proLékaře.cz | 29.3.2024

Pacient s diabetem z pohledu klinického nefrologa

Vladimír Tesař, Jan Vachek, Oskar Zakiyanov

Klinika nefrologie 1. LF UK a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha, Česká republika, prednosta prof. MUDr Vladimír Tesař, DrSc, MBA, FASN, FERA

Abstrakt
Diabetická nefropatie patří mezi časté komplikace diabetu, zároveň jde o zdaleka nejčastější příčinu chronického selhání ledvin s nutností náhrady jejich funkce. Pacienti referovaní diabetology s diabetickou nefropatií – nebo podezřením na ni – tvoří po ischemické nefropatii druhou největší část klientely nefrologických ambulancí. Při potvrzené diabetické nefropatii nefrolog iniciuje komplexní opatření vedoucí ke zpomalení progrese onemocnění ledvin s cílem maximálně oddálit nutnost náhrady funkce ledvin. Důležitou diferenciální diagnózou diabetické nefropatie jsou především ostatní glomerulopatie (primární nebo sekundární), u kterých máme k dispozici specifickou terapii. Odlišení diabetické nefropatie a koincidující glomerulopatie – případně jiné nediabetické nefropatie – nemusí být v praxi vždy jednoduché a vyžaduje pečlivé zhodnocení anamnestických údajů, laboratorních nálezů a v případě potřeby provedení renální biopsie. Cílem tohoto sdělení je podat stručný přehled situací, v nichž je u diabetika třeba zvažovat na základě netypické anamnézy, neobvyklého průběhu nebo jiných laboratorních nálezů jiné onemocnění a indikovat podrobnější vyšetření. Na připojených kazuistikách chceme demonstrovat situace, v nichž u pacienta vedlo stanovení diagnózy nediabetické nefropatie k výraznému zlepšení renální prognózy.

Klíčová slova: diabetes mellitus (DM) – diabetická nefropatie (DN) – glomerulopatie – chronické onemocnění ledvin (CKD) – renální biopsie

Patients with diabetes as viewed by clinical nephrologist

Abstract
Diabetic nephropathy is one of the frequent complications of diabetes while also being by far the most frequent cause of chronic renal failure which necessitates substitution of their function. Patients referred by diabetologists due to diabetic nephropathy – or suspicion of having it – make up, following ischemic nephropathy, the second largest part of the clientele of nephrology outpatient clinics. In the case of the confirmed diabetic nephropathy the nephrologist initiates comprehensive measures leading to slowing of the renal disease progression with the aim of delaying the necessary substitution of the kidney function as long as possible. An important differential diagnosis of diabetic nephropathy in particular involves the other glomerulopathies (primary or secondary), for which specific therapy is available. The distinguishing between diabetic nephropathy and coinciding glomerulopathy – or possibly another non-diabetic nephropathy – may not always be easy in practice and it requires careful assessment of anamnestic data, laboratory findings and, if needed, performance of renal biopsy. The aim of this report is to give a brief overview of the situations where a different illness should be considered for a diabetic patient, based on an atypical anamnesis, unusual course or different laboratory findings and which indicate a more detailed examination. Using the attached cases we want to demonstrate the conditions in relation to which the diagnosis of non-diabetic nephropathy led to a marked improvement of renal prognosis.

Key words: chronic kidney disease (CKD) – diabetic nephropathy (DN) – diabetes mellitus (DM) – glomerulopathy – renal biopsy

Úvod

Diabetická nefropatie (DN) je závažná mikrovaskulární komplikace diabetu a celosvětově vedoucí příčina chronického selhání ledvin, která se vyvine u 20–30 % pacientů s diabetem [1]. V její patogenezi se uplatňuje hyperglykemie, která vede ke změnám struktury a funkce glomerulů, tubulárních buněk, cév a intersticia. Klinicky je charakterizována přítomností perzistující albuminurie (> 300 mg/den nebo > 200 µg/min) zachycené dvěma vyšetřeními během 3–6 měsíců, postupným poklesem glomerulární filtrace, arteriální hypertenzí a vysokým kardiovaskulárním rizikem [2]. Na druhou stranu je nutné zdůraznit, že na rozdíl od dřívějších názorů nepřítomnost albuminurie nijak nevylučuje přítomnost diabetické

proLékaře.cz | 29.3.2024

nefropatie – normoalbuminurická varianta diabetické nefropatie je v současnosti akceptována [3,4].

Pacienti s diabetickou nefropatií tvoří podstatnou část klientely nefrologických ambulancí, zdaleka nejčastěji jsou odesíláni k nefrologickému vyšetření a k dispenzarizaci diabetologem. Prvotním úkolem nefrologa je verifikovat diagnózu diabetické nefropatie a zejména ji odlišit od onemocnění ledvin jiné etiologie. V případě potvrzení diabetické nefropatie nefrolog ve spolupráci s diabetologem a někdy s dalšími členy multidisciplinárního týmu (kardiolog, angiolog, podiatr, nutriční specialista …) zahajuje komplexní opatření ke zpomalení progrese onemocnění ledvin a souvisejících komorbidit, přičemž základními pilíři terapie jsou těsná kompenzace diabetu, léčba arteriální hypertenze a dieta s omezením bílkovin.

V případě netypického průběhu onemocnění ledvin (např. nápadně rychlé progrese renální insuficience), diskrepance mezi délkou trvání diabetu, abnormálních laboratorních nálezů v séru nebo moči, případně při podezření na systémové onemocnění, nefrolog indikuje další vyšetření včetně renální biopsie [5].

