

# 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<sup>1</sup>, Zbynek Schroner<sup>2</sup>, Katarína Rašlová<sup>2</sup>, Emil Martinka<sup>2</sup>, Vladimír Uličiansky<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Slovenská nefrologická spoločnosť

<sup>2</sup>Slovenská diabetologická spoločnosť

✉ doc. MUDr. Adrián Okša, CSc. | adrian.oksa@szu.sk | www.nefro.sk

Doručené do redakcie | Received 12. 4. 2021

### 1 Úvod

Chronická choroba obličiek (Chronic Kidney Disease – 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 – Kidney Disease Improving Global Outcomes (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 3 štádiách s normálnou až stredne zníženou glomerulovou filtráciou (GF), ale práve tieto štádiá CKD zostávajú často nediagnostikované, čo prispieva k pro-

Tab. 1 | Klasifikácia CKD podľa KDIGO 2012

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

GF – glomerulová filtrácia ↓ – zníženie ↑ – zvýšenie

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).

gresii 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.

## 2 Epidemiológia

Epidemiologické údaje o diabetickej nefropatii (DN) sú spoľahlivejšie u diabetikov 1. typu, u ktorých je možné presnejšie stanoviť trvanie diabetu. V tejto skupine bývala prevalencia 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 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 iné). 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 5 600 ambulantných pacientov s diabetom 2. typu odhadovanú GF < 1 ml/s 14,1 % a zvýšenú albuminúriu 31,3 % chorých. V podobnej epidemiologickej štúdii 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 pokroči-

lej glykácie (Advanced Glycation Endproducts – 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 iné. Súčasne sa od skorého štádia vývoja DN uplatňujú **hemodynamické zmeny** so zvýšenou perfúziou glomerulov, intraglomerulovou hypertenziou a hyperfiltráciou, ktoré potencujú vývoj glomerulosklerózy a sekundárnej tubulointerstiálnej 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 iných.

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 (DM1T) a markerom vzniku DN pri diabete 2. typu (DM2T). Typický vývoj DN pri DM1T 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, s. 8).

Kým pri DM1T existuje pomerne dobrá korelácia medzi trvaním diabetu, histopatologickým nálezom v obličkách a stupňom albuminúrie či poklesom GF (štádia DN podľa Mogensena), situácia pri DM2T je odlišná: v bioptických štúdiách u pacientov s DM2T s mikroalbuminúriou malo asi 40 % zmeny typické pre DN, 30 % normálny nález a 30 % nediabetické zmeny. Priebeh DN je pri DM2T ovplyvnený vyšším vekom a komorbiditami (ateroskleróza, esenciálna hypertenzia, chronické srdcové zlyhávanie, obezita a iné). 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 (s. 8).

**Tab. 2 | Vývoj diabetickej nefropatie pri DM1T**

štádium DN	trvanie DM1T (roky)	morfológia	GF	albuminúria
hypertrofia a ↑ GF	začiatok	hypertrofia obličiek (glomeruly)	zvýšená až o 50 %	normálna až zvýšená
normoalbuminúria	< 5	hrubnutie GBM	normálna až zvýšená	normálna
incipientná DN	5–15	zhrubnutá GBM/TBM, expanzia mezangia	normálna až zvýšená	mikroalbuminúria
manifestná DN	15–25	difúzna a nodulárna skleróza glomerulov	znížená	klinická proteinúria (až nefrotická)
zlyhanie obličiek	> 25	zánik glomerulov, hyalínóza arteriol, fibróza interstícia	< 0,25 ml/s	klinická proteinúria

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

**Tab. 3 | Vyšetrenie albuminúrie**

albuminúria	albumín v zbieranom moči		albumín/kreatinín v jednorazovej vzorke moču	
	mg/24 hod	µg/min	mg/mmol	mg/g
normo-	< 30	< 20	< 3	< 30
mikro-	30–300	20–200	3–30	30–300
makro-	> 300	> 200	> 30	> 300

#### 4.1 Skrining

Skrining DN vykonáva spravidla diabetológ alebo detský endokrinológ a diabetológ v rámci špecializovanej ambulantnej zdravotnej starostlivosti. Skrining DN zahŕňa **vyšetrenie albuminúrie a výpočet GF**. Oba parametre by sa mali stanovovať najmenej raz do roka, a to po 5 rokoch trvania DM1T a od určenia diagnózy DM2T. Diagnostické kritériá DN pri rôznych spôsoboch stanovenia albuminúrie sú uvedené 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 záťaži, (uro)infekcii, horúčke, výraznej hyperglykémii, hypertenzii a srdcovom zlyhávaní.

