

Pacient s onemocněním ledvin v ordinaci diabetologa

Doc. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D., FRCP (Edin)

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Pacienti s diabetem jsou často postiženi řadou komplikací, jednou z nich je diabetické onemocnění ledvin. Protože počet pacientů s diabetem narůstá a díky kvalitnější, avšak stále nedokonalé léčbě se prodlužuje doba jejich přežívání, zvyšuje se i počet pacientů se zhoršenou funkcí ledvin. Ačkoliv se výskyt nejzávažnějších stadií renálního selhání v populaci pacientů s diabetem daří relativně stabilizovat, narůstající počet pacientů s mírnějšími stupni renálního selhání významně ovlivňuje zdravotní péči. Z pohledu lékaře se jedná o komplikaci ovlivňující léčebné možnosti, monitoraci laboratorních parametrů a edukaci pacienta, pro plátce zdravotní péče to znamená navýšení nákladů a pacienti samotní se potýkají zejména s negativním dopadem onemocnění ledvin na kvalitu jejich života. Je tedy nutné hledat další cesty nad rámec pečlivé léčby hyperglykemie a arteriální hypertenze, které by mohly riziko rozvoje postižení ledvin příznivě ovlivnit, nejlépe již v časných stadiích léčby diabetu. Nadějnou lékovou skupinou, která nedávno vstoupila do klinické praxe, jsou inhibitory zpětné reabsorpce glukózy v proximálním tubulu prostřednictvím transportéru SGLT-2 – tzv. glifloziny. Některá data (zatím nejrobustnější data máme ze studií s empagliflozinem) naznačují, že mohou snižovat riziko rozvoje postižení ledvin specifickým mechanismem. Cílem tohoto článku je zamyslet se nad komplexním dopadem gliflozinů na klinickou praxi.

KLÍČOVÁ SLOVA: diabetická nefropatie – empagliflozin – léčba diabetu – SGLT-2 – srdeční selhání

Pacient s diabetes mellitus (DM) je tradičně ohrožen pozdními komplikacemi diabetu, neuropatií, retinopatií a nefropatií. V posledních dvou desetiletích se výrazně zlepšila kvalita péče o pacienty s diabetem díky intenzivnějšímu vedení léčby tohoto onemocnění v iniciálních stadiích (podklady pro nutnost časně intervence antidiabetiky poskytly studie UKPDS a DCCT) a také díky novým farmakologickým možnostem léčby diabetu. Kromě metforminu, inzulínu a sulfonylurey se ve zvýšené míře začaly používat inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4) (gliptiny) a agonisté receptoru pro glukagonu podobný peptid 1 (GLP-1), v menší míře též glitazony, recentně inhibitory sodíko-glukózových transportérů 2 (SGLT-2) a v zahraničí i některé další látky. Významně se zvýšila i dostupnost prostředků pro samostatnou monitoraci hodnot glykemie pomocí osobních glukometrů, které přispěly k zapojení samotných pacientů do procesu léčby diabetu. Kromě toho si diabetologové zvykli soustředit svůj zájem nejen na koncentraci glukózy, ale všimli si také hodnot krevního tlaku (který snižovali preferenčně pomocí inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu [ACEI] nebo

pomocí sartanů) a hodnot lipidů. Doporučení odborných společností definovala cílové hodnoty glykemie, krevního tlaku a lipidových parametrů tak, aby byl pacient s diabetem léčen komplexně a intervence více rizikových faktorů pro něj byla přínosem. Díky tomu se podařilo změnit trend nebezpečně narůstajícího výskytu pozdních komplikací diabetu včetně těch nejzávažnějších. Ačkoliv se v současnosti stále zvyšuje počet pacientů s diabetem zejména 2. typu, který představuje jistě přes 90 % všech případů DM, počty pacientů s těmi nejzávažnějšími komplikacemi, jako jsou amputace dolních končetin, proliferativní retinopatie s poškozením zraku a terminální fáze onemocnění ledvin, se stabilizují. Těchto případů v absolutních číslech v posledních letech již výrazně nepřibývá, což by mělo v diabetické populaci znamenat dokonce relativní pokles jejich výskytu, alespoň můžeme-li tak soudit podle dat z národního informačního systému Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS). V některých státech, např. v Rakousku, se dokonce podařilo nepříznivý trend obrátit, a dokonce již došlo k poklesu počtu provedených transplantací ledvin. Nicméně s tím, jak stoupá počet pa-

cientů s diabetem 2. typu a tito pacienti se dožívají díky kvalitnější péči vyššího věku, se nevyhneme nárůstu počtu pacientů, u kterých se diabetické onemocnění ledvin rozvine.

