

*Česká diabetologická společnost ČLS JEP, Česká nefrologická společnost a Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP*

## **DOPORUČENÉ POSTUPY PŘI DIABETICKÉM ONEMOCNĚNÍ LEDVIN 2021** **Guidelines for the management of diabetic kidney disease 2021**

Za výbory odborných společností: Pelikánová T., Viklický O., Rychlík I., Saudek F., Tesar V., Haluzík M., Kvapil M., Racek J., Zima T.

### **1. Charakteristika předmětu doporučených postupů (definice)**

Diabetické onemocnění ledvin (Diabetic Kidney Disease) je chronické onemocnění ledvin (Chronic Kidney Disease, CKD) vznikající na podkladě specifických morfoloických a funkčních změn ledvin u nemocných s diabetem 1. i 2. typu, případně s ostatními typy diabetu. Termín „diabetické onemocnění ledvin“ je v současné době považován za vhodnější než dosud obvyklé označení diabetická nefropatie. Při výskytu atypických anamnestických či klinicko-laboratorních údajů je vždy nezbytné – zvláště u nemocných s diabetem 2. typu – zvážit i možnost postižení ledvin z jiných příčin. Onemocnění ledvin vzniká v důsledku diabetické metabolické poruchy a dosud nepřesně definované genetické predispozice. Trias hlavních klinických projevů obvykle tvoří narůstající albuminurie až trvalá proteinurie, hypertenze a progredující porucha renální funkce. Vyvíjí se typicky až po alespoň 10letém trvání diabetu 1. typu, výjimečně již po 5 letech, ale u diabetiků 2. typu může být přítomno již při stanovení diagnózy diabetu. Ve svém vývoji je téměř vždy provázeno diabetickou retinopatií a neuropatií a zvýšeným výskytem kardiovaskulárních komplikací. V řadě rozvinutých zemí (Evropa, USA, Japonsko) představuje diabetické onemocnění ledvin v současné době hlavní příčinu vzniku jejich chronického selhání<sup>1</sup>.

### **2. Epidemiologická charakteristika**

Diabetickým onemocněním ledvin bylo v minulosti postiženo až 30 % nemocných s diabetem 1. typu, i když údaje z řady zemí ukazují na snižování jeho výskytu a rychlosti progresu jako nepochybný důsledek zlepšení preventivní a léčebné péče. Data o výskytu CKD u nemocných s diabetem 2. typu jsou méně spolehlivá. Existují značné rozdíly v různých etnických skupinách, vzhledem k vysoké prevalenci tohoto typu diabetu jsou však absolutní počty postižených vysoké. Podle pravděpodobně neúplných statistických dat bylo v roce 2015 diabetické onemocnění ledvin v České republice přítomno u více než 104 tisíc (asi 12 %) nemocných s diabetem, z nichž 38 tisíc mělo glomerulární filtraci (GFR, glomerular filtration rate) < 1,0 ml/s, tj. bylo ve stádiu CKD G3-5 a více ([www.uzis.cz](http://www.uzis.cz)). V stejném roce tvořili nemocní s diabetem 41 % pacientů zařazených v ČR do pravidelného hemodialyzačního léčení. Nutno ovšem zdůraznit, že ne všechny případy selhání ledvin u nemocných s diabetem jsou podmíněny diabetickým onemocněním ledvin.

### **3. Morfologická charakteristika a patofyziologický princip**

Počáteční morfoloické změny spočívají ve ztlušťování glomerulární a tubulární bazální membrány a expanzi mezangiálního prostoru glomerulů v důsledku akumulace mezangiální matrix. Mezi iniciální změny patří také úbytek a poškození podocytů. Postupně dochází k útlaku glomerulárních kapilár, který vede k úbytku filtrační plochy, a nakonec k difúzní skleróze glomerulů, které v terminální fázi zanikají. V pokročilých stádiích bývá přítomna hyalinóza arteriol a ateromatózní změny větších arterií spolu s tubulární atrofií a fibrózou intersticia ledvin.

Vznik diabetického onemocnění ledvin je pravděpodobně výsledkem interakce metabolických a hemodynamických faktorů. Hlavním metabolickým faktorem je dlouhodobá

hyperglykémie s navazujícími zčásti dosud hypotetickými patogenetickými mechanismy (mj. oxidační stres, glykace proteinů, polyolová cesta metabolismu glukózy aj.). K hemodynamickým faktorům vedoucím k poškození ledvin patří především systémová a intraglomerulární hypertenze, které rovněž působí na lokální produkci cytokinů a růstových faktorů jako aktivních činitelů proliferativních změn<sup>2</sup>.

#### 4. Klinická charakteristika

Diabetické onemocnění ledvin se projevuje postupně narůstající albuminurií a/nebo postupně se snižující renální funkcí při nepřítomnosti známek jiného onemocnění jako příčiny poškození ledvin.

Klinický průběh onemocnění je lépe charakterizován u diabetu 1. typu<sup>3</sup>. Krátce po vzniku diabetu může být u části diabetických pacientů zachycena klinicky nemá fáze *hypertrofie a hyperfiltrace ledvin*, na jejíž vztah k dalšímu vývoji diabetické nefropatie se dosud názory různí. Část změn je reverzibilní po zahájení léčby diabetu a zlepšení metabolické kompenzace. Prvním prokazatelným projevem bývá nejčastěji zvýšené vylučování albuminu do moči (**albuminurie**), které je však detekovatelné jen citlivými analytickými metodami. *Dříve bylo malé množství albuminu v moči označováno jako mikroalbuminurie a pro toto stádium vývoje diabetické nefropatie jsme užívali termín incipientní diabetická nefropatie.* Albuminurie signalizuje možnost vzniku trvalého poškození ledvin a predikuje vývoj cévních změn. Jednorázový záchyt albuminurie nelze považovat za jednoznačný důkaz přítomnosti počínajícího diabetického onemocnění ledvin, protože zejména albuminurie nižší úrovně může být i spontánně reverzibilní. Úroveň albuminurie také nemusí vždy korelovat s morfologickými změnami ledvin. Malá nebo střední albuminurie může být spojena pouze s nefrosklerózou při hypertenzi a je markerem vyššího kardiovaskulárního rizika. Bez cílené terapie dochází u značné části nemocných s diabetem 1. typu k postupnému nárůstu albuminurie a současně ke zvyšování krevního tlaku. Po dalším několikaletém období je již přítomna **trvalá proteinurie, hypertenze** a postupně klesá **renální funkce**. Proteinurie dříve převážně selektivní, omezená na nízkomolekulární bílkoviny typu albuminu, přechází v proteinurii neselektivní. Nežádka se rozvíjí proteinurie nefrotické úrovně ( $> 3,5$  g/24 h), případně až **nefrotického syndromu** s jeho klasickými projevy a významně zhoršenou prognózou. *V minulosti bylo stádium charakterizované proteinurií označované jako manifestní diabetická nefropatie.* Dnes bychom ho označili jako diabetické onemocnění ledvin G1-2 (pokud by byla GFR  $> 1$  ml/s), A2-3 (s albuminurií nebo proteinurií).

V průběhu onemocnění klesá GFR. Její pokles však může být i prvním projevem diabetického onemocnění ledvin a v rychlosti poklesu existují značné interindividuální rozdíly (0,03-0,3 ml/s/rok). CKD postupně progreduje a je provázeno projevy obvyklými i u jiných renálních onemocnění včetně rozvoje terminálního stadia **chronického selhání ledvin** s nezbytným zahájením náhrady jejich funkce. U nemocných s diabetem však často dochází i ke zhoršování metabolické kompenzace se značnou labilitou diabetu a rizikem hypoglykemií při porušeném renálním metabolismu inzulínu a snížení renální glukoneogeneze. Rychle progreduje retinopatie a další mikro- i makroangiopatické komplikace.

Vývoj diabetického onemocnění ledvin u pacientů s diabetem 2. typu je pravděpodobně obdobný, je však modifikován vyšším věkem nemocných, opožděným zjištěním diagnózy diabetu a přítomnými aterosklerotickými komplikacemi, včetně nefrosklerózy. Pokles renální funkce je nežádka první známkou postižení ledvin. Albuminurie zde představuje především významný ukazatel rizika vzniku kardiovaskulárních komplikací a albuminurie nebo proteinurie bývá častěji než u diabetu 1. typu podmíněna i nediabetickým postižením ledvin.

**Protože diabetické onemocnění ledvin může mít různý klinický průběh, u části nemocných se zpočátku projevuje pouze albuminurií, jindy zase pouze poklesem renální funkce, event. mohou být přítomny obě abnormity současně, dáváme v současné době**

**přednost klasifikaci diabetického onemocnění ledvin, která kopíruje klasifikaci CKD a zohledňuje úroveň GFR a míru albuminurie (viz dále). Tato klasifikace nahrazuje dříve používané hodnocení stádií diabetické nefropatie.**

## 5. Diagnostika

Diagnostika diabetického onemocnění ledvin se opírá o nález zvýšeného vylučování albuminu či proteinu do moči, pokles renální funkce či průkaz jiných známek poškození ledvin. Definici CKD a známky poškození ledvin uvádí tabulka 1.

