $GF \geq 0,5$  ml/s je **metformín** ako účinný, bezpečný a lacný antidiabetický preparát. Pre jeho renálnu elimináciu treba dávku metformínu redukovať pri  $GF < 0,75$  ml/s o polovicu (u niektorých pacientov už pri  $GF < 1,0$  ml/s) a pri  $GF < 0,5$  ml/s už nepodávať pre zvýšené riziko nežiaducich účinkov. U pacientov na dlhodobej liečbe metformínom (viac ako 4 roky), resp. ohrozených deficitom vitamínu B12 je vhodné monitorovať koncentráciu vitamínu B12 v sére.

Podľa súčasných odporúčaní ADA a EASD sú u pacientov s CKD a  $GF \geq 0,5$  ml/s alebo albuminúriou (najmä makroalbuminúriou) liekmi druhej voľby **inhibitory kotransportéra pre sodík a glukózu typu 2 (SGLT2i)**, a to aj nezávisle od východiskových či cieľových hodnôt HbA1c. Tieto lieky preukázali signifikantný renoprotektívny účinok

(spomalenie poklesu GF a zníženie albuminúrie), ako aj kardioprotektívne pôsobenie v štúdiách zameraných na primárne renálne (CREDESCENCE – kanagliflozín, DAPA-CKD – dapagliflozín), resp. KV cieľové ukazovatele (EMPA-REG OUTCOME – empagliflozín, CANVAS – kanagliflozín, DECLARE-TIMI 58 – dapagliflozín). Podľa KDIGO 2020 je pre väčšinu diabetikov 2. typu s CKD a GF  $\geq 0,5$  ml/s vhodná už iniciálna kombinácia metformínu a SGLT2i (v nižších dávkach), ktorá vhodne doplní efekt metformínu na zníženie HbA1c o orgánovú protekciu SGLT2i (nezávislú od HbA1c) a má nízke riziko hypoglykémie. Úprava dávkovania SGLT2i podľa súčasných indikačných obmedzení platných v SR je v **Tab.5**.

Pri intolerancii alebo kontraindikácii SGLT2i, resp. pri nedostatočnom efekte na cieľové hodnoty HbA1c sa odporúčajú **agonisty receptora pre GLP-1 (GLP-1 RA)**, ktoré v štúdiách zameraných na primárne KV cieľové ukazovatele preukázali potenciálny renoprotektívny efekt (zníženie rizika kombinovaného renálneho cieľového ukazovateľa a albuminúrie, nie však spomalenie poklesu GF). Výber ostatných antidiabetických prípravkov a ich kombinácií by sa mal riadiť úrovňou GF, komorbiditami, preferenciou pacienta a indikačnými obmedzeniami.

Aj u diabetikov na hemodialýze alebo peritoneálnej dialýze má dobrá glykemická kompenzácia význam pre spomalenie progresie ostatných mikro- a makrovaskulárnych komplikácií a dokázateľne zlepšuje prežívanie pacientov.

### 5.3. Liečba hypertenzie

Liečba hypertenzie u diabetikov s CKD má byť individualizovaná s ohľadom na vek, komorbidity a inú farmakoterapiu. Podľa odporúčaní **ESC/EASD 2019** má byť **cieľový krvný tlak (TK) < 130/80 mmHg (bez ohľadu na výšku albuminúrie), ale dlhodobo nie < 120/70 mmHg**. U starších chorých (> 65 rokov) môžu byť cieľové hodnoty systolického krvného tlaku vyššie (< 140 mmHg); je potrebné ich dosahovať postupne s častým monitorovaním možných vedľajších účinkov liečby (ortostatická hypotenzia, elektrolytová dysbalancia, akútne poškodenie obličiek).

Nové odporúčania **KDIGO 2021** na liečbu hypertenzie u pacientov s CKD posúvajú hodnoty **cieľového systolického TK pod 120 mmHg** (bez ohľadu na prítomnosť diabetu, okrem dialyzovaných a transplantovaných) s veľkým dôrazom na **štandardizované meranie TK v ambulancii** a dobrú toleranciu zo strany pacienta. Štandardizované meranie TK na rozdiel od rutinného zahŕňa adekvátnu prípravu pacienta, validovaný a periodicky kalibrovaný tlakomer a správnu techniku merania (podrobnosti sú nad rámec tejto publikácie). V individuálnych prípadoch môže byť doplnené ambulantným alebo domácim monitorovaním TK. Skupina expertov KDIGO vychádzala najmä zo záverov štúdie SPRINT a metaanalýz, ktoré ukázali, že zníženie systolického TK < 120 mmHg v porovnaní s hodnotami < 140 mmHg je spojené s poklesom KV morbidita a mortality (ale nie s renoprotektívnym účinkom!) u väčšiny pacientov s CKD. Dôkazy sú však **menej zrejme u diabetikov**, pri CKD v štádiu 4 - 5 alebo proteinúrii > 1 g/deň. U pacientov po transplantácii obličky zostáva doterajšie odporúčanie cieľového TK < 130/80 mmHg pri štandardizovanom meraní.