Onemocnění ledvin představuje pro diabetologa i pacienta hned několik problémů najednou. Prvním je často nutnost upravovat léčbu, protože některé léky nelze podávat diabetikovi při onemocnění ledvin zejména v jeho pokročilejších fázích, nebo je alespoň nutné upravovat jejich dávkování. To se týká metforminu, většiny sulfonylureových derivátů (u nichž se především zvyšuje riziko hypoglykemie), všech gliptinů s výjimkou linagliptinu, v pokročilejších případech i agonistů receptoru pro GLP-1 a inhibitorů SGLT-2. Jiné léky mohou být nevhodné – např. glitazony kvůli retenci tekutin. I v případě inzulínu, který bývá často jedinou zbývajícím farmakoterapeutickou možností, je ve většině případů nutné upravovat dávkování. Dalším problémem je celkové riziko pacienta, které se u diabetika s postižením ledvin výrazně zvyšuje. Nefropatie představuje marker zvýšeného rizika rozvoje dalších mikrovaskulárních komplikací, zejména retinopatie, ale i makrovaskulárních komplikací – vzrůstá riziko vzniku kardiovaskulárních i cerebrovaskulárních příhod a též riziko srdečního selhání. V takovém případě je potom nutné zvažovat a upravovat i další medikaci, zejména léčbu antihypertenziv, hypolipidemiky a antiagregancii.

V situaci, kdy se u pacienta rozvine závažné postižení funkce ledvin, je často jedinou zbývajícím možností léčby podávání inzulínu. Léčba inzulínem je však u pacientů s poškozením ledvin riziková. Inzulín je považován za antidiabetikum s nejvyšším rizikem rozvoje hypoglykemie i u pacientů bez přidružených onemocnění. U pacientů s nefropatií však přispívá ke zvýšenému riziku hypoglykemie snížená produkce glukózy ledvinami (klesá glukoneogeneze v redukováné mase renálního parenchymu), v parenchymu ledvin se navíc vyskytují i enzymy inzulínázy, které inzulín degradují. V případě klesajícího množství renálního parenchymu v pokročilých fázích diabetické nefropatie inzulín déle přetrvává v krevním řečišti a prodlužuje se jeho působení, čímž se opět zvyšuje riziko hypoglykemie.

Problematické je i hodnocení dlouhodobé kompenzace diabetu podle hodnoty glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}). V pokročilejších stadiích postižení ledvin se zkracuje doba přežívání červených krvinek, nositelek hemoglobinu, i doba jejich expozice systémovým koncentracím glukózy. Hodnoty HbA_{1c} jsou proto často nižší, než odpovídá reálné hodnotě jejich průměrné glykemie, což komplikuje úpravu antidiabetické léčby. Nároky na pravidelnou monitoraci hodnot glykemie pacientem (nebo jeho příbuznými) každopádně vzrůstají. Je tedy jasné, že mnohem lepší je postižení ledvin předcházet, než se pak složitě potýkat s komplikacemi, které jeho rozvinutější formy přinášejí.

Primárním úkolem diabetologa z hlediska prevence renálního postižení je snížení glykemie a její udržení co nejbližší cílovému rozmezí, zároveň s pečlivě léčenou hy-