Diagnózu diabetického onemocnění ledvin podporuje údaj o delším trvání diabetu, nález albuminurie či proteinurie bez přítomnosti erytrocytů v močovém sedimentu, pomalý postupný pokles renálních funkcí a přítomnost diabetické retinopatie. Je třeba uvést, že řada nemocných s diabetickým onemocněním ledvin, zejména v jeho pokročilé fázi, má navíc nález mikroskopické hematurie a diagnostické rozpaky vyřeší až renální biopsie.

Screening diabetického onemocnění ledvin (tj. vyšetření albuminurie/proteinurie a odhad GFR) by měly být provedeny minimálně 1x ročně u všech nemocných s diabetem 1. typu od 5. roku po vzniku diabetu (u dětského diabetu již od pubertálního období). Vzhledem k obvykle iniciálně dlouhodobě klinicky skrytému průběhu renálnímu onemocnění by v případě diabetu 2. typu měl být screening výskytu prováděn ihned při stanovení diagnózy diabetu a dále 1x za rok.

*Poznámka: Frekvenci vyšetření ledvin minimalisticky řeší v současnosti Vyhláška MZd o preventivních prohlídkách, která určuje čtyřletý interval vyšetření eGFR u nemocných starších 50 let s diabetem nebo kardiovaskulárními komplikacemi jinak bez známek CKD.*

### *Vyšetření albuminurie/proteinurie*

Podle doporučení KDIGO 2012<sup>4</sup> přichází v úvahu následující stanovení:

- kvantitativní stanovení albuminu a albumin-kreatininového kvocientu (ACR) v moči,
- kvantitativní stanovení celkového proteinu a protein-kreatininového kvocientu (PCR) v moči,
- event. orientační semikvantitativní stanovení proteinu testovacími proužky v moči.

Tyto tři základní uvedené testy jsou seřazeny podle klesající výpovědní schopnosti.

Několik základních pravidel k používání těchto vyšetření:

- Výsledky albuminurie je doporučeno uvádět ve vztahu ke koncentraci kreatininu ve vzorku ranní moče jako poměr ACR (g albuminu /mol kreatininu), eventuálně jako koncentrace v ranní moči (mg/l)
- Výsledky celkové proteinurie je doporučeno uvádět ve vztahu ke koncentraci kreatininu ve vzorku ranní moče jako PCR (g/mol), eventuálně jako koncentrace proteinu ve vzorku ranní moči (g/l). U nemocných s nefrotickým syndromem a dobrou spoluprací stále vyšetřujeme kvantitativní proteinurii za 24 hodin (g/den), viz tabulka 2.
- Preferují se vyšetření jednorázového vzorku ranní moče před sběry za časové údobí, protože sběry moče jsou zatíženy velkými chybami na straně pacienta.
- Pozitivní výsledky semikvantitativních stanovení albuminu a celkového proteinu je nezbytné potvrdit opakovanou kvantitativní analýzou v klinické laboratoři.
- Pokud se u náhodného vzorku stanoví hodnota  $ACR \geq 3$  g/mol, je zapotřebí vyšetření opakovat s použitím vzorku první ranní moči.

Screening zahrnuje stanovení poměru albumin/kreatinin v prvním ranním vzorku moči. Vyšetření albuminu v moči sbírané 24 hodin ani ve vzorku moči sbíraném během klidu na lůžku v noci se k běžnému screeningu nedoporučují. V praxi se dává přednost vyšetření v jednorázovém vzorku moči, výsledek se vztahuje ke koncentraci kreatininu v moči (g/mol kreatininu). Vzhledem k vysoké intraindividuální variabilitě (až 30 %) by pro diagnózu

albuminurie měly být pozitivní alespoň 2 ze 3 vzorků moče vyšetřených v průběhu 3 – 6 měsíců; vyšetření by nemělo být prováděno při současné infekci močových cest, po zvýšené fyzické námaze a při menstruaci<sup>5-7</sup>

Normální albuminurie je obvykle definovaná hodnotou ACR do 3 g/mol kreatininu. Počínající diabetické onemocnění ledvin je přítomno, je-li prokázána albuminurie A2 (ACR 3-30 g/mol kreatininu) (*dříve mikroalbuminurie*). Zlepšení metabolické kompenzace diabetu, uspokojivá korekce hypertenze a léčba inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi) výrazně snižují riziko progresu postižení ledvin. Pacienti s albuminurií (i nediabetici) mají výrazně zvýšené kardiovaskulární riziko. Albuminurie je u těchto nemocných zřejmě markerem generalizované endotelové dysfunkce. V poslední době se ukazuje, že zvýšené renální i kardiovaskulární riziko mají i osoby s tzv. vysokou normální albuminurií.

Na jiné než diabetické onemocnění ledvin by mělo být pomýšeno, pokud je výrazně snížená nebo rychle klesá GFR, u refrakterní hypertenze, mikrohematurie nebo při známkách systémového onemocnění; detaily o této problematice jsou uvedeny níže.

K orientačnímu vyšetření albuminurie jsou vhodné i testovací proužky či tablety (hranicí citlivosti bývá koncentrace albuminu 20 mg/l), pozitivní nález by však měl být ověřen standardním postupem. Základním vyšetřením k zachycení proteinurie je semikvantitativní chemické vyšetření moči. Nutné je opakované vyšetřování.

Hodnocení albuminurie a proteinurie uvádí tabulka 2.

#### *Vyšetření funkce ledvin*

Vzhledem k možnosti atypického průběhu diabetického onemocnění ledvin je **vyšetření renální funkce** pomocí stanovení sérového kreatininu a odhad glomerulární filtrace (eGFR, estimated GFR) od počátku nezbytnou součástí screeningu.

V současné době měříme GFR pomocí clearance endogenního nebo exogenního markeru filtrace<sup>5, 6</sup>. Všechny metody pro clearance jsou dosti složité, hlavním limitujícím faktorem je správný sběr moči. Proto je v klinické praxi GFR nejčastěji odhadována ze sérové koncentrace kreatininu, popřípadě sérové koncentrace cystatinu C. Samotná hodnota sérového kreatininu není pro odhad funkce ledvin dostačující. Je ovlivněna množstvím svalové hmoty (např. vliv pohlaví a věku) a příjmem masa v potravě. Hodnot sérového kreatininu využíváme ve výpočtových vzorcích pro stanovení GFR či clearance kreatininu ( $C_{kr}$ ). Cílem všech výpočtových vzorců je odhad GFR bez sběru moči. Přesný sběr moči představuje největší zdroj chyb u clearance kreatininu. Další možnou chybou je nesprávné stanovení kreatininu. Obecně platí, že malá chyba ve stanovení koncentrace kreatininu se projeví velkou chybou odhadu GFR. Hodnota eGFR (estimated – odhadnutá GFR) podléhá stejným analytickým a biologickým limitům (neadekvátní svalová hmota, malnutrice, jaterní postižení) jako stanovení sérového kreatininu. Vzorce pro eGFR vycházející ze stanovení sérového kreatininu je možno užít jen za podmínek stabilizované plazmatické koncentrace kreatininu. V akutních stavech jsou vzorce nepoužitelné.

V současnosti je doporučeno používat rovnici CKD-EPI, která poskytuje výsledky nejbližší reálné GFR. Je již používána ve většině biochemických laboratoří. Odhad GFR pomocí vzorce CKD-EPI není vhodné používat u dětí a těhotných. Pro odhad GFR ze sérového kreatininu u dětí a mladistvých je doporučeno používat rovnici podle Schwartz z roku 1987 a 2009.

Alternativně, zejména u hodnot GFR těsně pod 1 ml/s, je možno použít k odhadu GFR i hodnotu cystatinu C. Cystatin C je neglykosylovaný bazický inhibitor proteáz, který je z oběhu odstraňován glomerulární filtrací a je zcela metabolizován tubulárními buňkami. V závislosti na metodě stanovení se pro odhad hodnoty GFR použije příslušná přepočítávací rovnice.

Všechny hodnoty GFR je vhodné udávat v přepočtu na ideální tělesný povrch (1,73 m<sup>2</sup>). Pro detailnější výklad metod měření renální funkce viz recentní Doporučení České nefrologické společnosti a České společnosti klinické biochemie k vyšetřování GFR<sup>7</sup> ([www.nefrol.cz](http://www.nefrol.cz) – Doporučené postupy ČNS; [www.cskb.cz](http://www.cskb.cz) – Doporučení a Kalkulátory) Kategorie CKD podle úrovně eGFR uvádí tabulka 3.

