

KDIGO 2020: Léčba diabetu u chronického onemocnění ledvin – doporučení pro klinickou praxi

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease.

Kidney Int 2020;98(4S):S1–S115.

de Boer IH, Caramori ML, Chan JCN, et al. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment.

Kidney Int 2020;98:839–848.

Iniciativa Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) vydala první doporučení, která se týkají diabetu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD). Doporučení jsou cílena na všechny klinické odbornosti, které mají takové pacienty v péči. Zabývají se diabetem typu 1 (DM1) i typu 2 (DM2) a zahrnují všechna stadia CKD včetně pacientů léčených dialýzou a po transplantaci. Kromě klasických doporučení a návrhů (označených podle systému GRADE podle síly konsenzu a dostupných důkazů)¹ navrhuje i „practical points“, tedy názory pro praxi. Ty se využívají v situacích, kdy se neprováděl systematický přehled, není dostatek důkazů nebo z nich nevyplyvá jasný závěr a jiné možnosti jsou nelogické.

Zároveň bylo publikováno stručnější shrnutí, které je také uvedeno v názvu tohoto článku. Ve shrnutí byly uvedeny jen některé praktické body, v kompletních doporučeních KDIGO je jich mnohem více a obvykle podrobněji rozvádějí jednotlivá stanoviska.

Doporučení přinesla následující body:

Kapitola 1: Kompletní péče o pacienty s diabetem a CKD

Názor pro praxi 1.1.1: Pacienti by měli být léčeni podle komplexní strategie ke snížení rizika progresu renálního onemocnění a snížení kardiovaskulárního rizika následujícím způsobem:

- ! Všichni pacienti: kontrola diabetu, krevního tlaku a lipidů, cvičení, úprava diety a zanechání kouření.
- ! Většina pacientů: blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAS) a podávání inhibitorů sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) u DM2.
- ! Někteří pacienti: Antiagregační léčba.

Antiagregační léčba je doporučena zejména v sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění.

Doporučení 1.2.1: Doporučujeme, aby byla zahájena léčba inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB) u pacientů s diabetem, hypertenzí a albuminurií a tato léčba byla titrována do nejvyšší schválené a tolerované dávky (1B).

U této léčby je třeba monitorovat kalemii. V případě hyperkalemie je vhodné pokusit se nejdříve upravit hodnotu kalia jiným způsobem před vysazením inhibitorů RAS.

Doporučení 1.3.1: Doporučujeme ukončit užívání tabákových výrobků (1D).

Kapitola 2: Monitorování glykemie a cílové hodnoty

Doporučení 2.1.1: Doporučujeme používat hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) k monitoraci kompenzace diabetu (1C).

Cílová hodnota kompenzace by měla záviset na závažnosti CKD, stupni makrovaskulárních komplikací, komorbiditách, očekávané době dožití, vnímání hypoglykemie a možnosti jejího řešení a na tendenci používané medikace způsobit hypoglykemii.

U pacientů léčených dialýzou a erythropoetinem je kratší doba přežívání erytrocytů, a tedy tendence k nižší hodnotě HbA_{1c}. U pacientů s glomerulární filtrací > 30 ml/min/1,73 m² nedochází ke změnám hodnot glykovaného hemoglobinu v důsledku glomerulární filtrace. U pacientů s glomerulární filtrací nižší je potřeba hodnotit HbA_{1c} opatrně. Někdy může být vhodnější kontinuální monitorace glykemie a hodnocení podle času ve správném rozmezí (glukóza 3,9–10 mmol/l).

Doporučení 2.2.1: Doporučujeme individualizovanou cílovou hodnotu HbA_{1c} od < 6,5 % (48 mmol/mol) do < 8,0 % (64 mmol/mol) u pacientů, kteří nejsou léčeni dialýzou (1C).*

Pro pacienty léčené dialýzou nejsou k dispozici data o správném rozmezí hodnot glykovaného hemoglobinu.

Kapitola 3: Intervence týkající se životního stylu

Názor pro praxi 3.1.1: Pacienti by měli konzumovat individualizovanou dietu s vysokým obsahem zeleniny, ovoce, celozrnných výrobků, vlákniny, luštěnin, rostlinných bílkovin, nenasycených tuků a ořechů a s nižším obsahem zpracovaného masa, rafinovaných cukrů a slazených nápojů.

Doporučení diety pro pacienty s CKD a pro pacienty s diabetes mellitus mohou být v rozporu. Dieta by měla být individualizována a kromě medicínských potřeb by měla brát v úvahu pacientovy zvyklosti, schopnost přípravy jídla, komorbidit i cenu. Na doporučených úpravách by se měli podílet i nutriční specialisté a další zdravotní personál.

Doporučení 3.1.1: Navrhujeme příjem bílkovin: 0,8 g/kg tělesné hmotnosti u pacientů, kteří nejsou dialyzováni (2C).