pertenzí. V časných fázích diabetu se při hyperglykemii rozvíjí nejprve glomerulární hyperfiltrace, která ledviny nadměrně zatěžuje a je považována za první fázi diabetického onemocnění ledvin. Uvádí se, že již ve fázi prediabetu se postižení ledvin vyskytuje u necelých 20 % pacientů. Hlavním patogenetickým mechanismem, který vede k postižení ledvin v dlouhodobém časovém horizontu, je však neenzymová glykace a oxidační stres. Oba tyto děje (v běžné míře probíhající u každého člověka) se výrazně akcelerují při hyperglykemii a způsobují aktivaci endotelu a jeho dysfunkci. Postupně dochází v kapilární stěně k rozvoji strukturálních změn, které v poslední fázi vedou k poškození a zániku glomerulu. Až donedávna prakticky nezáleželo na tom, jakým způsobem bylo snížení glykemie dosaženo, důležité bylo, že k němu vůbec došlo. Nejdůležitější tedy bylo omezit expozici organismu hyperglykemii, přičemž mechanismus poklesu glykemie nebyl podstatný – pokud pacient optimálně spolupracoval a upravil životosprávu, mohla ke snížení glykemie vést i pouhá režimová opatření (i když z praxe víme, že procento takto spolupracujících pacientů je velmi nízké, rozhodně nižší než 10 % v časovém horizontu deseti let po zjištění diagnózy DM). Přes veškerá opatření zaměřená na léčbu diabetu a hypertenze zatím nedokážeme rozvoji a progresi diabetické nefropatie předcházet ani u všech relativně dobře kompenzovaných pacientů, což je patrně dáno jejich rozdílnou vnímavostí k procesům glykace a oxidačního stresu. Navíc bohužel ještě stále většina pacientů optimální kompenzace diabetu nedosahuje a ani krevní tlak se u nich nepohybuje v optimálním rozmezí. Proto se přibližně u 40 % pacientů s diabetem rozvíjí diabetické postižení ledvin. Je tedy nezbytné hledat stále nové cesty, které by mohly přispívat k dobré kompenzaci diabetu při optimální bezpečnosti léčby a jež by mohly zároveň přinášet i některé výhody nad rámec pouhého snížení glykemie.

Podle toho, co dnes víme o nové skupině antidiabetik – inhibitorech zpětné reabsorpce glukózy z proximálního tubulu prostřednictvím blokady transportéru SGLT-2, tzv. gliflozinech –, je možné, že právě tyto léky mohou významně změnit náš pohled na léčbu diabetu. Glifloziny snižují glykemii, krevní tlak, tělesnou hmotnost, mají diuretické účinky a možná působí i nějakými dalšími, dosud neznámými mechanismy. Empagliflozin, jako první a dosud jediná molekula z třídy gliflozinů, přinesl velmi zajímavé výsledky z kardiovaskulárně zaměřené klinické studie u pacientů ve vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestní aterosklerózou – EMPA-REG OUTCOME. Pravděpodobnost primárního složeného tříbodového cílového ukazatele (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozková příhoda) byla u pacientů, kteří užívali empagliflozin spolu se standardní antidiabetickou léčbou, statisticky významně nižší o 14 %. Superiority v primárním cílovém ukazateli bylo dosaženo především díky snížení rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin o 38 %. Sledováno bylo

i riziko hospitalizace pro srdeční selhání, které při léčbě empagliflozinem pokleslo o 35 % velmi brzy po zahájení studie. Celková mortalita se při užívání empagliflozinu snížila ve srovnání s placebem o 32 %.

Výsledky studie EMPA-REG OUTCOME byly natolik překvapivé, že okamžitě vyvolaly bouřlivou diskusi zaměřenou zejména na dosud neznámý mechanismus protektivního působení empagliflozinu. Dalším překvapením bylo velmi výrazné snížení rizika renálního poškození, a to vše v populaci pacientů, která byla již standardně léčena antidiabetiky a antihypertenzivy (přes 80 % pacientů užívalo ACEI nebo sartany). Empagliflozin snížil riziko nového nástupu nebo zhoršení nefropatie o 39 %, progresi známého poškození ledvin redukoval o 42 % a o 45 % snížil cílový ukazatel zahrnující zahájení náhrady funkce ledvin, zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu a úmrtí z renálních příčin. Tento účinek byl pozorován i u pacientů s glomerulární filtrací < 60 ml/min/1,73 m², kterých bylo ve studii 26 %.

Krátce po zveřejnění výsledků studie s empagliflozinem byla publikována studie LEADER. Ve této studii s injekčně podávaným agonistou receptoru pro GLP-1 liraglutidem, která také prokázala redukci kardiovaskulárního rizika a nefroprotektu, byl pozorován přibližně poloviční účinek na obě sledované oblasti než u empagliflozinu a nebylo ovlivněno srdeční selhání. Opět není zcela jasné, jaké faktory se na příznivém výsledku studie LEADER podílely. Předpokládá se, že v tomto případě za výsledkem stojí ovlivnění tradičních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění spíše než specifické renální mechanismy a že k dosažení požadovaného účinku bude nutná delší léčba a možná i maximální dávka liraglutidu.