## 6. Diferenciální diagnostika

Na jiné než diabetické onemocnění ledvin bychom měli pomyslet, pokud není přítomna diabetická retinopatie, je výrazně snižena nebo rychle klesá GFR, rychle roste proteinurie a/nebo se rozvíjí nefrotický syndrom, dále v přítomnosti u refrakterní hypertenze, patologického močového sedimentu, při známkách systémového onemocnění a při poklesu GFR o více než 30 % do 3 měsíců po zahájení léčby inhibitory ACE. Za přítomnosti některé z okolností uvedených v tabulce 4A nutno zvažovat možnost nediabetického poškození ledvin (Tab. 4B), případně kombinace diabetického onemocnění ledvin s jiným renálním onemocněním<sup>8</sup>.

## 7. Klasifikace (staging) diabetického onemocnění ledvin

Pacient by měl být klasifikován podle:

- Kategorie GFR (G1, G2, G3a, G3b, G4, G5) (Tab. 2)
- Kategorie albuminurie (A1, A2, A3) (Tab. 3)

**Příklad diagnózy: diabetické onemocnění ledvin G3/A2**

## 8. Průběžné sledování

Kromě albuminurie/proteinurie a eGFR je v celém průběhu diabetického onemocnění ledvin nutno pečlivě monitorovat parametry kompenzace diabetu (glykovaný hemoglobin, výsledky samostatného monitorování glykemií), krevní tlak, lipidové spektrum, nález na očním pozadí a ukazatele možné močové infekce (chemické a morfologické vyšetření moči, bakteriologický nález).

Kontroly ve stadiu pokročilého CKD se v zásadě neliší od sledování nemocných s jinými typy poškození ledvin (renální funkce, ionty, zejména hladiny kalia při obvyklé léčbě inhibitory systému renin-angiotensin a vyšším riziku hyperkalémie u diabetických nemocných, parametry kalcium-fosfátového metabolismu, urikémie, albuminémie a stav nutriční, krevní obraz, jaterní enzymy a další). Vzhledem ke sklonu k retenci natria je u diabetických nemocných velmi důležité kontrolovat bilanci tekutin (pravidelné stanovení hmotnosti pacienta, sledování výskytu otoků při hypalbuminémii u nefrotického syndromu). Frekvence sledování v závislosti na hodnotách albuminurie a eGFR uvádí tabulka 5. Doporučený harmonogram vyšetření v renální insuficienci je uveden v tabulce 6.

Nemocní s eGFR < 0,5ml/s musí být rovněž vyšetřeni a ideálně i následně sledováni v ambulanci nefrologa.

## 7. Léčebný postup

Hlavními cíli léčby jsou v iniciálních stadiích diabetického onemocnění ledvin snížení, případně až normalizace albuminurie či proteinurie, zpomalení progresu renální insuficience a snížení vysoké vaskulární morbidity a mortality nemocných<sup>2, 9, 10</sup>.

**Léčba hyperglykémie.** Úprava zvýšených hodnot glykémie na lačno i postprandiálně má zásadní význam pro prevenci onemocnění a zpomalení jeho progresu. Prokazatelně brání

vzniku a progresi albuminurie i poklesu GFR u nemocných s diabetem 1. typu (studie DCCT/EDIC<sup>11</sup>) i 2. typu (UKPDS<sup>12</sup>, ADVANCE-ON<sup>13</sup>). Důsledná kontrola metabolické kompenzace<sup>2, 14, 15</sup> pomocí úrovně glykovaného hemoglobinu HbA<sub>1c</sub>; cílové hodnoty v rozmezí 48-64 mmol/mol (obvykle méně než 53 mmol/mol) zůstávají v celém průběhu diabetického onemocnění ledvin obligátním požadavkem. Cílové hodnoty HbA<sub>1c</sub> stanovujeme INDIVIDUÁLNĚ, v počátečních stádiích diabetu jsou přísnější a blíží se normálním hodnotám. Naopak u osob s pokročilým CKD 4-5 a vyšším rizikem hypoglykémie a kardiovaskulárních komplikací jsou bezpečnější hladiny HbA<sub>1c</sub> nad 53 mmol/mol<sup>9, 14, 16</sup>. Hladinu HbA<sub>1c</sub> hodnotíme s vědomím, že v pokročilejších stádiích CKD (CKD 4 a více) může být nižší vlivem zkráceného přežívání erytrocytů při dialýze či podáváním erythropoetinu. Vedle HbA<sub>1c</sub> můžeme jako alternativní metodu použít k monitoraci glykémie výstupy z kontinuální monitorace glykémie glukózovým senzorem<sup>17</sup>. Kromě vlivu na progresi onemocnění ledvin působí úroveň glykémie i na vývoj dalších přidružených komplikací. Inzulinová terapie je však u diabetu 1. typu komplikována vyšší metabolickou labilitou a poruchami kontraregulačních mechanismů při hypoglykémii, a proto je důsledné a časté monitorování hladin glykémie zcela nezbytné. V současné době jsou k tomuto účelu k dispozici osobní glukometry, senzory pro kontinuální či intermitentní sledování hladiny glukózy v podkožní intersticiální tekutině a nově i inzulinové pumpy dovolující změnu rychlosti podávání inzulinu v závislosti na hodnotách naměřených senzorem. Důsledně prováděná intenzivní léčba diabetu s pomocí technologických prostředků prokazatelně zlepšuje vyrovnaní diabetu bez zvýšení rizika hypoglykemických epizod.

U nemocných s diabetem 2. typu jsou ve stadiu pokročilejší renální insuficience kontraindikovány některé typy perorálních antidiabetik. Lékem první volby u nemocných s diabetem je metformin. Při eGFR > 1 ml/s podáváme metformin bez omezení dávky. Při eGFR 0,5-1 ml/s (CKD G3) léčbu metforminem nově nezaahajujeme, u již léčených nemocných snížíme dávku metforminu na polovinu. Metformin je kontraindikován při těžké renální insuficienci (eGFR < 0,5 ml/s). Možnosti použití jednotlivých antidiabetik v různých fázích CKD udává tabulka 7.

Některá antidiabetika mohou mít přímý příznivý vliv na progresi renálního onemocnění, který není zprostředkovan změnou hladiny glykémie. V intervenčních studiích bylo prokázáno, že progresi chronického onemocnění ledviny u diabetiků 2. typu zpomaluje léčba glifloziny (SGLT2 inhibitory). Významná renoprotektivita byla potvrzena nejen v mortalitních studiích primárně zaměřených na kardiovaskulární endpointy u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem a nízkým rizikem renálním s malým zastoupením pacientů s eGFR nižší než 1 ml/s (studie EMPAREG OUTCOME<sup>18</sup>, CANVAS-R<sup>19</sup> a DECLARE-TIMI<sup>20</sup>), ale i ve studiích u pacientů s vysokým renálním rizikem (CREDESCENCE<sup>21</sup> a DAPA-CKD<sup>22</sup>), které měly primární renální endpoint a jsou z pohledu hodnocení renoprotektivity SGLT2 inhibitorů u DKD mnohem důležitější. Empagliflozin redukoval ve srovnání s placebem ve studii EMPAREG OUTCOME riziko progresu renálního onemocnění (o 39 %) a nutnost náhrady funkce ledviny (o 55 %)<sup>23</sup>. Podobné renoprotektivní efekty byly popsány u canagliflozinu ve studii CANVAS-R<sup>19</sup> a CREDESCENCE<sup>21</sup>, dapagliflozinu ve studiích DECLARE TIMI-58<sup>20</sup> a DAPA-CKD<sup>22</sup>). Renoprotektivní efekty gliflozinů jsou nezávislé na hladině HbA<sub>1c</sub> a stupni renální insuficience a uplatňují se i u nediabetických osob (DAPA-CKD<sup>22</sup>). Glifloziny navíc prokazatelně redukuje kardiovaskulární riziko a riziko srdečního selhání s redukovanou ejekční frakcí<sup>17-19, 24, 25</sup>. S přihlédnutím k výsledkům výše uvedených studií by léčba glifloziny s prokázanou nefro- a kardioprotektivitou (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin) měla být zahájena nezávisle na hladině HbA<sub>1c</sub> u všech nemocných s diabetickým onemocněním ledviny (tj. s eGFR < 1,0 ml/s nebo s albuminurií vyšší než 30 mg/24 hodin či ACR > 3 g/mol) a glomerulární filtrací vyšší než 0,5 ml/s. Strategie je v souladu s posledními doporučeními ADA/EASD 2020<sup>26</sup> i KDIGO 2020<sup>15</sup> a staví

glifloziny do pozice léků první volby. Možnost pokračovat v podávání gliflozinu se v současné době posouvá do těžkých forem CKD 4 a 5 (eGFR < 0,5 ml/s), zejména, pokud je zároveň přítomna albuminurie (A3, tj. ACR > 30 g/mol). Aktuálně se uvolnění týká canagliflozinu, v jehož podávání je možné pokračovat až do dialýzy či transplantace ledviny.