U dialyzovaných pacientů, zejména léčených peritoneální dialýzou, by měl být denní příjem kolem 1–1,2 g bílkovin/kg tělesné hmotnosti k prevenci malnutrice.

Doporučení 3.1.2: Navrhujeme příjem sodíku < 2 g/den (\approx < 90 mmol sodíku/den nebo < 5 g soli/den) (2C).

Doporučení 3.2.1: Doporučujeme, aby pacienti podstupovali fyzickou aktivitu střední intenzity s kumulativní délkou nejméně 150 minut týdně nebo jiné úrovně odpovídající jejich kardiovaskulární a fyzické toleranci (1D).

U obézních pacientů s diabetem je prospěšné snížení hmotnosti. Není však dostatek informací pro pacienty s diabetem a CKD, kde je potřeba brát v úvahu riziko malnutrice a pro snižování hmotnosti nejsou dostatečné důkazy.

Kapitola 4: Léčba pacientů s diabetem typu 2 a CKD

Názor pro praxi: Léčba hyperglykemie by měla zahrnovat režimovou terapii, první linii léčby metforminem a inhibitory SGLT2 a další medikamentózní léčbu podle potřeby.

Doporučení 4.1.1: Doporučujeme léčit pacienty s DM2 a diabetickým onemocněním ledvin (DKD) a odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) \geq 30 ml/min/1,73 m² metforminem (1B).

Toto doporučení je uvedeno i pro pacienty po transplantaci, i když je podstatně méně podepřeno důkazy. Dávka metforminu by se měla snížit, pokud glomerulární filtrace klesne pod 45 ml/min/1,73 m². Pokud jsou pacienti léčeni metforminem déle než čtyři roky, je třeba pátrat, zda nedochází k deficitu vitamínu B₁₂.

Doporučení 4.2.1: Doporučujeme léčit pacienty s DM2 a CKD a eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m² inhibitory SGLT2 (1A).

Toto doporučení neplatí pro pacienty po transplantaci, protože nejsou dostatečná data a je zvýšené riziko infekcí při imunosupresi, což by mohly inhibitory SGLT2 potencionovat. Podávání medikace se doporučuje přerušit v případě delšího hladovění, operace nebo kritické interní nemoci.

Doporučení 4.3.1: U pacientů, kteří nedosáhli individualizovaných cílových hodnot při užívání metforminu a inhibitorů SGLT2 nebo kteří tuto léčbu nemohou užívat, doporučujeme dlouhodobě působícího agonistu receptoru pro glukagonu podobný peptid 1 (GLP-1 RA) (1B).

Kapitola 5: Přístup k péči

Doporučení 5.1.1: Doporučujeme zavést strukturovaný edukační program zaměřený na selfmanagement.

Klíčové úkoly:

- zlepšit znalosti, přesvědčení a dovednosti zaměřené na diabetes;
- zlepšit motivaci a péči o sebe;
- podporovat přijetí a udržení zdravého životního stylu;
- zmírnit rizikové faktory;
- zlepšit zapojení pacienta do léčby, monitorace glukózy a screeningu komplikací;
- snížení rizika a zlepšení prevence (nebo lepší zvládnání) komplikací diabetu;
- zlepšení emocionální a mentální pohody, uspokojení z léčby a kvality života.

Doporučení 5.2.1: Navrhujeme, aby tvůrci standardů a manažeři zavedli týmovou integrovanou péči zaměřenou na hodnocení rizika a podporu pacienta, která umožní poskytovat komplexní péči.

Cíle:

- dosažení většího počtu cílových hodnot (glykemie, tlak, lipidy);
- používání léků, které chrání orgány (inhibitory RAS, inhibitory SGLT2, GLP-1 RA, statiny);
- trvalá podpora zaměřená na zlepšování pacientovy péče o sebe.

* V originále jsou hodnoty HbA_{1c} uvedeny v %, k přepočtu na mmol/mol byl použit kalkulátor dostupný na stránkách České diabetologické společnosti ČLS JEP.²

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.

Doporučení pro léčbu diabetu u CKD vydala iniciativa KDIGO poprvé, není tedy s čím přímo srovnávat. Dosavadní postupy se týkaly diabetické nefropatie, což samozřejmě není totéž. Většina doporučení se neliší od dosavadních postupů pro léčbu pacientů

s diabetem. Podrobnější studium doporučení bohužel ukazuje, že často nemáme k dispozici dostatečná data k léčení pacientů na dialýze, případně po transplantaci. To se týká jak medikamentózní léčby, tak snižování hmotnosti a dalších opatření.