Zejména po publikaci dat empagliflozinu týkajících se renální funkce je nutné zvážit, jestli není vhodné změnit náš přístup k léčbě pacientů nejen u nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem (tam se již doporučení postupně mění), ale i v časných stádiích diabetu. U těchto pacientů bude empagliflozin spolehlivě snižovat glykemii, a tudíž i spolehlivě oddalovat rozvoj mikrovaskulárních komplikací. Nefroprotektu může ovlivňovat nad rámec snížení glykemie patrně specifickým mechanismem – nejspíše se jedná o ovlivnění tubuloglomerulární zpětné vazby díky natriuretickému účinku (je blokována reabsorpce glukózy zároveň se sodíkem). Ten by se mohl projevit již

právě v časných stádiích diabetu, kdy v ledvinách dochází ke glomerulární hyperfiltraci. Navíc budou mít takto léčeni pacienti trochu nižší krevní tlak a mírně zhubnou. To se jim bude do budoucna velmi hodit, protože i dnes představuje diabetes 2. typu onemocnění progresivní, které má tendenci se s časem zhoršovat. Jak budou naši pacienti stárnout, bude u nich stoupat výskyt kardiovaskulárních komplikací, budou přibývat přidružená onemocnění a jejich kardiovaskulární riziko bude vysoké, nebo dokonce velmi vysoké. V tu chvíli můžeme počítat i s neglykemickými účinky empagliflozinu, což je právě pozitivní ovlivnění kardiovaskulárního rizika, srdečního selhání a selhání ledvin prokázané ve studii EMPA-REG OUTCOME. Ačkoliv máme zatím k dispozici data pouze z této jediné klinické studie u vysoce rizikových pacientů, data z dalších předběžně publikovaných „real world“ studií, jako je např. CVD-REAL, naznačují, že by z léčby glifloziny mohla mít užitek i populace méně riziková, tedy nakonec prakticky všichni pacienti s diabetem. Na otázku, zda budou mít i další glifloziny stejné neglykemické účinky jako empagliflozin (redukce KV rizika, srdečního selhání a nefroprotektu), však ani tyto studie odpověď neposkytují. Zcela aktuální událostí, která přinesla data týkající se kardiovaskulárních onemocnění a renální funkce s dalším gliflozinem (kanagliflozinem), se stalo zveřejnění výsledků studií CANVAS a CANVAS-R na kongresu American Diabetes Association (ADA) v San Diegu v červnu 2017.

Tvář diabetologie a možnosti farmakoterapie diabetu 2. typu se v současné době významně mění. Léčba diabetu bude i do budoucna založena na dvou pilířích, jimiž jsou ovlivnění hyperglykemie a prevence mikrovaskulárních komplikací a zároveň i nezbytná prevence makrovaskulárních komplikací. Lékaři pečující o pacienty s diabetem však mají nyní nové možnosti a mohou zvolit antidiabetikum, které kromě snížení glykemie redukuje i kardiovaskulární riziko (včetně ovlivnění srdečního selhání) a zpomaluje progresi onemocnění ledvin. Nové informace se odrážejí i v doporučeních odborných diabetologických společností, kde je jasné uvedeno, že v léčbě diabetu by měla být preferována antidiabetika s prokázaným pozitivním ovlivněním kardiovaskulárního rizika. Již nyní se však otevírá otázka, jestli bychom neměli dát přednost zároveň i časné renoprotektivní léčbě.

LITERATURA

1. Kosiborod M, on behalf of the CVD-REAL Investigators and Study Team: Lower rates of hospitalization for heart failure and all-cause death in new users of SGLT-2 inhibitors versus other glucose lowering drugs – real world data from six countries and more than 300,000 patients: the CVD-Real study. Ústní sdělení, 66. Annual Scientific Session, American College of Cardiology, 17.–19. 3. 2017 Washington DC, USA.
2. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–322.
3. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323–334.
4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128.