Snížení renálního kompozitního endpointu bylo patrné také při léčbě dlouze působícími agonisty GLP-1 receptorů – liraglutidem (LEADER<sup>27</sup>), injekčním semaglutidem (SUSTAIN-6<sup>28</sup>) a dulaglutidem (REWIND<sup>29</sup>), byť renoprotektivní efekt byl vázaný zejména na nový vznik či progresi albuminurie a rychlost poklesu glomerulární filtrace příznivě ovlivnil pouze dulaglutid<sup>29</sup>. Navíc uvedené studie nebyly primárně postavené ke sledování renálních efektů těchto látek. Vzhledem k tomu, že bylo prokázáno, že uvedení GLP-1 agonisté redukuje významně kardiovaskulární příhody (MACE) zahrnující úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu a nefatální mozkové příhody, jsou u nemocných s diabetickým onemocněním ledvin přednostně indikovány do kombinací, pokud metformin s gliflozinem nevede k uspokojivé kompenzaci diabetu<sup>24,15</sup>.

**Hypertenze** je nejvýznamnějším faktorem progresu diabetického onemocnění ledvin a její důsledná korekce má klíčový význam i pro redukcii počtu vaskulárních komplikací<sup>2</sup>. U nemocných s diabetem 1. typu obvykle dochází ke zvyšování krevního tlaku od nástupu albuminurie a je sekundárním důsledkem vznikajícího poškození ledvin. U diabetu 2. typu však může mít hypertenze i charakter hypertenze primární, často předchází vzniku diabetického onemocnění ledvin nebo dokonce vzniku diabetu. V této skupině se rovněž velmi často vyskytuje izolovaná systolická hypertenze, jejíž prognostický význam byl v minulosti mylně podceňován. Z hlediska volby antihypertenzivní terapie je významné, že u obou typů diabetu má v důsledku sklonu k retenci natria hypertenze i volum-dependentní charakter.

Detailní návod jakým způsobem snižovat krevní tlak u nemocných s chronickým onemocněním ledvin je uveden v doporučeních KDIGO 2021<sup>30</sup>. Cílová hodnota systolického krevního tlaku pro všechny nemocné s CKD, kteří ještě nejsou léčeni dialýzou (diabetiky i nediabetiky) je 120 mmHg při standardizovaném měření krevního tlaku v ambulanci. Cílová hodnota diastolického tlaku není recentně stanovena, především pro nedostatek důkazů z klinických studií. Je jasné, že cílové hodnoty systolického krevního tlaku nebude snadné dosáhnout především u starších nemocných. Proto doporučení hovoří o postupném snižování krevního tlaku na maximální tolerovatelnou mez. Cílové hodnoty krevního tlaku u nemocných léčených dialýzou stanoveny vůbec nejsou, po transplantaci ledviny jsou pak stanoveny < 130/80 mmHg.

Pro léčbu hypertenze u nemocných s chronickým onemocněním ledvin jsou nejvhodnějším lékem blokátory RAAS. Nemocní se střední až těžkou albuminurií (CKD A2-A3) mají být jednoznačně léčeni buď inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACEi) nebo blokátory receptoru typu 1 pro angiotensin II (AT1-blokátory) v maximální tolerované dávce. U těchto nemocných je léčba blokátory RAAS indikována bez ohledu na výši krevního tlaku. Naopak z důvodu prevence vzniku a rozvoje CKD u nemocných s diabetem bez albuminurie a s normálním krevním tlakem není podávání ACEi a AT1-blokátorů indikováno. Při léčbě blokátory RAAS je možným závažným nežádoucím účinkem hyperkalémie a iniciální pokles renální funkce po nasazení, zvláštní obezřetnosti je třeba v případech podezření na renovaskulární hypertenzi. Velkou pozornost je třeba věnovat léčbě starších nemocných, u kterých může léčba hypertenze způsobit ortostatickou hypotenzi, elektrolytové abnormality, akutní snížení renální funkce a další vedlejší účinky antihypertenziv. U nemocných vyššího věku je nutné přizpůsobit cílové hodnoty krevního tlaku stavu jejich cirkulace, komorbiditám a jejich schopnosti tolerovat léčbu. Nemocný by měl být motivován k domácímu měření krevního tlaku.

Mezi blokátory RAAS je možné zařadit také novou skupinu tzv. nesteroidních inhibitorů aldosteronového receptoru, které na rozdíl od spironolaktону podstatně méně zvyšují hladinu draslíku. Předpokládá se, že jejich účinky jsou zprostředkovány přes všeobecné snížení zánětlivých procesů, které ve svém důsledku vedou k orgánové fibróze, zejména ledvin a srdce. V pokročilé fázi testování je například finerenon (FIDELIO-DKD<sup>31</sup>). Blokátory RAAS dostupné v ČR a jejich dávkování s ohledem na funkci ledvin uvádí tabulka 8.

U nemocných s diabetickým onemocněním ledvin je nutno počítat s kombinační terapií několika různými typy antihypertenziv. Vhodnou iniciační kombinaci k ACE-inhibitorům nebo k AT1-blokátorům tvoří antagonisté kalciového kanálu<sup>32</sup>. Při nedostatečném efektu může být dalším krokem přidání diuretik, která snižují riziko hyperkalémie a působí proti retenci tekutin. V pokročilejších fázích postižení ledvin (cca od CKD stadia 3) se již nelze obejít bez kličkových diuretik. U rezistentní hypertenze můžeme využít selektivní beta-1 blokátory, centrální nebo kombinovaná sympatolytika a  $\alpha$ -1 blokátory, dnes již zcela výjimečně i přímá vazodilatancia. Naopak kombinace ACEi a AT1-blokátorů není doporučena pro časté závažné vedlejší účinky.

U všech preparátů je nutno vycházet z individuálního posouzení vhodnosti pro daného pacienta, přes deklarované možné nežádoucí metabolické účinky některých tříd antihypertenziv (diuretika, beta-blokátory) však neexistuje u žádné skupiny pro nemocné s diabetem absolutní kontraindikace. Zásadní součástí léčení hypertenze je omezení příjmu kuchyňské soli ve stravě (nejlépe pod 5 g/den), snížení hmotnosti u obézních, omezení příjmu alkoholu a zanechání kouření. Krevní tlak také mírně snižují GLP-1 RA a významnější snížení je patrné při podávání SGLT-2 inhibitorů. Podrobná aktuální doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze jsou uvedena na webových stránkách České společnosti pro hypertenzi [www.hypertension.cz](http://www.hypertension.cz).

**Dietní opatření.** Dospělí nemocní s  $eGFR < 0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$  by měli snížit příjem bílkovin na 0,8 g/kg/den. Rozhodně by se měli vyvarovat příjmu bílkovin  $> 1,3 \text{ g/kg/den}$  z důvodů zvýšení rizika progresu CKD. Nadbytek přijímaných proteinů může vést ke zvýšení koncentrace uremických toxinů, na druhou stranu neadekvátně nízký příjem bílkovin může vést ke ztrátě svalové hmoty a malnutrici. Podmínkou úspěšné diety s omezením bílkovin je správná edukace nemocných. Problémem všech studií s dietní intervencí u CKD je špatná compliance nemocných znemožňující zobečnění pozorování. Největší dosud provedenou studií byla studie MDRD, která porovnávala dietu s redukováným příjmem bílkovin 0,58 g/kg/den a dietu s velmi redukováným příjmem bílkovin 0,28g/kg/den. Bylo zjištěno, že progresu chronického onemocnění ledvin je stejná v obou skupinách, ale mortalita je vyšší ve skupině s velmi nízkým příjmem bílkovin. Větší redukce příjmu bílkovin než je 0,8 g/kg/den tedy nemá žádný smysl. Každé dietní opatření vyžaduje pečlivou monitoraci klinických a biochemických parametrů a markerů malnutrice. Omezení bílkovin u dětských pacientů může ovlivnit jejich růst. Součástí týmu, poskytujícího léčbu nemocných s CKD, by měl být také nutriční terapeut. Doporučení diety často vyvolává řadu otázek a je výhodné, pokud je zodpoví profesionál.

**Léčba dyslipidémie<sup>4, 33</sup>.** Také hyperlipoproteinémie je na základě epidemiologických dat zvažována jako samostatný rizikový faktor vzniku a progresu diabetického onemocnění ledvin. Nicméně žádná studie neprokázala zpomalení progresu CKD při léčbě statiny. Hlavním cílem hypolipidemické léčby u nemocných s diabetickým onemocněním ledvin zůstává snížení vysoké kardiovaskulární morbidity a mortality těchto pacientů, tj. snížení hladin LDL cholesterolu. U nemocných s diabetem by tak měly být statiny nebo kombinace statinu a ezetimibu obligatorní součástí terapie ve všech fázích CKD. Výjimku z tohoto



pravidla tvoří nemocní s CKD 5 v dialyzačním léčení. Nově by u nich neměla být léčba statiny ani kombinací statin/ezetimib zahajována. Nemocní, kteří již byli takto léčeni před zahájením dialýzy, však mají v léčbě statinem nebo statinem a ezetimibem pokračovat. U osob po transplantaci ledviny je indikována léčba statiny, pro podávání kombinace s ezetimibem zatím chybí dost dat o účinnosti a bezpečnosti.