Liekmi voľby sú u pacientov v štádiu CKD 1 - 4 s albuminúriou (kategórie A2, A3) **inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI) alebo blokátory angiotenzínových receptorov (ARB)**, ktoré znižujú albuminúriu a spomaľujú progresiu nefropatie viac ako iné antihypertenzíva (**renoprotektívny efekt** nezávislý od zníženia



**Tab. 5. Použitie antidiabetík v rôznych štádiách CKD**

Skupina antidiabetík/ Štádium CKD	G2	G3a	G3b	G4	G5
	mierne znížená GF	mierne až stredne znížená GF	stredne až výrazne znížená GF	výrazne znížená GF	zlyhanie obličiek
	Glomerulová filtrácia (GF) /1,73 m <sup>2</sup>				
	1,0 - 1,49 ml/s	0,75 - 0,99 ml/s	0,50 - 0,74 ml/s	0,25 - 0,49 ml/s	< 0,25 ml/s, resp. dialýza
60 - 89 ml/min	45 - 59 ml/min	30 - 44 ml/min	15 - 29 ml/min	< 15 ml/min, resp. dialýza	
<b>Sulfonylurea</b>					
glibenklamid	áno	nie	nie	nie	nie
gliklazid, gliklazid MR	áno	áno	áno	nie	nie
glimepirid	áno	áno	áno	nie	nie
glipizid, glipizid GITS	áno	áno	áno	nie	nie
gliquidón	áno	áno	áno	zvýšená opatnosť	
<b>Glinidy</b>					
repaglinid	áno	áno	áno	áno	áno
<b>Biguanidy</b>					
Metformín	áno	áno	zníženie dávky o 50%	nie	nie
<b>Inhibítory alfa-glukozidázy</b>					
akarboza	áno	áno	áno	nie	nie
<b>Tiazolidindióny/glitazóny</b>					
pioglitazón	áno	áno	áno	áno	u dialyzovaných nie sú skúsenosti
<b>Inhibítory dipeptidyl-peptidázy-4</b>					
sitagliptín	áno	zníženie dávky o 50%		zníženie dávky o 75%	
vildagliptín	áno	zníženie dávky o 50%			
saxagliptín	áno	zníženie dávky o 50%			nie
linagliptín	áno - bez nutnosti úpravy dávky				
alogliptín	áno	zníženie dávky o 50%		zníženie dávky o 75%	
<b>Agonisty GLP-1 receptorov, (analógy GLP-1, inkretínové mimitiká)</b>					
exenatid	áno	možné zníženie dávky		nie	
exenatid s predĺženým uvoľňovaním	áno	nedostatok skúseností			nie
liraglutid	áno	áno	áno	nie	
dulaglutid	áno	áno	áno	nedostatok skúseností	
semaglutid	áno	áno	áno	nedostatok skúseností	nie
<b>Inhibítory SGLT2</b>					
empagliflozín	áno	zníženie dávky	nie	nie	nie
kanagliflozín	áno	zníženie dávky			nezačínať s liečbou
dapagliflozín	áno	áno	nie	nie	nie
<b>Inzulín a inzulínové analógy</b>					
<b>Prandiálne inzulíny</b> rýchlo pôsobiaci inzulín (solubilný, regulárny inzulín); krátko pôsobiace inzulínové analógy (lispro, glulizín, aspart)	áno		áno - vyššie riziko hypoglykémie pre znížený metabolizmus inzulínu		
<b>Bazálne inzulíny</b> stredne dlho pôsobiaci NPH inzulín; dlhodobo pôsobiace inzulínové analógy (glargín, detemir)					
<b>Premixované (bifázické) inzulíny</b> premixované humánne inzulíny; bifázické inzulínové analógy					