Na **výpočet GF** sa dnes preferujú rovnice CKD EPI alebo MDRD4, ktoré okrem koncentrácie sérového kreatinínu zohľadňujú vek, pohlavie a rasu:

$$\text{GF CKD EPI [ml/s/1,73 m}^2\text{]} = 141 \times \min(Kr_s/k, 1)^\alpha \times \max(Kr_s/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{vek}} \times (1,018 \text{ u žien}) \times (1,159 \text{ u afroameričanov})$$

$Kr_s$  – kreatinín v sére (µmol/l)  $k$  – je 61,9 u žien a 79,6 u mužov  $\alpha$  – je -0,329 u žien a -0,411 u mužov, **min** – minimum pomeru  $Kr_s/k$  alebo 1 **max** – maximum pomeru  $Kr_s/k$  alebo 1

$$\text{GF MDRD4 [ml/s/1,73 m}^2\text{]} = 547,1535^* \times Kr_s^{-1,154} [\mu\text{mol/l}] \times \text{vek}^{-0,203} \times (0,742 \text{ u žien}) \times (1,21 \text{ u afroameričanov})$$

\*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 iných. 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 a 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:

- makroalbuminúria (klinická či manifestná proteinúria) alebo
- mikroalbuminúria spolu s diabetickou retinopatiou, resp. mikroalbuminúria pri DM1T 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.

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 DM2T, DN, hypertenzie, či kardiovaskulárnych chorôb. Ďalší pokles GF < 1 ml/s pri normoalbuminúrii síce prítomnosť DN nevyklučuje, 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 pacientov s DM2T 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.

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

GF (ml/s)	Štádium CKD	albuminúria		
		normo-	mikro-	makro-
> 1,0	1 + 2	↑ riziko DN	možná DN	DN <sup>+</sup>
0,5–1,0	3	DN <sup>-</sup>	možná DN	DN <sup>+</sup>
< 0,5	4 + 5	DN <sup>-</sup>	DN <sup>-</sup>	DN <sup>+</sup>

DN<sup>-</sup> – diagnóza DN nepravdepodobná DN<sup>+</sup> – diagnóza DN pravdepodobná **riziko DN**: vysvetlenie v texte

## 5.1 Diétne a režimové opatrenia

Prítomnosť CKD stavia diabetika pred náročnú úlohu modifikovať doterajšiu diabetickú 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**, u ktorých 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 rôznych 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 vs živočíšne) vo vzťahu k ich efektu na celkový stav nutrície, metabolizmus minerálov alebo lipidov. V prevencii proteínovo-energetickej malnutrície 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 dostatok informácií.

## 5.2 Kontrola glykémie

Randomizované kontrolované štúdie ukázali, že zníženie koncentrácie  $HbA_{1c} < 7\%$  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 DM1T) je riziko hypoglykémie pri intenzifikovanej liečbe niekoľkonásobne vyššie pre znížený clearance inzulínu, ako aj zníženú glukoneogénu v obličkách. S poklesom GF sa znižuje aj eliminácia niektorých perorálnych antidiabetík alebo ich aktívnych metabolitov obličkami. Prehľad **použitelnosti jednotlivých antidiabetík a inzulínov pri zníženej GF** uvádza **tab. 5, s. 11**.

Aj u diabetikov s CKD je  $HbA_{1c}$  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  $HbA_{1c}$  môžu byť zvýšené pri zápale, oxidačnom strese, metabolickej acidóze, karbamylácii hemoglobínu, a naopak znížené pri anémii, liečbe železom, erytropoetínmi alebo krvnými transfúziami. Spoľahlivosť  $HbA_{1c}$  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 (> 4 roky), resp. ohrozených deficitom vitamínu  $B_{12}$  je vhodné monitorovať koncentráciu vitamínu  $B_{12}$  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  $HbA_{1c}$ . Tieto lieky preukázali významný renoprotektívny účinok (spomalenie poklesu GF a zníženie albuminúrie), ako aj kardioprotektívne pôsobenie v štúdiách zameraných na primárne renálne (CRE-



DENCE – 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 dopĺňa efekt metformínu na zníženie HbA<sub>1c</sub> o orgánovú protekciu SGLT2i (nezavislú od HbA<sub>1c</sub>) a má nízke riziko hypoglykémie. Úprava dávkovania SGLT2i podľa súčasných indikačných obmedzení platných v SR je uvedená v tab. 5.