Farmakologická léčba hypertriacylglycerolémie a podávání fibrátů k prevenci pankreatitidy a redukci kardiovaskulárního rizika není u osob s CKD indikována a omezuje se pouze na dietní opatření.

Hypolipidemika a úpravy jejich dávkování při CKD uvádí tabulka 9.

**Další léčebné postupy.** Při přidružené infekci močových cest je nezbytná antibiotická či chemoterapeutická léčba indikovaná na základě kultivace moči a vyšetření citlivosti na antibiotika až do vymizení bakteriurie. Je nutno ovšem uvážit i častý výskyt asymptomatické bakteriurie v diabetické populaci, kde paušální antibiotická terapie, zejména u chybějícího zánětlivého nálezu při chemickém a morfoloickém vyšetření moči, není na místě.

### Konzervativní léčba chronické renální insuficience

Základní opatření v této fázi představují:

1. kontrola krevního tlaku a udržování vyrovnané bilance tekutin
2. udržování uspokojivé metabolické kompenzace diabetu a úrovně krevních lipidů
3. omezení příjmu proteinů
4. korekce těžší acidózy – závažnější acidóza je indikací k alkalizační léčbě (podávání natrium-bikarbonátu s cílovou hodnotou plazmatického  $\text{HCO}_3^- > 22 \text{ mmol/l}$ )
5. prevence vzniku sekundární anémie, která u nemocných s DKD obvykle bývá těžšího stupně; podáváme preparáty železa a případně již v predialyzačním období zahajujeme léčbu látkami stimulujícími erytropoezu (ESA)
6. prevence vzniku a progresu minerálové kostní nemoci (MBD, mineral bone disease) s hypokalcémií, hyperfosfatémií a sekundární hyperparathyreózou bráníme podáváním derivátů vitamínu D a vazačů fosfátů, které snižují resorpci fosfátů ve střevě. Tuto léčbu indikuje většinou nefrolog a lze ji zahájit již ve stádiu CKD G3. Je známo, že řada nevratných cévních a mimokostních kalcifikací při hyperparathyreóze vzniká právě v tomto stádiu CKD.

Nemocný by měl být v pravidelných zhruba půlročních intervalech kontrolován oftalmologem k včasnému zajištění příslušné intervence – především preventivní laserové fotokoagulace. Velmi důležitá je také pravidelná podiatrická péče nejlépe ve specializovaných ambulancích. Pro kuřáky navíc platí zásadní doporučení přestat kouřit a to mj. i proto, že pokračující kouření se podílí na progresi diabetického onemocnění ledvin.

Snaha o vyloučení nežádoucích efektů některých vyšetření či léků ve fázi renální insuficience (jodové kontrastní látky, nefrotoxická antibiotika, nesteroidní antirevmatika aj.) nesmí být důvodem k odmítnutí nezbytných opatření (důsledná léčba infekce, revaskularizační operace na koronárním a periferním cévním řečišti apod.), která lze po adekvátní přípravě obvykle provést bez nežádoucích důsledků pro funkci ledvin.

Nejpozději od úrovně eGFR 0,5 ml/s musí být nemocný dispenzarizován v nefrologické poradně, která zajistí předpis medikace vázané na nefrologickou odbornost, přípravu a posléze i zahájení programu náhrady funkce ledvin, včetně transplantace ledviny u nemocných, kteří jsou schopni transplantaci podstoupit.

### *Přípravná opatření pro období chronického selhání ledvin u diabetických nemocných*

U nemocných s diabetem je někdy nutné časnější zahájení eliminační metody pro výraznou retenci tekutin při nefrotickém syndromu, obtížnou korekci hypertenze, rychlý

nástup projevů urémie, výrazné známky neuropatie somatické i vegetativní, častou metabolickou labilitu a zhoršování nutričního stavu. Ještě v predialyzačním období by měla být posouzena možnost budoucí transplantace ledviny (u diabetu 1. typu s výhodou kombinované transplantace pankreatu a ledviny), která v případě úspěchu zajišťuje nemocným vyšší kvalitu života a délku přežití. V tomto ohledu je důležité nezapomínat na možnost transplantace ledviny od žijícího dárce, kterou lze uskutečnit preemptivně, tedy v době, kdy by již musela být zahájena dialyzační léčba.

Výhoda kombinované transplantace ledviny a pankreatu u pacientů s diabetem 1. typu v konečném stádiu diabetického onemocnění ledvin (a ve výjimečných případech i při diabetu 2. typu) spočívá v tom, že se v převážné většině případů bez použití inzulínu normalizují glykémie, a tím se odstraní hlavní patofyziologická příčina vzniku diabetických komplikací. Tím je možné předejít rekurenci diabetické nefropatie ve štěpu ledviny, ale současně se zpravidla stabilizuje již rozvinutá diabetická retinopatie a zlepšují subjektivní projevy diabetické polyneuropatie. Zároveň se vyřeší obtížná metabolická kompenzace diabetu po nasazení imunosupresivní léčby a eliminuje se riziko těžkých hypoglykemií, které se často vyskytují u nemocných s dlouhotrvajícím diabetem v důsledku jejich porušeného rozpoznávání (tzv. syndrom porušeného vnímání hypoglykémie).

Syndrom porušeného vnímání hypoglykémie je způsoben zejména chybějící kontraregulační reakcí adrenalinu při nastupující hypoglykémii. Tím je nejen porušeno uvolňování glukózy z jaterního glykogenu, ale současně chybějí typické varovné příznaky způsobené aktivací sympatického systému. Pokud selhávají konzervativní léčebné postupy založené na edukaci a využití moderní technologie monitorování glykemií, připadá v úvahu léčba transplantací samotného pankreatu nebo izolovaných Langerhansových ostrůvků<sup>34</sup>. Pro indikace takové léčby je ovšem rozhodující úroveň funkce ledvin, jež jsou v tomto stádiu většinou již postiženy určitým stádiem diabetického onemocnění a po nasazení imunosupresivní léčby, zejména takrolimu, hrozí pokles eGFR. Izolovaná transplantace pankreatu či ostrůvků se proto zpravidla podmiňuje hodnotou eGFR >1,0 ml/s. U pacientů s nižší hodnotou se zavádějí všechny dostupné edukační a technologické postupy (včetně použití inzulínových pump, kontinuálního monitorování glukózy v podkoží či možnosti automatického přerušování infúze glukózy při nízkých hodnotách glykémie), a teprve klesne-li hodnota eGFR pod 0,5 ml/s, přichází v úvahu kombinovaná transplantace ledviny a pankreatu (případně ostrůvků) nebo izolovaná transplantace ledviny od žijícího či zemřelého dárce s možností následné transplantace pankreatu v dalším období<sup>35</sup>.

Orientační hranici pro zahájení přípravných opatření představuje CKD stadia G4 (eGFR 0,25-0,5 ml/s), kdy by měl být nemocný poučen o možnostech náhrady funkce ledvin a měla by být zvolena nejvhodnější metoda. Volba dialyzační metody (hemodialýza nebo peritoneální dialýza) je individuální; primárně rozhodují event. přítomné limitace medicínského charakteru, ale jinak závisí na preferenci nemocného, jeho domácím zázemí a možnostech příslušného střediska. V každém případě je však nutná podrobná a opakovaná edukace nemocného o podstatě příslušné metody a nezbytných režimových opatřeních. V této době je vhodné vyšetřit i případné žijící dárce ledviny.

Příprava cévního přístupu pro hemodialyzační léčbu (arterio-venózní píštěle) bývá u nemocných s diabetem často obtížná pro přítomnost mediokalcinózy a aterosklerózy tepenného řečiště. Nezbytné je posouzení rizika vzniku steal-syndromu a ischemie ruky (vyšetření Allenova testu). Screeningovou metodou na přítomnost (pokročilé) mediokalcinózy je provedení nativního RTG předloktí s průkazem kalcifikací cév. Při předpokládaném problematickém založení a-v píštěle je vhodné nejdříve provést dopplerovské mapování cév ultrazvukem. Rovněž doba potřebná k rozvinutí a-v píštěle bývá při špatném stavu cév delší než v jiných případech. Někdy je nutné pro zajištění cévního přístupu použít k přípravě a-v shuntu cévní protézu nebo zavést permanentní centrální katétr.