krvného tlaku). U pacientov bez albuminúrie (A1) sa účinok ACEI alebo ARB na progresiu CKD (primárna prevencia) zatiaľ jednoznačne nepotvrdil. Blokátory RAS sa majú použiť v maximálnych tolerovaných dávkach. Duálna blokáda ACEI a ARB sa neodporúča pre vysoké riziko akútneho poškodenia obličiek a hyperkaliémie, a to najmä u pacientov s vysokým KV rizikom. Podobne riziková môže byť kombinácia ACEI alebo ARB s inhibítorom renínu

aliskirenom, resp. s antagonistami aldosterónu najmä vo vyšších štádiách CKD. Odporúča sa kontrola TK, sérového kreatinínu a kália behom 2 - 4 týždňov po začatí liečby ACEI/ARB alebo po zvýšení ich dávky: prechodné zvýšenie sérového kreatinínu do 30 % nie je dôvodom na prerušenie liečby. Pri hyperkaliémii (diabetes 2. typu ako rizikový faktor!) je potrebné uprednostniť opatrenia na zníženie kaliémie pred ukončením liečby ACEI/ARB (strava, iné lieky, podanie diuretík, bikarbonát pri metabolickej acidóze, ionomeniče). Nie je jasné, či sa má liečba ACEI/ARB ukončiť pri progresii do CKD 5 s cieľom oddialiť nástup dialýzy.

U väčšiny chorých sa dá cieľový TK dosiahnuť len **kombináciou antihypertenzív**. Najúčinnjšia je kombinácia ACEI alebo ARB s **diuretikom**, ktoré efekt blokátorov RAS potencuje, bráni hyperkaliémii a retencii sodíka a vody. V malých dávkach a najmä v kombinácii s blokátormi RAS nie sú nepriaznivé metabolické účinky diuretík významné. Vhodná je aj úvodná kombinácia s **blokátormi kalciových kanálov**: dihydropyridínové blokátory kalciových kanálov sa majú používať len v kombinácii s ACEI alebo ARB, nakoľko samotné môžu zvyšovať albuminúriu v dôsledku hyperfiltrácie. Výnimkou sú pacienti po transplantácii obličky, u ktorých sú liekmi voľby ARB alebo dihydropyridínové blokátory kalciových kanálov (KDIGO 2021). Použitie ostatných antihypertenzív ako aj nefarmakologických opatrení (zníženie príjmu soli pod 5 g/deň, redukcia nadváhy, fyzická aktivita a pod.) sa riadi všeobecnými zásadami liečby hypertenzie.

#### 5.4. Liečba dyslipoproteinémie

Odporúčania ESC/EAS 2019 pre manažment dyslipidemií, ako aj odporúčania ESC/EASD 2019 zaraďujú diabetikov s CKD (bez ohľadu na typ diabetu) do kategórie **veľmi vysokého KV rizika** (riziko u diabetika s CKD je 2 - 4-krát vyššie ako u diabetika bez nefropatie). **Cieľový LDL-cholesterol u týchto pacientov má byť < 1,4 mmol/l**. Základom liečby sú **statíny**, ktoré dokázateľne znižujú KV riziko u diabetikov s CKD v štádiu 1 - 4 (pre štádium 5 nie sú dôkazy jednoznačné). Preferuje sa atorvastatín alebo rosuvastatín, ktoré majú predpoklad rýchleho dosiahnutia cieľového LDLcholesterolu. Výhodná je **kombinácia statínu s ezetimibom** (v jednej tablete), ktorá znižuje LDL-cholesterol viac ako zdvojnásobenie dávky statínu. Pri vysokej koncentrácii triacylglycerolov (> 5 mmol/l) je možná kombinácia s **fibrátom**, aj keď u pacientov s CKD nie je všeobecne prijímaná. Možné zvýšenie koncentrácie sérového kreatinínu pri liečbe fibrátmi je dôsledkom interferencie s tubulárnou sekréciou kreatinínu a po prerušení liečby je plne reverzibilné. Hoci sa statíny eliminujú prevažne pečeňou, vzhľadom na zvýšené riziko myopatie /rabdomyolýzy pri CKD a častú polypragmáziu s rizikom liekových interakcií sa u týchto pacientov odporúča úprava dávok statínov podľa GF (**Tab. 6**). Fenofibrát sa eliminuje hlavne obličkami, preto treba dávku tiež prispôbiť GF. Ezetimib úpravu dávky nevyžaduje. Skúsenosti s inhibítormi PCSK9 u pacientov s CKD sú zatiaľ obmedzené.

