

Perspektivy: Léčba diabetické nefropatie – co přinesly nové poznatky z roku 2008?

Doc. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

Mikroalbuminurie (MAU) a proteinurie (makroalbuminurie) jsou důležitými markery jak pro časnou diagnostiku diabetické nefropatie (DN), tak i pro monitoraci jejích pokročilých fází. Pacienti s diabetes mellitus (DM) 1. typu mají přibližně 20–50% riziko vývoje chronického selhání ledvin vyžadující náhradu renální funkce dialýzou či transplantací. Primárním cílem léčby pacientů s DM 1. typu je tudíž prevence nebo oddálení mikrovasculárních komplikací, tedy diabetické retinopatie a diabetické nefropatie. Na rozdíl od diabetiků 2. typu lze v posledních dvou dekádách pozorovat výrazné snížení prevalence DN u pacientů s DM 1. typu, což je nepochybně důsledkem intenzivnější léčby hyperglykémie, arteriální hypertenze a hyperlipoproteinémie. Je ale pravdou, že u řady diabetiků 1. typu se DM manifestuje již v raném (dětském) věku, kdy striktní kontrola výše uvedených parametrů je těžší na rozdíl od pacientů věku zralejšího (Scherntaner, 2009).

Prevence vzniku mikroalbuminurie při léčbě ARB – co přinesly výsledky studie DIRECT

Podle některých hypotéz se předpokládá, že léčba antihypertenziv, a zejména léčba inhibitory renin-angiotenzinového systému (RAS), by mimo svého hlavního efektu, tedy kontroly krevního tlaku (TK), měla dále pozitivně ovlivňovat diabetické mikrovasculární komplikace, nezávisle na absolutním snížení krevního tlaku (Parving et al., 2008). Ve studii DIRECT (DIabetic RETinopathy Candesartan Trial) bylo celkem 5 231 pacientů s DM 1. i 2. typu randomizováno k podávání placebo či léčbě candesartanem (blokátorem receptoru AT₁ pro angiotensin II [ARB]) v dávce 32 mg denně. Pacienti, v době zařazení všichni normoalbuminuričtí, normotenzní či s farmakologicky kontrovanou hypertenzí lehkého stupně, byli sledováni čtyři roky. Primárními sledovanými ukazateli studie byla prevence vzniku a progresu diabetické retinopatie u diabetiků 1. typu a její progresu či regrese u diabetiků 2. typu. Ačkoli u pacientů s DM 1. typu candesartan snižoval incidenci retinopatie, autoři nepozorovali žádný dopad na progresi retinopatie (Chaturvedi et al., 2008; Sjölie et al., 2008). Naopak u diabetiků 2. typu vedlo užívání candesartanu u pacientů s mírnou nebo středně pokročilou retinopatií k navození její regrese, ale nebylo pozorováno žádné významné ovlivnění progresu. Z pohledu nefrologa je zajímavější efekt této léčby na rozvoj MAU, přestože tyto údaje zatím nebyly dosud definitivně publikovány (Scherntaner, 2009). V kombinované kohortě diabetiků 1. i 2. typu byli sledováni pacienti s věkovým průměrem 40 roků a průměrnou dobou trvání DM devět let. Průměrné hodnoty HbA_{1c} byly relativně vysoké (vstupně 8,3 %) a v průběhu studie se podstatněji nezměnily. Většina pacientů (77 %) byla normotenzní (TK 118/74 mm Hg) a i u zbylých (23 %) pacientů s hypertenzí byla poměrně dobrá kontrola TK (139/79 mm Hg). Přestože candesartan snížil průměrný TK o 3,6/2,7 mm Hg, autoři studie nepozorovali významný účinek blokady RAS na výskyt MAU. Riziko vzniku MAU u normoalbuminurických pacientů bylo sníženo jen o pouhých 5 % během 4,4 roku trvajícího sledování (hazard ratio [HR] 0,95; 95% IS 0,78–1,16; p = 0,1). Je ale zajímavé, že celkově byla incidence MAU mnohem nižší (asi o 9 % během pěti let), než se očekávalo na podkladě studií z minulých let.

Snížení rizika diabetické nefropatie u DM 2. typu lepší kontrolou TK a hyperglykémie – výsledky studie ADVANCE

Ve studii ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation trial) autoři zkoumali účinek obvyklého snížení TK a intenzivní kontroly glykemií u celkem 11 140 pacientů s DM 2. typu a s vysokým kardiovaskulárním rizikem (Patel et al., 2007; ADVANCE Collaborative Group, 2008). Vstupní parametry byly následující: DM trval v průměru osm let, průměrný TK byl 145/81 mm Hg a průměrný HbA_{1c} byl 7,2 %. Na konci sledovaného období (průměr 4,3 roku) došlo ve skupině intenzivně léčených pacientů (perindopril a indapamid) ve srovnání se skupinou standardně léčených pacientů k poklesu průměrného TK o 5,6, resp. 2,2 mm Hg. Relativní riziko vzniku těžkých makro- a mikrovasculárních komplikací bylo sníženo o 9 % (p = 0,04) a celková mortalita o 14 % (p = 0,025). Pacienti ve skupině s intenzivní kontrolou TK byli dále spojeni s významným 21% snížením výskytu všech renálních sledovaných ukazatelů studie (p < 0,0025), s hraničně významným snížením rizika vzniku nové nebo zhoršení stávající nefropatie (3,3 % vs. 3,9 %; snížení relativního rizika o 18 %; p = 0,055) a významným snížením rozvoje MAU (19,6 % vs. 23,6 %; p < 0,0001). Intenzivní kontrola glykémie ve srovnání se skupinou pacientů s běžnou kontrolou glykémie (hodnoty HbA_{1c} na konci studie byly 6,4 % vs. 7,0 %) vedla k významnému snížení renálních sledovaných ukazatelů, včetně vzniku nové nebo zhoršení již přítomné nefropatie (HR 0,79; p = 0,006) a vzniku nově přítomné MAU (HR 0,91; p = 0,02). Nejvýznamnější prospěch pro pacienta, asociovaný s intenzivní kontrolou glykémie, však byl pozorován na vznik makroalbuminurie (2,9 % vs. 4,1 % u standardně volených kontrol; HR 0,70; p < 0,0001), ale nikoli z pohledu parametru zdvojnásobení sérového kreatininu (1,2 % vs. 1,1 %). Nicméně nejpозорuhodnější skutečností byl nález snížení výskytu nové či zhoršení již přítomné nefropatie o 33 % (p = 0,005).

Progrese z fáze mikroalbuminurie do fáze proteinurie při léčbě inhibitory ACE

Výsledky nedávno provedených studií prokázaly, že MAU regreduje zpět do normoalbuminurie minimálně u poloviny pacientů s DM 1. typu (Perkins et al., 2003). Současně více klinických studií prokázalo účinnost podávání inhibitoru ACE na zpomalení progresu MAU do fáze proteinurie a na zpomalení zhoršování renální funkce u pacientů s proteinurií (Giorgino, 2004; Beulens, 2008; Mathiesen, 1999). Na druhou stranu je ovšem pravda, že progresu MAU je často pozorována navzdory zavedené léčbě inhibitory ACE, kdy hlavní determinanty progresu představují nedostatečná kontrola glykémie a hypercholesterolémie. Ve studii EURODIAB, ve které bylo po dobu sedmi let sledováno celkem 352 mikroalbuminurických diabetiků 1. typu, progredovalo do fáze proteinurie 13,9 % pacientů, dalších 35,5 % zůstalo mikroalbuminurických a zbylých 50,6 % regredovalo do normoalbuminurie. Nezávislým rizikovým faktorem progresu do makroalbuminurie byly hodnoty HbA_{1c} (7,9 % vs. 6,8 %; p = 0,004) a močová exkrece albuminu (AER) (64,4 vs. 44,9 µg/min; p = 0,0001). Hodnoty TK u pacientů progredujících do proteinurie nebyly vyšší ve srovnání s těmi, kteří neprogredovali (127 ± 19 vs. 125 ± 17,8 mm Hg; p = NS), zatímco hodnoty HbA_{1c} u progredujících pacientů byly výrazně vyšší již v době zahájení studie (7,9 ± 2,0 %

vs. $6,8 \pm 1,8$ %; $p = 0,004$). Po sedmi letech sledování byl systolický TK významně vyšší u pacientů progredujících do proteinurie (136 ± 22 mm Hg) ve srovnání s pacienty, kteří zůstali mikroalbuminurici (125 ± 21 mm Hg) či regreditovali do normoalbuminurie (120 ± 18 mm Hg) ($p < 0,01$). Jak bylo možné předpokládat, signifikantně ($p < 0,001$) více pacientů bylo léčeno antihypertenzní medikací ve skupině progredujících do proteinurie (57 %) ve srovnání s pacienty neprogredujícími (42 %) či regredujícími do normoalbuminurie (24 %). Progrese byla pozorována i přesto, že 88 % z těchto pacientů bylo léčeno inhibitory ACE. Zajímavostí bylo zjištění, že mírná konzumace alkoholu (30–210 g/týden) ve srovnání s abstinenty či minimální konzumací alkoholu vedla k významnému ($p = 0,008$) snížení rizika progrese do proteinurie.

Další nedávno provedená desetiletá observační studie zahrnující celkem 373 diabetiků 1. typu, potvrdila, že významné procento mikroalbuminurických pacientů progreduje do fáze proteinurie navzdory léčbě inhibitory ACE (Ficociello et al., 2007). Tato studie dále demonstrovala i význam chronické hyperglykémie jako hlavního determinanty glomerulárního poškození (i přes léčbu inhibitory ACE). Toto zjištění může být výsledkem snížené adherence pacientů k léčbě či nedostatečné biologické účinnosti této medikace.

Je duální blokáda RAS pomocí ARB a inhibitoru reninu lepší než pomocí inhibitorů ACE a ARB – poznatky ze studií ONTARGET a AVOID

Studie CALM, ve které autoři vyšetřovali účinky duální blokády RAS při léčbě candesartanem a lisinopilem u pacientů s hypertenzí, MAU a DM 2. typu, přinesla slibné výsledky jak ve smyslu účinného snížení TK, tak snížení MAU (Mogensen, 2000). Tyto výsledky však již nebyly potvrzeny v následných rozsáhlejších studiích. Ve studii IMPROVE, která zjišťovala účinek léčby ramipilem a irbesartanem u 405 diabetiků s hypertenzí, nebylo snížení MAU ve skupině pacientů léčených duální blokádou vyšší než ve skupině léčené pouze inhibitory ACE (Bakris, 2007). V další studii ONTARGET (ONgoin Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) (Mann, 2008) zkoumající účinek duální blokády RAS bylo zahrnuto celkem 25 620 pacientů s kardiovaskulárními komplikacemi či diabetiků s vysokým kardiovaskulárním rizikem ($n = 6\,982$), kteří byli sledováni po dobu pěti let. Dosažení primárních sledovaných ukazatelů celkově (vstup do dialýzy, zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu či úmrtí) bylo stejné pro telmisartan (13,4 %) i ramipril (13,5 %), ale bylo vyšší při jejich kombinované léčbě (14,5 %; HR 1,09; $p = 0,037$). Vstup do dialýzy či zdvojnásobení koncentrace kreatininu bylo stejné u telmisartanu i ramiprilu (2,21 % vs. 2,03 %), ale vyšší u kombinované léčby (2,49 %; HR 1,24; $p = 0,038$). Naopak zhoršení kalkulované glomerulární filtrace (eGRF) bylo méně patrné při léčbě ramipilem než telmisartanem ($-2,82$ vs. $-4,12$ ml/min/1,73 m²; $p < 0,0001$) či u kombinované léčby ($-6,11$; $p < 0,0001$), současně však zhoršení MAU bylo méně patrné při léčbě telmisartanem ($p = 0,004$) či kombinované terapii ($p = 0,001$) než u ramiprilu. Výsledky byly podobné pro podskupinu diabetiků i non-diabetiků. Autoři tedy studii ukončili se závěrem, že u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem je „renální“ účinek léčby telmisartanem stejný jako u ramiprilu, a ačkoli kombinovaná léčba vedla k výraznějšímu snížení proteinurie než monoterapie, celkově zhoršovala renální výstupy studie, a proto by kombinovaná léčba v této skupině pacientů neměla být doporučována.

Další studie AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes), jejíž výsledky byly publikovány v loňském roce (Parving et al., 2008), zkoumala renoprotektivní účinek duální blokády

RAS navozené přidáním aliskirenu (přímý inhibitor reninu) v dávce 300 mg denně k zavedené léčbě losartanem v dávce 100 mg denně celkem u 599 diabetiků 2. typu s nefropatií a hypertenzí. Tato léčba (ve srovnání s podáním placeba) vedla ke snížení průměrné hodnoty poměru močového albuminu/kreatininu o 20 % ($p < 0,001$), přičemž nebyl patrný významný rozdíl v hodnotě TK mezi oběma skupinami. Výsledky studie však vedly k některým kritickým připomínkám (Scherntanner, 2009). Skutečnost, že kombinovaná léčba snižovala u 24,7 % pacientů poměr močového albuminu/kreatininu o 50 % či více, vedla k úvahám, že významná část pacientů nemusela vůbec odpovídat na inhibici reninu. Dále, krevní tlak u pacientů byl měřen jen jednorázově, nikoli během 24 hodin (ABPM), takže nelze vyloučit významné rozdíly v hodnotách denního/nočního TK mezi oběma skupinami. Konečně, u zařazených pacientů byla poměrně špatná kontrola diabetu (HbA_{1c} $8,0 \pm 1,5$ %), takže nelze vyloučit, že aliskiren by mohl být účinnější při dostatečně efektivní kontrole glykémie.

Závěr

Patogeneze diabetické nefropatie je multifaktoriální proces a je nepochybné, že RAS v ní hraje jednu z nejdůležitějších rolí. Stupeň MAU, resp. proteinurie, je úzce spjat nejen s progresí DN, ale i s výskytem kardiovaskulárních příhod. Je zřejmé, že snížení proteinurie je spojeno nejen se zpomalením poklesu glomerulární filtrace, ale i se zlepšením kardiovaskulární prognózy pacientů s DN a arteriální hypertenzí. Vyhledky diabetiků s MAU či proteinurií se během posledních dvou dekád značně zlepšily, nepochybně i díky časnému agresivnímu snižování TK a blokáde RAS. Stále je však zapotřebí zdokonalovat strategie pro prevenci DN a její progrese do chronického selhání ledvin.

Literatura

- The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–2572.
- Bakris GL, Ravid P, Locatelli F, et al. Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk: results of the IMPROVE trial. *Kidney Int* 2007;72:879–885.
- Beulens JW, Kruidhof JS, Grobbee DE, et al. Alcohol consumption and risk of microvascular complications in type 1 diabetes patients: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2008;51:1631–1638.
- Ficociello LH, Perkins BA, Silva KH, et al. Determinants of progression from microalbuminuria to proteinuria in patients who have type 1 diabetes and are treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:461–469.
- Giorgino F, Laviola L, Cavallo Perin P, et al. Factors associated with progression to macroalbuminuria in microalbuminuric type 1 diabetic patients: The EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2004;47:1020–1028.
- Chaturvedi N, Porta M, Klein R, et al., DIRECT Programme Study Group. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 2008;372:1394–1402.
- Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547–553.
- Mathiesen ER, Hommel E, Hansen HP, et al. Randomised, controlled trial of long term efficacy of captopril on preservation of kidney function in, normotensive patients with insulin dependent diabetes and microalbuminuria. *BMJ* 1999;319:24–25.
- Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321:1440–1444.
- Parving HH, Mauer M, Ritz E. Diabetic nephropathy. In: Brenner BM (ed). *Brenner & Rector's the kidney*. 8th ed., vol. 2. Philadelphia: Elsevier, 2008:1265–1298.
- Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al., AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433–2446.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829–840.
- Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, et al. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:2285–2293.
- Scherntanner G. Kidney disease in diabetology: lessons from 2008. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:396–399.
- Sjölie AK, Klein R, Porta M, et al. DIRECT Programme Study Group. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1385–1393.