Dialyzační léčba se zahajuje individuálně, obvykle v rozvinuté fázi CKD stadia 5. Především je nutné zabránit malnutrici v souvislosti s upravenou dietou, a to nezávisle na hodnotě eGFR. Byly opuštěny v minulosti udávané absolutní biochemické hodnoty renální funkce (S-kreatinin, S-urea či GFR udaná ať pomocí clearance kreatininu či jako odhadovaná pomocí rovnic – např. MDRD), protože klinické studie (např. IDEAL) neprokázaly rozdíl mezi tzv. časným a pozdním zahájením dialyzační léčby. V principu lze uzavřít, že při hodnotách GFR < 0,15 ml/s je nutné zahájit dialyzační léčbu při přítomnosti klinických uremických příznaků, při neschopnosti kontrolovat hydrataci či hypertenzi a při zhoršování nutričního stavu. Nemocný má být současně seznámen se změnou diety a pitného režimu při zahájení léčby (přechod na dietu s vyšším podílem proteinu, cca 1-1,2 g/kg/den, omezení příjmu tekutin dle výše reziduální diurézy). Po zahájení dialýzy se rovněž obvykle zvyšuje potřeba inzulínu při zlepšeném příjmu potravy.

#### *Zvláštnosti dialyzační léčby u nemocných s diabetem*

Diabetičtí nemocní obvykle tolerují dialyzační léčbu hůře než nemocní s jinými příčinami chronického selhání ledvin. Jejich léčba je provázena vyšším počtem komplikací a zatížena vyšší mortalitou. Jde o důsledek současného výskytu dalších sekundárních komplikací, které ve fázi chronického selhání ledvin rychle progredují. Rychlý rozvoj komplikací je do značné míry přisuzován mj. i akumulaci pokročilých produktů glykace (AGE, advance glycation end-products) při selhání ledvin, které jsou dialyzačními metodami odstraňovány jen v omezené míře.

Hlavní příčiny mortality představují **vaskulární příhody** a **infekce**. Značný podíl mezi úmrtími z kardiovaskulárních příčin mají případy náhlé smrti, u nichž byl v nedávné rozsáhlé studii hemodialyzovaných nemocných s diabetem 2. typu prokázán významný vztah k nedostatečné dlouhodobé kontrole úrovně glykémie. Vlastní průběh hemodialýz komplikuje zejména špatná tolerance ultrafiltrace při autonomní neuropatii s rizikem náhlého rozvoje hypotenze. Častější než u nemocných bez diabetu jsou i větší mezidialyzační hmotnostní přírůstky při vyšší retenci tekutin mj. v důsledku žízně při hyperglykémii. Výsledkem metabolické dekompenzace diabetu s hyperglykemií, případně i ketoacidózou je i vyšší riziko hyperkalémie. Peritoneální dialýza je obdobně jako u nemocných bez diabetu zatížena určitým rizikem peritonitid, poklesu účinnosti metody při změnách funkce a morfologie peritonea. Ztráty proteinů a naopak resorpce glukózy z peritoneálního roztoku zhoršují nutriční stav a glukózo-lipidový metabolismus nemocných. Při dialýze je častý vznik komplikací typu diabetické nohy jako důsledek ischemické choroby dolních končetin, neuropatie a infekce. U části nemocných dochází k progresi diabetické retinopatie s rizikem sekundárních komplikací jako nitroočního krvácení, glaukomu či odchlípení sítnice, jež mohou vést k náhlé ztrátě zraku.

**Postupy při dialyzační léčbě se u diabetických pacientů zásadně neliší od léčby nemocných bez diabetu. Hemodialýza a peritoneální dialýza vykazují také u diabetických pacientů srovnatelné výsledky.**

Na rozdíl od minulosti se dnes také méně zdůrazňuje problematika heparinizace v průběhu hemodialýzy zejména ve vztahu k rizikovým formám proliferativní retinopatie častým u nemocných se selháním ledvin. Nebezpečí nitroočního krvácení by mělo být do značné míry eliminováno důslednou preventivní oftalmologickou péčí, zejména včasnou laserovou fotokoagulací. Určitým rozdílem oproti ostatním skupinám dialyzovaných pacientů je u diabetických nemocných výskyt adynamické kostní léze jako převažující formy renální osteopatie. Je proto třeba se vyvarovat příliš agresivní prevence a léčby sekundární hyperparathyreózy, kdy vzniká riziko zablokování kostního obratu. Korekce renální anémie u dialyzovaných diabetických pacientů často vyžaduje vyšší intenzitu léčby ESA, než je tomu u jiných nemocných.

## 8. Prognóza a prevence

Vznik trvalé významné albuminurie (A3) je velmi závažným negativním prognostickým faktorem. Optimalizace metabolické kompenzace diabetu incidenci diabetického onemocnění ledvin významně snižuje. Výsledky řady studií rovněž ukazují, že dodržování výše uvedených zásad terapie – zejména důsledná korekce hypertenze – dramaticky zpomaluje progresi diabetického onemocnění ledvin a oddaluje vznik chronického selhání ledvin.

## 9. Organizace péče

Screening diabetického onemocnění ledvin provádí ošetřující lékař (diabetolog, internista, u nemocných s diabetem 2. typu i praktický lékař s příslušnou kvalifikací). Od fáze trvale zvýšené albuminurie (A2) nebo úrovně eGFR < 1 ml/s (G3) by měla být léčba již vedena diabetologem nebo internistou s příslušnou erudicí. Při podezření na nediabetické onemocnění ledvin je nutná konzultace nefrologa, který rovněž dispenzarizuje nemocné s diabetickým onemocněním ledvin nejpozději od úrovně eGFR 0,5 ml/s. Jeho úkolem je rovněž zajištění přípravy a posléze zahájení programu náhrady funkce ledvin. V případě, že jde o nemocného s diabetem 1. typu, měla by být zvážena možnost kombinované transplantace ledviny a pankreatu (ev. Langerhansových ostrůvků) a nemocný odeslán k vyšetření do Centra diabetologie IKEM Praha (při GFR 0,5 ml/s). Podobně i v predialyzační péči o nemocné s diabetem 2. typu by měla být zvážena možnost preemptivní transplantace ledviny od živého dárce. Pro vybranou skupinu pacientů s diabetem 2. typu, kteří jsou plně závislí na inzulinové léčbě v přiměřené dávce a nejeví známky inzulinové rezistence, připadá kombinovaná transplantace ledviny a pankreatu rovněž v úvahu. Diabetické onemocnění ledvin má dlouhodobý průběh a blížící se stádium konečného selhání lze zpravidla odhadnout. Vzhledem k vysokému riziku progresu přidružených mikroangiopatických a makroangiopatických komplikací je nutné přípravu pro náhradu funkce ledvin zahájit s předstihem tak, aby pokud možno nekolidovala s dalšími často nezbytnými zákroky, jako jsou laserové či operační nitrooční zákroky, invazivní radiologické vaskulární intervence či invazivní podiatrické výkony.

## 10. Posudková hlediska

Posuzování případné dlouhodobě snížené pracovní schopnosti u nemocných s incipientní fází diabetického onemocnění ledvin by se mělo opírat o přítomnost dalších komplikujících faktorů (závažná forma retinopatie, metabolická labilita podmíněná poruchami kontraregulace při hypoglykémii, syndrom diabetické nohy aj.). Pokročilá stadia diabetického onemocnění ledvin jsou indikací k přiznání částečné či plné invalidity s přihlédnutím k specifickým okolnostem u jednotlivých nemocných.

Tabulka 1. Definice chronického onemocnění ledvin (CKD)

<p>CKD je obecně definováno jako funkční nebo strukturální abnormalita ledvin, která trvá déle než 3 měsíce a má dopad na zdraví nositele. Kritéria pro CKD (jakékoliv z následujících přítomné déle než 3 měsíce):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• přítomnost poškození ledvin nebo</li> <li>• pokles funkce ledvin s <math>eGFR &lt; 1,0 \text{ ml} \cdot \text{s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}</math></li> </ul>
<p><b>Ukazatele poškození ledvin jsou:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Albuminurie: <math>\geq 30 \text{ mg}/24 \text{ h}</math> nebo poměr albumin/kreatinin <math>\geq 3,0 \text{ g}/\text{mol}</math> (fyziologická albuminurie je <math>&lt; 1,0 \text{ g}/\text{mol}</math> kreatininu)</li> <li>• Nález v močovém sedimentu (např. erytrocytární válce, leukocytární válce, granulované válce)</li> <li>• Nález ukazující na renální tubulární poruchy = elektrolytové a jiné poruchy vnitřního prostředí způsobené tubulárními poruchami (např. renální tubulární acidóza, renální tubulární proteinurie)</li> <li>• Histologický nález při biopsii</li> <li>• Nález zjištěný zobrazovacími metodami (např. polycystické ledviny, hydronefróza způsobená obstrukcí)</li> <li>• Transplantace ledvin</li> </ul>

Tabulka 2. Klasifikace proteinurie a albuminurie

<i>Kategorie</i>	<i>PCR [g/mol kreatininu]</i>	<i>Proteinurie [mg/24 h]</i>	<i>ACR [g/mol kreatininu]</i>	<i>Albuminurie [mg/24 h]</i>
Fyziologická až mírně zvýšená (A1)	< 15	< 150	< 3	< 30
Zvýšená (A2)	15 – 50	150-500	3 – 30	30-300
Závažná (A3)	> 50	> 500	> 30	> 300

Vysvětlivky: PCR – protein-kreatininový kvocient v moči; ACR – albumin-kreatininový kvocient v moči

Tabulka 3 Kategorie CKD podle eGFR – podle (1)

<b><i>Kategorie</i></b>	<b><i>eGFR</i></b> <b><i>[ml·s<sup>-1</sup>·1,73 m<sup>-2</sup>]</i></b>
<b>G1</b>	≥ 1,50
<b>G2</b>	1,0 - 1,49
<b>G3a</b>	0,75 - 0,99
<b>G3b</b>	0,5 - 0,74
<b>G4</b>	0,25 - 0,49
<b>G5</b>	< 0,25 (selhání ledvin)

Není-li přítomno poškození ledvin, kategorie G1 a G2 nesplňují kritéria CKD.