U pacientov na dialýze sa neodporúča liečbu statínmi začať (napriek významnej redukcii LDL-cholesterolu v doterajších štúdiách väčšinou neznížili KV morbiditu a mortalitu), ale má sa v nej pokračovať, ak ju dostávali už pred začatím dialýzy.

Dyslipoproteinémia môže zvyšovať albuminúriu a urýchliť progresiu nefropatie, ale **renoprotektívny účinok statínov** v kontrolovaných štúdiách nebol jednoznačný. Viaceré metaanalýzy však potvrdili efekt statínov na zníženie proteinúrie aj spomalenie poklesu GF.

**Tab. 6. Odporúčané maximálne denné dávky hypolipidémik pri CKD**

Hypolipidémikum/ Štádium CKD	G2	G3a	G3b	G4	G5
	miernie znížená GF	miernie až stredne znížená GF	stredne až výrazne znížená GF	výrazne znížená GF	zlyhanie obličiek
	Glomerulová filtrácia (GF) /1,73 m <sup>2</sup>				
	1,0 - 1,49 ml/s	0,75 - 0,99 ml/s	0,50 - 0,74 ml/s	0,25 - 0,49 ml/s	< 0,25 ml/s, resp. dialýza
60 - 89 ml/min	45 - 59 ml/min	30 - 44 ml/min	15 - 29 ml/min	< 15 ml/min, resp. dialýza	
atorvastatín	bez obmedzenia		20 mg	20 mg	20 mg
rosuvastatín	bez obmedzenia	20 mg	10 mg	nie	nie
simvastatín	bez obmedzenia			40 mg s opatnosťou	
fluvastatín	bez obmedzenia				
fenofibrát	bez obmedzenia	100 mg	100 mg	nie	nie
fenofibrát mikronizovaný	bez obmedzenia	67 mg	67 mg	nie	nie
ezetimib	bez obmedzenia				

## 6. SPOLUPRÁCA NEFROLÓGA A DIABETOLÓGA

Spolupráca nefrológa s diabetológom, prípadne s inými špecialistami je v prevencii a liečbe CKD pri diabete kľúčová. Jej cieľom je odhaliť nefropatiu vo včasnom štádiu a zabrániť jej progresii a vývoju sprievodných extrarenálnych (najmä KV) komplikácií. Vzhľadom na nezanedbateľný podiel nediabetických nefropatií u diabetikov 2. typu, ako aj možnosť atypického priebehu samotnej DN (pozri časť 4.2.) je včasná diferenciálna diagnostika nefrológom veľmi dôležitá. **Od úrovne GF < 1 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>, trvajúcej najmenej 3 mesiace (štádium CKD 3a a vyššie), alebo pri makroalbuminúrii, resp. klinickej proteinúrii > 0,5 g/24 h by mal byť diabetik dispenzarizovaný aj v nefrologickej ambulancii.**

### LITERATÚRA (základná)

KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021; 99(3S): S1–S87.

KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2020; 98: S1–S115.

Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, et al; KDOQI Nutrition in CKD Guideline Work Group. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update. *Am J Kidney Dis* 2020; 76(3)(suppl 1): S1-S107.

Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020; 43(2): 487-493.

Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41(2): 255-323.

The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019; 290: 140–205.

Martinka, E., Tkáč, I., Mokán, M. (Eds.): Interdisciplinárne štandardy diagnostiky a liečby diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení. *Forum Diab* 2018; 7(2, Suppl1), s. 69-73.

Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 ml/min). *Nephrol Dial Transplant* 2015, 30: ii1–ii142.

KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int, Suppl.* 2013; 3: 1–150.

Okša, A., Pont'uch, P., Spustová, V., Martinka, E., Némethyová, Z., Uličiansky, V.: Diabetická nefropatia – diagnostika, prevencia a liečba: odporúčané postupy Slovenskej nefrologickej spoločnosti a Slovenskej diabetologickej spoločnosti. *Diab Obezita*, 12, 24, 2012, s. 99-107.

## **Korešpondencia**

Doc. MUDr. Adrián Okša, CSc.  
Odd. klin. a exp. farmakoterapie a Katedra nefrológie  
LF SZU  
Limbová 14  
833 01 Bratislava  
adrian.oksa@szu.sk