Blokáda RAS je samozřejmou součástí léčby hypertenze zejména u diabetiků a jejich používání je běžné i v pokročilých stádiích renálního selhání. Obavy ze vzniku hyperkalemie trvají. Vysazení ACEI nebo ARB však má být až posledním krokem v případě, že draslík nelze udržet v uspokojivých hodnotách jiným způsobem. Tento postup je v souladu s dalšími doporučeními, zejména kardiologickými.³

Inhibitory SGLT2 už také nejsou novou léčbou, ale jsou zabudovány do doporučení jak České diabetologické společnosti,⁴ tak do standardů nefrologických. Glifloziny snižují intraglomerulární tlak v důsledku působení tubuloglomerulární zpětné vazby, a snižují tak hyperfiltraci. Snižují převodnění, a umožňují tak užívat méně diuretik, a zejména snížit dávkování kličkových diuretik. Snižují albuminurii, a zmenšují tím potenciální toxické působení na renální tubuly. Zlepšují oxygenaci tubulárních buněk dvěma mechanismy: a) zvýšením hodnoty hematokritu a b) snížením nároků buněk na kyslík, protože není potřeba transportovat tolik solutů. Zlepšují metabolické parametry, jako je glykemie a tělesná hmotnost. Snižují krevní tlak, endoteliální dysfunkci a tepennou tuhost. Zlepšují srdeční funkci, a tím umožňují lepší perfuzi ledvin. V experimentálních modelech bylo prokázáno i snížení hodnot systémových prozánětlivých a profibrotických parametrů.⁵

Pokud jde o předpis inhibitorů SGLT2, podle současných informací Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL)⁶ mohou být glifloziny předepisovány jen v kombinaci s metforminem nebo inzulinem, což není zcela ideální. Kritériem pro hrazení po šesti měsících léčby je snížení hodnoty glykovaného hemoglobinu o 7 % a více a snížení tělesné hmotnosti o 2 % a více. Předpis je vázán na obory vnitřní lékařství, diabetologie a endokrinologie, nefrolog tedy glifloziny předepisovat nemůže. To asi nepředstavuje velký problém, protože pacient s diabetem a CKD je komplikovaný

a měl by být sledován u příslušných specialistů. Pokud jde o snížení tělesné hmotnosti, u pacienta s hmotností do 100 kg se jedná o méně než 2 kilogramy, což u menstruuujících žen může být v rámci přirozeného kolísání hmotnosti během cyklu. Glifloziny snižují množství vody v těle. Po zahájení léčby tak může být snížení hmotnosti pro pacienty paradoxně lehčí než při léčbě jinými antidiabetiky, ale bez souvislosti s množstvím tukové tkáně.

GLP-1 RA také zlepšují kontrolu diabetu a krevního tlaku a vedou ke snížení tělesné hmotnosti. Zvyšují natriurézu, snižují hyperfiltraci, inhibují RAS a snižují oxidační stres a parametry zánětu. Vliv na zlepšení renální prognózy nebyl zatím zcela jednoznačně prokázán, momentálně probíhá studie FLOW se semaglutidem. Nejnížší glomerulární filtrace pacientů zařazených do této studie je však 25 ml/min, takže pro většinu pacientů s CKD 4 a 5 nebudou výsledky směřodonné.⁷

Doporučení KDIGO velmi zdůrazňují multidisciplinární a týmový přístup k pacientům s diabetem a CKD, který je v dnešní době nezbytný. V praxi se bohužel setkáváme s tím, že pacient je léčen u praktického lékaře, kardiologa, diabetologa a nefrologa, někdy ještě v kombinaci s ambulantním internistou, kteří ovšem netvoří tým. Od některých zprávy buď vůbec nedostává, nebo je ostatním lékařům nenosí. Nežádka má v každé zprávě jiný seznam léků a je velmi obtížné se dopracovat informace o tom, co vlastně ve skutečnosti užívá. Pokud je nutná změna léčby, je pak obtížné dosáhnout konsenzu všech jmenovaných odborností. Bohužel i pacienti jsou často toho názoru, že nefrolog má řešit ledviny a není potřeba, aby se zajímal o to ostatní. Česká nefrologická společnost dobře spolupracuje s ostatními odbornými společnostmi na tvorbě českých doporučení, pokud se týkají pacientů s onemocněním ledvin. V edukaci lékařů a pacientů a ve spolupráci s nelékařskými odbornostmi je však stále ještě velká možnost zlepšení.

LITERATURA

1. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. J Clin Epidemiol 2011;64:380–382.
2. Česká diabetologická společnost ČLS JEP z.s. Standardy a doporučení. Dostupné z <https://www.diab.cz/standardy>. Navštíveno: 15. 3. 2021
3. Čertíková Chábová V. Chronická hyperkalemie – diagnóza a léčba. Postgrad Nefrol 2020;18(3):44–47. Dostupné z: <https://www.postgradualnefrologie.cz/cislo-xviii-3/chronicka-hyperkalemie-diagnoza-a-lecba/>.
4. Česká diabetologická společnost. Doporučený postup při diabetickém onemocnění ledvin – aktualizace. Dostupné z: https://www.diab.cz/dokumenty/standard_dmev_ledviny.pdf. Navštíveno: 15. 3. 2021
5. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. Kidney Int 2018;94:26–39.
6. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>. Navštíveno: 15. 3. 2021
7. A research study to see how semaglutide works compared to placebo in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03819153>. Navštíveno: 15. 3. 2021