#### Tabulka 4A: Diferenciální diagnostika postižení ledvin u diabetu

##### I. klinický obraz typický pro diabetické onemocnění ledvin - renální biopsie není indikována

- dlouhá anamnéza diabetu
- přítomnost diabetické retinopatie
- v anamnéze dlouhodobý výskyt albuminurie přecházející pozvolna v narůstající proteinurii
- nefrotická proteinurie předchází vývoj renální insuficience
- nepřítomnost mikroskopické hematurie

##### II. atypická nefrotická proteinurie u nemocného s diabetem - indikace k renální biopsii k vyloučení glomerulonefritidy

- rychlý rozvoj proteinurie
- snižování GFR neodpovídající průběhu diabetu
- přítomnost chronické renální insuficience bez proteinurie a/nebo bez diabetické retinopatie
- přítomnost glomerulární erytrocyturie
- nepoměr mezi velikostí ledvin (ultrasonografie) a klinicko-laboratorním nálezem
- krátká anamnéza diabetu
- nepřítomnost diabetické retinopatie

##### III. renální insuficience s malým močovým nálezem u nemocného s diabetem - ischemická nefropatie

- obvykle starší nemocný (> 60 let) s klinickými projevy aterosklerózy (tj. ischemická choroba srdeční, chronické srdeční selhání, ischemická choroba dolních končetin, cerebrovaskulární insuficience)
- proteinurie obvykle nižší než 1,0 g/24 hodin
- arteriální hypertenze může, ale nemusí být přítomna

#### Tabulka 4B: Základní rozčlenění postižení ledvin u nemocných s diabetem

##### A. diabetické onemocnění ledvin

- klasická Kimmelstiel Wilsonova glomeruloskleróza jako projev diabetické mikroangiopatie

##### B. CKD nediabetické etiologie

- glomerulární
  - primární glomerulonefritidy
  - sekundární glomerulopatie
- neglomerulární
  - renovaskulární onemocnění ledvin
  - ischemická choroba ledvin (aterosklerotické postižení periferního řečiště a cholesterolová embolizace)
  - stenóza renální arterie
  - chronická tubulointerstiální nefritida
  - ostatní nefropatie:
    - polycystická choroba ledvin
    - refluxní nefropatie
    - ostatní

##### C. iatrogenní poškození ledvin

- jako projev nefrotoxického efektu léků (nesteroidní antirevmatika, antibiotika), kontrastní látky atd.

##### D. kombinace výše uvedených stavů mezi sebou

Tabulka 5: Doporučená frekvence sledování nemocného podle hodnoty eGFR a albuminurie

Frekvence monitorace pacienta (počet za rok) podle kategorií GF a albuminurie				Kategorie setrvalé albuminurie		
				Popis a rozmezí		
				A1	A2	A3
				Normální až lehce zvýšená	Středně zvýšená	Těžce zvýšená
				< 3 g/mol	3-30 g/mol	> 30 g/mol
Kategorie GFR (ml/s/1,73 m <sup>2</sup> ) Popis a rozmezí	G1	Normální nebo vysoká	≥ 1,5	1 pokud CKD	1	2
	G2	Mírně snížená	1-1,49	1 pokud CKD	1	2
	G3a	Mírně až středně snížená	0,75-0,99	2	2	3
	G3b	Středně až těžce snížená	0,5-0,74	2	3	3
	G4	Těžce snížená	0,25-0,49	3	3	4+
	G5	Selhání ledvin	< 0,25	4+	4+	4+



Tabulka 6: Vyšetření při diabetické CKD G3-5\*

Požadovaná vyšetření	Časové intervaly*
Krevní tlak (TK)	Optimálně denní domácí kontroly nemocným (self-monitoring), minimálně 1x/týden; v indikovaných případech 24hod. ambulantní monitorování TK (ABPM) Standardizované vyšetření TK v ambulanci
Hmotnost	selfmonitoring + každá kontrola
Albuminurie/Proteinurie kvantitativně	viz tabulka 5
Chemické a morfologické vyšetření moči; Bakteriologie moči	viz tabulka 5
Kreatinin + eGFR, urea, kyselina močová, ionty, acidobazická rovnováha, albumin v séru	viz tabulka 5
HbA <sub>1c</sub> + lipidové spektrum (celkový, LDL, HDL-cholesterol, triacylglyceroly)	viz tabulka 5
Krevní obraz (hemoglobin)	viz tabulka 5
Oftalmologické vyšetření	2x/rok
EKG, případně echokardiografie	1x/rok
PTH + Ca, P + hladina vitamínu D (případně denzitometrie kostí)	podle stavu CKD

\*Při progresi CKD častější kontroly

**Tabulka 7:** Antidiabetika – možnost použití při chronickém poškození ledvin (podle SPC k datu 1.4. 2021)

		<b>Lehké poškození</b> <b>2. st. CKD</b> (GFR 1,0 – 1,49 ml/s)	<b>Středně závažné poškození</b> <b>3. st. CKD</b> (GFR 0,5 - 0,99 ml/s)	<b>Závažné poškození</b> <b>4. st. CKD</b> (GFR 0,25-0,49 ml/s)	<b>Selhání ledvin</b> <b>5. st. CKD</b> (GFR < 0,25 ml/s)
<b>Deriváty SU</b>	gliquidon*	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>
	gliklazid	<b>x</b>	<b>x</b>	-	-
	glimepirid	<b>x</b>	<b>x</b>	-	-
	glipizid	<b>x</b>	<b>x</b>	-	-
	glibenklamid	<b>x</b>	-	-	-
<b>Glinidy</b>	repaglinid*	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>
<b>Biguanidy</b>	metformin*	<b>x</b>	x/- v redukované dávce	-	-
<b>Glitazony</b>	pioglitazon	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>
<b>Gliptiny</b>	sitagliptin	<b>x</b>	x/- v redukované dávce	x/- v redukované dávce	x/- v redukované dávce
	vildagliptin	<b>x</b>	x/- v redukované dávce	x/- v redukované dávce	x/- v redukované dávce
	saxagliptin	<b>x</b>	x/- v redukované dávce	x/- v redukované dávce	-
	linagliptin	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>
	alogliptin	<b>x</b>	x/- v redukované dávce	-	-

Inkretinová mimetika	exenatid	x	x/- v redukované dávce	-	-
	liraglutid	x	x	x	-
	lixisenatid	x	x	-	-
	dulaglutid	x	x	x	-
	semaglutid s.c	x	x	x	-
	semaglutid p.o.	x	x	x	
Glifloziny	dapagliflozin**	x	x/ v dávce 10 mg/d	-	-
	empagliflozin**	x	x/- v dávce 10 mg/d	-	-
	canagliflozin***	x	x/- v dávce 100 mg/d	x/- v dávce 100 mg/d	x/- v dávce 100 mg/d
	ertugliflozin**	x	x/- v dávce 5 mg/d	-	-
	sotagliflozin**	x	x/- v dávce 200 mg/d	-	-
Inzulin	inzulin humánní	x	x	x	x
	inzulinová analoga	x	x	x	x

x (barva) – je možné podat, bez redukce dávky

x/- (světlejší barva) – je možné podat v redukované dávce

- (bez barvy) – lék je kontraindikován nebo pro nedostatek zkušeností není podávání doporučeno

\*s modifikací SPC podle ČDS

\*\* při GF > 0,75 ml/s (> 45 ml/min)

\*\*\*pokračovat v podávání při i eGF<0,5 ml/s až do zahájení dialýzy a transplantace ledviny, pokud je přítomna albuminurie A3, tj. ACR nad 30 g/mol.