Pri intolerancii alebo kontraindikácii SGLT2i, resp. pri nedostatočnom efekte na cieľové hodnoty HbA<sub>1c</sub> sa odporúčajú **agonisty receptora pre GLP1** (GLP1 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 mm Hg (bez ohľadu na výšku albuminúrie), ale dlhodobo nie < 120/70 mm Hg**. U starších chorých (> 65 rokov) môžu byť cieľové hodnoty systolického krvného tlaku vyššie (< 140 mm Hg); 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 < 120 mm Hg** (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 ambulatným alebo domácim monitorovaním TK. Skupina expertov KDIGO vychádzala najmä zo záverov štúdie SPRINT a metaanalýz, ktoré ukázali, že zníženie systolického

TK < 120 mm Hg v porovnaní s hodnotami < 140 mm Hg je spojené s poklesom KV-morbidity 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 mm Hg 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 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 (DM2T 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**. Najúčinnější 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 < 5 g/deň, redukcia nadváhy, fyzická aktivita a pod) sa riadi všeobecnými zásadami liečby hypertenzie.

Tab. 5 | Použitie antidiabetík v rôznych štádiách CKD

skupina antidiabetík/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
	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 opatrnosť	
<b>glinidy</b>					
repaglinid	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO
<b>biguanidy</b>					
metformín	ÁNO	ÁNO	ÁNO – zníženie dávky o 50 %	NIE	NIE
<b>inhibítory alfa-glukozidázy</b>					
akarbóza	ÁNO	ÁNO	ÁNO	NIE	NIE
<b>tiazolidíndióny/glitazóny</b>					
pioglitazón	ÁNO	ÁNO	ÁNO	ÁNO	u dialyzovaných nie sú skúsenosti
<b>inhibítory dipeptidyl-peptidázy-4</b>					
sitagliptín	ÁNO	ÁNO – zníženie dávky o 50 %		ÁNO – zníženie dávky o 75 %	
vildagliptín	ÁNO	ÁNO – zníženie dávky o 50 %			
saxagliptín	ÁNO	ÁNO – zníženie dávky o 50 %			NIE
linagliptín	ÁNO – bez nutnosti úpravy dávky				
alogliptín	ÁNO	ÁNO – zníženie dávky o 50 %		ÁNO – zníženie dávky o 75 %	
<b>GLP1 RA (analógy GLP1, inkretínové mimetiká)</b>					
exenatid	ÁNO	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	ÁNO – zníženie dávky	NIE	NIE	NIE
kanagliflozín	ÁNO	ÁNO – zníženie dávky	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; dlhodobopôsobiace inzulínové analógy (glargín, detemir)					
<b>premixované (bifázické) inzulíny</b> premixované humánne inzulíny; bifázické inzulínové analógy					

## 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- až 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 LDL-cholesterolu. 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-morbidity 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.

## 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, s. 8) 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 hod by mal byť diabetik dispenzarizovaný aj v nefrologickej ambulancii.**

### Literatúra (základná)

1. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021; 99(Suppl 3): S1–S87. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/j.kint.2020.11.003>.
2. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2020; 98(Suppl 4): S1–S115. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/j.kint.2020.06.019>.
3. 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. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.006>.
4. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by

Tab. 6 | Odporúčané maximálne denné dávky hypolipidemík pri CKD

hypolipidemikum/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
	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	bez obmedzenia	20 mg	20 mg	20 mg
rosuvastatín	bez obmedzenia	20 mg	10 mg	NIE	NIE
simvastatín	bez obmedzenia	bez obmedzenia	bez obmedzenia	40 mg s opatrnosťou	
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				



- the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020; 43(2): 487–493. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.2337/dci19-0066>>.
5. 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. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1093/eurheartj/ehz486>>.
  6. 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. Dostupné z DOI: <<http://doi: https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014>>.
  7. Martinka E, Tkáč I, Mokáň M (eds). Interdisciplinárne štandardy diagnostiky a liečby diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení. *Forum Diab* 2018; 7(2 Suppl 1): 69–73.
  8. 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(Suppl 2): ii1–ii142. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1093/ndt/gfv100>>.
  9. Okša A, Pontúch P, Spustová V et al. Diabetická nefropatia – diagnostika, prevencia a liečba: odporúčané postupy Slovenskej nefrologickej spoločnosti a Slovenskej diabetologickej spoločnosti. *Diab Obez* 2012; 12(24): 99–107.
  10. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int, Suppl* 2013; 3: 1–150. Dostupné z WWW: [http:// https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](http://https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf).