

## K poklesu glomerulární filtrace u diabetiků 1. typu dochází časně v závislosti na vývoji mikroalbuminurie

*Perkins BA, Ficociello LH, Ostrander BE, et al. Microalbuminuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 diabetes. J Am Soc Nephrol 2007;18:1353–1361.*

**T**erminální selhání ledvin se vyvíjí v průběhu života cca u 25 % pacientů s diabetem 1. typu (Krolewski a spol., 2006). Obvykle se předpokládá, že k poklesu glomerulární filtrace dochází až po přechodu mikroalbuminurie v manifestní proteinurii, a pokles glomerulární filtrace byl sledován zejména u diabetiků, kteří již měli glomerulární filtraci významně sníženou obvykle na méně než 1 ml/s (Hovind a spol., 2001). Zejména v poslední době ale přibývá dokladů, které ukazují, že k poklesu glomerulární filtrace (často ještě v rámci normálních hodnot) dochází u diabetiků 1. typu již ve fázi mikroalbuminurie a dokonce i normoalbuminurie. Přítomnost albuminurie tedy nemusí nezbytně předcházet poklesu

glomerulární filtrace u pacientů (studie vykazující, že u normoalbuminurických osob). Mikroalbuminuričtí pacienti s klesající glomerulární filtrací byli ve srovnání s mikroalbuminurickými pacienty se stabilní renální funkcí významně starší a měli vyšší glykovaný hemoglobin a sérový cholesterol. Přestože se mikroalbuminuričtí pacienti s poklesem renální funkce vstupně nelišili od mikroalbuminurických pacientů se stabilizovanou renální funkcí ani velikostí albuminurie ani krevním tlakem, v průběhu sledování byl u pacientů s poklesem glomerulární filtrace systolický krevní tlak významně vyšší a albuminurie u pacientů s poklesem glomerulární filtrace v průběhu sledování stoupala, zatímco u pacientů se stabilizovanou glomerulární filtrací albuminurie poklesla.

Mikroalbuminuričtí pacienti byli rozděleni dle vývoje mikroalbuminurie v prvních čtyřech letech do tří skupin: 1) regrese mikroalbuminurie (pokles na méně než 50 % vstupních hodnot, 2) progrese mikroalbuminurie (vzestup na více než dvojnásobek vstupních hodnot), 3) stabilizace mikroalbuminurie (mikroalbuminurie mezi 50–200 % vstupních hodnot). K poklesu glomerulární filtrace o více než 3,3 % za rok došlo u 16,2 % pacientů, u kterých mikroalbuminurie regredovala, u 32,2 % pacientů, u kterých zůstala mikroalbuminurie stabilní a u 67,7 % pacientů, u kterých mikroalbuminurie progredovala. Regrese mikroalbuminurie

snížovala riziko časného poklesu glomerulární filtrace o 70 % (relativní riziko 0,3), progresi mikroalbuminurie zvyšovala riziko časného poklesu glomerulární filtrace více než šestkrát (relativní riziko 6,5). Relativní riziko časného poklesu glomerulární filtrace bylo 2,5krát vyšší u pacientů s glykovaným Hb > 9 % ve srovnání s pacienty, kteří měli glykovaný Hb < 9,0 %. Vliv systolického krevního tlaku a užívání inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu nebyl statisticky významný.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Komentovaná studie tedy jednoznačně ukázala na velkém souboru dlouhodobě sledovaných normoalbuminurických a mikroalbuminurických pacientů s diabetem 1. typu, že pokles glomerulární filtrace začíná (někdy z hyperfiltračních hodnot) již ve stadiu mikroalbuminurie. Riziko progresi souvisí s věkem, metabolickou kontrolou (glykovaným hemoglobinem) a vývojem albuminurie. Lepší pochopení patogeneze časného poklesu glomerulární filtrace u pacientů s diabetem 1. typu by mohlo být východiskem k zavedení efektivních intervencí, které by renální funkci stabilizovaly nebo alespoň pokles glomerulární filtrace zpomalily.

Sledování malých změn glomerulární filtrace vyžaduje použití dostatečně citlivé metody k měření (odhadu) glomerulární filtrace. Odhad glomerulární filtrace na základě stanovení cystatinu C je srovnatelně citlivý jako clearance iothalamátu a přesnější než kalkulace glomerulární filtrace podle Cockcrofta a Gaulta nebo dle vzorce ze studie MDRD (Fliser a spol., 2001).

Zatímco u pacientů s normoalbuminurií byl pokles glomerulární filtrace poměrně vzácný (9 %) a i u pacientů s klesající glomerulární filtrací poměrně malý, glomerulární filtrace klesala u cca jedné třetiny mikroalbuminurických pacientů a pokles (pokud byl přítomen) byl trvalý a podstatně výraznější než u normoalbuminurických pacientů.

Patogeneze časného poklesu glomerulární filtrace u diabetiků 1. typu je v současné době nejasná a není pravděpodobně způsobena morfologickými změnami v glomerulech, které jsou u pacientů s krátké trvající mikroalbuminurií jen velmi malé (Drummond a spol., 2002).

V minulosti se předpokládalo, že mikroalbuminurie u většiny pacientů trvale progreduje do manifestní proteinurie. Studie posledních la spole ukázaly, že regrese mikroalbuminurie je (v souvislosti s dobrou dlouhodobou kontrolou diabetu i krevního tlaku) cca dvakrát častější než její progresi. Dle komentované studie je regrese mikroalbuminurie spojena s výrazným snížením rizika poklesu glomerulární filtrace. Klinické studie zaměřené na dlouhodobou optimální kontrolu krevního tlaku a glykovaného hemoglobinu u mikroalbuminurických pacientů s diabetem 1. typu by měly demonstrovat efektivnost těchto terapeutických intervencí.

## Literatura

- Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: an indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes* 2003;52:1036–1040.
- Drummond KN, Kramer MS, Suissa S, et al. Effect of duration and age at onset of type 1 diabetes on preclinical manifestations of nephropathy. *Diabetes* 2003;52:1818–1824.
- Fliser D, Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Dis* 2001;37:79–83.
- Hovind P, Rossing P, Tarnow L, et al. Progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2001;59:702–709.
- Krolewski M, Egger PW, Warram JH. Magnitude of end-stage renal disease in IDDM: a 35 year follow-up study. *Kidney Int* 1996;50:2041–2046.
- Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:278–285.
- Ritz E. Albuminuria and vascular damage: the vicious twins. *N Engl J Med* 2003;348:2349–2352.

## Simvastatin snižuje celkovou mortalitu a kardiovaskulární morbiditu i u pacientů s chronickou renální insuficiencí mírného stupně

Chonchol M, Cook T, Keijschus J, et al. Simvastatin for the secondary prevention of all-cause mortality and major coronary events in patients with mild chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2007;49:373–382.

Pacienti s chronickou renální insuficiencí mají dramaticky zvýšenou kardiovaskulární mortalitu (Menon a spol., 2005). Kardiovaskulární riziko je výrazně zvýšeno již u pacientů s mírným snížením glomerulární filtrace (Ritz a spol., 2004), zřejmě v důsledku kumulace klasických kardiovaskulárních rizikových faktorů (diabetu, dyslipidémie, hypertenze) a výskytu rizikových faktorů, které souvisí s poklesem glomerulární filtrace (chronický mikrozánět, malnutrice, oxidační stres, proteinurie aj.). Vzhledem k tomu, že pacienti s pokročilejší renální insuficiencí byli z velkých primárně i sekundárně preventivních studií sledujících vliv statinů na kardiovaskulární mortalitu vyloučeni, máme v současné době jen nedostatečné informace o tom, zda jsou statiny u pacientů s mírnou až střední chronickou renální insuficiencí v primární i sekundární prevenci srovnatelně účinné jako v obecné populaci (Tonelli a spol., 2003, 2004).

V komentované studii bylo ze 4 444 pacientů sekundárně preventivní studie 4S (4S, 1994) ve věku 35–70 let po infarktu myokardu nebo s anginou pectoris a sérovým cholesterolem 5,5–8,0 mmol/l sekundárně vybráno 2 314 pacientů s glomerulární filtrací kalkulovanou dle studie MDRD nižší než 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Pacienti s nižší kalkulovanou glomerulární filtrací byli ve srovnání s pacienty s normální renální funkcí starší, častěji šlo o ženy, častěji měli vyšší systolický krevní tlak a hypertenzi a kladivace dolních končetin, významně častěji šlo o nekuřáky a pacienti se sníženou glomerulární filtrací také významně častěji užívali beta-blokátory.

Pacienti s mírnou chronickou renální insuficiencí měli srovnatelnou mortalitu i kardiovaskulární morbiditu ve srovnání s pacienty s normální renální funkcí.

U pacientů s mírnou renální insuficiencí léčených simvastatinem poklesl celkový cholesterol o 28 %, LDL cholesterol o 38 %, triglyceridy o 16 % a HDL cholesterol stoupl o 6 %. Pacienti s nižší glomerulární filtrací neměli významně vyšší výskyt nežádoucích příhod. Celková mortalita klesla u pacientů léčených simvastatinem o 31 % a výskyt nefatálních infarktů myokardu o 35 % a potřeba koronárních revaskularizací o 37 %. Nebyl ale zaznamenán statisticky významný pokles výskytu cévních mozkových příhod. Účinek simvastatinu byl u pacientů se sníženou glomerulární filtrací srovnatelný s účinkem simvastatinu u pacientů s normální renální funkcí. Pokud byli pacienti ve studii 4S rozděleni nikoli podle kalkulované glomerulární filtrace dle studie MDRD, ale dle clearance kreatininu, výsledky byly velmi podobné.

Ve studii 4S bylo 508 pacientů s kalkulovanou glomerulární filtrací nižší než 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. I u této podskupiny vedla léčba simvastatinem k významnému snížení rizika koronárních příhod (o 28 %), nefatálního infarktu myokardu (o 27 %) a koronárních revaskularizací (o 63 %). Léčba simvastatinem však v této skupině neovlivnila významně ani celkovou mortalitu, ani výskyt cévních mozkových příhod.