Tabulka 8. Inhibitory RAAS

Generický název	Počáteční dávka (mg/d)	Maximální denní dávka (mg/d)	Poznámka k použití při CKD
<b>ACEI</b>			
cilazapril	1× 0,5-1 mg	2,5–5 mg	eGFR > 40 ml/min 1 - 5 mg jednou denně eGFR 10-40 ml/min 0,5 mg jednou denně a max. 2,5 mg jednou denně eGFR < 10 ml/min není doporučeno
imidapril	1× 2,5-5 mg	20 mg	eGFR < 30 ml/min - nepodávat
lisinopril	1× 10 mg	40 mg	Redukce počáteční dávky podle eGF (maximální dávka zůstává 40 mg/d) eGFR < 10 ml/min (včetně dialyzovaných pacientů) 2,5 mg eGFR 10-30 ml/min: 2,5-5 mg eGFR 31-80 ml/min: 5-10 mg
perindopril	1× 2 mg	8 mg	eGFR < 30 ml/min – nepodávat Perindopril i jeho metabolity jsou odstraněny při hemodialýze.
quinalapril	1x10 mg	80 mg	Redukce počáteční dávky podle eGF eGFR > 60 ml/min: 10 mg eGFR 30-60 ml/min: 5 mg eGFR 10-30 ml/min: 2,5 mg eGFR < 10 ml/min (nejsou zkušenosti) Asi 12 % se odstraní při hemodialýze.
ramipril	1× 2,5 mg	20 mg	Redukce dávky na ¼ (tj. max. 5 mg) při eGFR < 40 ml/min Minimálně odstraňován při hemodialýze.
trandolapril	1× 1 mg	4 mg	Redukce počáteční dávky při eGFR < 30 ml/min na 0,5 mg
fosinopril	1x 10 mg	80 mg	Úprava dávky není nutná. Minimálně odstraňován při hemodialýze.
enalapril	2× 5 mg	40 mg	Redukce počáteční dávky podle eGFR eGFR 30-80 ml/min: 1x 5mg eGFR 10-30 ml/min: 1x 2,5 mg eGFR < 10 ml/min: 1x2,5 mg Enalapril se dialyzuje. Ve dnech dialýzy podat 2,5 mg po hemodialýze.
captopril	2x12,5	3x50 mg (450 mg/d)	Podávání kaptoprilu pacientům s poruchou renální funkce se nedoporučuje. Není-jí jiná možnost léčby redukuje se dávka a prodlužují se intervaly podání. eGFR 10-50 ml/min: 75 % dávky po 12-18 hodinách eGFR < 10 ml/min: 50 % dávky po 24 hodinách. 40 % captoprilu se eliminuje při dialýze. Podává se po hemodialýze.
<b>ARB</b>			
kandesartan	1× 8-16 mg	32 mg	Při eGFR <30 ml/min lze očekávat zdvojnásobení maximálních koncentrací léčiva. Zkušenosti jsou omezené. Není ovlivněn hemodialýzou.
eprosartan	1× 600 mg	600 mg	U pacientů s eGFR > 30 ml/min není třeba upravovat dávku. U pacientů s eGF < 30 ml/min nebo u pacientů na dialýze je třeba postupovat opatrně.
irbesartan	1× 150 mg	300 mg	Úprava dávky není nutná. Není ovlivněn hemodialýzou.
losartan	1x 50 mg	100 mg	Úprava dávky není nutná. Není ovlivněn hemodialýzou.

olmesartan	1 × 20 mg	40 mg	Při eGFR >20 ml/min není úprava dávky nutná. Při eGFR < 20 ml/min lze očekávat trojnásobné koncentrace léčiva. Vliv dialýzy nebyl studován.
telmisartan	1 × 40 mg	80 mg	Úprava dávky není nutná. Není ovlivněn hemodialýzou.
valsartan	1 × 80 mg	320 mg	Úprava dávky u dospělých pacientů s eGFR >10 ml/min není požadována, avšak zkušenosti jsou omezené, a proto je při eGFR < 30 ml/min vhodné postupovat opatrně. Valsartan není ovlivněn hemodialýzou.

**Tabulka 9: Doporučené dávkování statinů (mg/den) u dospělých s CKD**  
(upraveno podle KDIGO 2013<sup>33</sup>)

STATIN	eGFR G1-G2	eGFR G3a-G5 včetně dialýzy nebo transplantace
Lovastatin	10-80	nestudováno
Fluvastatin	20-80	80
Atorvastatin	10-80	20
Rosuvastatin	5-40	10
Simvastatin/Ezetimib**	5-40/10	20/10
Pravastatin	10-40	40
Simvastatin	5-40	40
Pitavastatin*	2-4	2

\*Není dostupný v ČR

\*\* Nebylo studováno u nemocných po transplantaci

## Literatura (základní zdroje)

1. American Diabetes A. 11. Microvascular complications and foot care: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44:S151-S167
2. Bouček P. *Diabetická nefropatie*. Praha Maxdorf 2011.
3. Pelikánová T, Bartoš V. *Praktická diabetologie*. Praha: Maxdorf Jessenius; 2018.
4. Kidney disease: Improving global outcomes (kdigo) ckd work group. Kdigo 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International* 2013;Suppl 3:1-150
5. Viklický O, Tesař V, Dusilová-Sulková S, kolektiv. *Doporučené postupy a algoritmy v nefrologii*. Praha: Grada Publishing; 2010.
6. Viklický O, Dusilová-Sulková S, Rychlík I. *Vyšetřovací metody v nefrologii a jejich klinická aplikace* Praha: Tigis; 2007.
7. Zima T, Racek J, Tesař V, Viklický O, Teplan V, Schück O, Janda J, Friedecký B, Kubíček Z, Kratochvíla J, Rajdl D, Šálek T, Kalousová M, Granátová J. Doporučení české nefrologické společnosti a české společnosti klinické biochemie čls jep. Doporučení k diagnostice chronického onemocnění ledvin (odhad glomerulární filtrace a vyšetřování proteinurie) <http://www.Nefrol.Cz/odbornici/doporucene-postupy-cns>.
8. Rychlík I, Tesař V, kolektiv. *Onemocnění ledvin u diabetes mellitus*. Praha Tigis 2005.
9. National Kidney F. Kdoqi clinical practice guideline for diabetes and ckd: 2012 update. *Am J Kidney Dis*. 2012;60:850-886
10. Guideline development g. 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:ii1-142
11. group DER. Effect of intensive diabetes treatment on albuminuria in type 1 diabetes: Long-term follow-up of the diabetes control and complications trial and epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:793-800
12. UKPDS. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (ukpds 33). *Lancet*. 1998;352:837-853
13. Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, Woodward M, Li Q, Cooper ME, Hamet P, Harrap S, Heller S, MacMahon S, Mancia G, Marre M, Matthews D, Neal B, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Zoungas S, Group A-OC. Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: Advance-on. *Diabetes Care*. 2016;39:694-700
14. American diabetes association. Microvascular complications and foot care. *Diabetes Care*. 2017;40:S88-S98
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work G. Kdigo 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2020;98:S1-S115
16. Papademetriou V, Lovato L, Doumas M, Nysten E, Mottl A, Cohen RM, Applegate WB, Puntakee Z, Yale JF, Cushman WC, Group AS. Chronic kidney disease and intensive glycemic control increase cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int*. 2015;87:649-659
17. Zelnick LR, Batacchi ZO, Ahmad I, Dighe A, Little RR, Trence DL, Hirsch IB, de Boer IH. Continuous glucose monitoring and use of alternative markers to assess glycemia in chronic kidney disease. *Diabetes Care*. 2020;43:2379-2387
18. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015
19. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR, Group CPC. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017

20. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS, Investigators D-T. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347-357
21. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW, Investigators CT. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019
22. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde A-M, Wheeler DC. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 2020
23. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B, Investigators E-RO. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:323-334
24. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Belohlavek J, Bohm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukat A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjostrand M, Langkilde AM, Committees D-HT, Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008
25. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos GS, Ferreira JP, Pocock S, Carson PE, Anand IS, Doehner W, Haass M, Komajda M, Miller AB, Pehrson S, Teerlink JR, Brueckmann M, Jamal W, Zeller C, Schnaidt S, Zannad F, Committees EM-RT, Investigators. Effect of empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: The emperor-reduced trial. *Circulation*. 2020
26. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the american diabetes association (ada) and the european association for the study of diabetes (easd). *Diabetes Care*. 2020;43:487-493
27. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB, Committee LS, Investigators LT. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-322
28. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsboll T, Investigators S-. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-1844
29. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesenmeyer JS, Riddle MC, Ryden L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanan F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogossova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T, Investigators R. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (rewind): A double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:121-130
30. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Blood Pressure Work G. Kdigo 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2021;99:S1-S87



31. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Joseph A, Filippatos G, Investigators F-D. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383:2219-2229
32. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlof B, Pitt B, Jamerson K, Velazquez EJ, Staikos-Byrne L, Kelly RY, Shi V, Chiang YT, Weber MA, investigators AT. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (accomplish): A prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375:1173-1181
33. Kdigo clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3
34. Saudek F. *Transplantační léčba diabetu*. Praha: Maxdorf; 2010.
35. Choudhary P, Rickels MR, Senior PA, Vantyghem MC, Maffi P, Kay TW, Keymeulen B, Inagaki N, Saudek F, Lehmann R, Hering BJ. Evidence-informed clinical practice recommendations for treatment of type 1 diabetes complicated by problematic hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2015;38:1016-1029