Role nefrologa u pacienta s podezřením na diabetickou nefropatii

Zhodnocení anamnestických údajů

Pečlivý odběr anamnézy pomůže odhalit jiné příčiny onemocnění ledvin. Diagnózu diabetické nefropatie podporuje pozvolný nárůst mikroalbuminurie, delší osobní anamnéza diabetu a pozitivní rodinná anamnéza diabetu. Oproti rozšířenému přesvědčení neimplikuje přítomnost diabetické retinopatie zcela automaticky diagnózu diabetické nefropatie. U pacientů s diabetickou retinopatií byla zjištěna diabetická nefropatie jen asi v 50 % případů, naopak u přibližně poloviny pacientů s diabetickou nefropatií nebyla retinopatie prokázána.

Indicie pro přítomnost jiného onemocnění ledvin než diabetické nefropatie shrnuje následující přehled:

Nálezy ne zcela typické pro diabetickou nefropatii

- erytrocyturie, především nález deformovaných erytrocytů nebo válců
- proliferativní glomerulonefritida? v případě eumorfních erytrocytů nutné zvažovat i širokou diferenciální diagnózu, např. karcinom močového měchýře (nikotinismus?), antikoagulaci, urolitiázu atd; mikrohematurie nepatří do klasického obrazu diabetické nefropatie!
- rychlý vzestup proteinurie nebo velmi vysoká proteinurie (> 6 g/24 hod)
- např. neproliferativní glomerulonefritida (nemoc minimálních změn, primární nebo sekundární FSGS, membranózní nefropatie), jiné sekundární glomerulopatie (dysproteinemie), trombóza renální žíly a další příčiny nefrotického syndromu
- výrazný vzestup sérového kreatininu (≥ 30 %) po nasazení ACE inhibitorů nebo sartanu
- stenóza renálních tepen?
- abnormální sonografický nález (cysty, svraštělé ledviny, rozdílná velikost ledvin)
- ischemická nefropatie, tubulointersticiální nefritida, jiná nefropatie
- známky jiného systémového onemocnění než diabetes mellitus
- doba trvání diabetu méně než 5 let
- nepřítomnost retinopatie, především u DM1T
- **nepřítomnost albuminurie, progrese renální insuficience bez doprovodné albuminurie, ačkoli toto spolehlivě nevylučuje diabetickou nefropatii** (tzv. normoalbuminurická diabetická nefropatie) [3,4]

Verifikace močového nálezu

Dosud je často indikováno vyšetření proteinurie/albuminurie ze sběru moči za 24 hodin, které je však velmi často zatíženo chybou na straně pacienta (nonkompliance, nesprávná technika sběru), případně i na straně ošetřujícího personálu v nemocnici. Rovnocennou alternativou je vyšetření poměru albumin/kreatinin ze spontánního vzorku moči. Je nutné vzít v úvahu, že při horečnatém infektu, po zvýšené námaze nebo při dekompenzaci diabetu dochází často k přechodnému vzestupu albuminurie, které spontánně po normalizaci stavu regreduje. I z tohoto důvodu je třeba vyšetření albuminurie opakovat s odstupem několika týdnů nebo až měsíců a až v případě opakovaného nálezu stanovit diagnózu diabetické nefropatie.

Vyšetření zaměřené na kvantifikaci albuminurie vždy doplňujeme vyšetřením moči a močového sedimentu, které může vést k odhalení mikrohematurie, případně jiné patologie v močovém nálezu. V případě potvrzené mikrohematurie pátráme po akantocytech, přičemž v případě akantocyturie vycházíme z glomerulárního původu erytrocyturie a zpravidla indikujeme renální biopsii [5]. Neprokáže-li se glomerulární původ erytrocyturie, je třeba doplnit minimálně ultrasonografické vyšetření ledvin a močových cest s cílem odhalit případnou neoplazii a zajistit urologické vyšetření [7].

Stanovení odhadované glomerulární filtrace

Preferovaným způsobem stanovení glomerulární filtrace je výpočet pomocí některého ze vzorců, např. CKD-EPI [8] nebo Lund-Malmö [9,10], přičemž kromě sérového kreatininu je nutné zohlednit i věk a antropometrické parametry. U diabetiků po amputačních výkonech je nutné upozornit na riziko možného podhodnocení odhadované glomerulární filtrace. Podobně u sarkopenických pacientů (zvláště obézních nebo s edémy) je též třeba zvažovat riziko nadhodnocení renální funkce.

Komplexní terapie diabetické nefropatie

Podrobný rozbor terapeutických cílů by přesáhl záměr tohoto textu. Cílem je dosažení maximální nefroprotekce dosažením dobré metabolické kontroly diabetu, cílových hodnot TK s použitím inhibice systému renin-angioten-

proLékaře.cz | 29.3.2024

zin, dále omezením bílkovin ve stravě [11]. Ke snížení kardiovaskulárního rizika navíc indikujeme hypolipidemickou léčbu a antiagregaci. Aktuálně specifická terapie diabetické nefropatie neexistuje. I přes slibné údaje o redukci proteinurie a silném antihypertenzním efektu se v praxi terapie přímým inhibitorem reninu aliskirenem neosvědčila, naopak po přidání aliskirenu k standardní terapii (ACE inhibitor nebo AT II antagonisté) se u vysoce rizikových pacientů s DM2T zvýšilo riziko cévní mozkové příhody, hypotenze a renálních komplikací. Ve studii s bardoxolonem rovněž došlo k nárůstu kardiovaskulární mortality, což vedlo k předčasnému ukončení klinického hodnocení. V současnosti probíhají studie s novými antidiabetiky ze skupiny gliflozinů (inhibitorů SGLT2) a s inhibitory endotelinových receptorů.

U pacientů s chronickým onemocněním ledvin je třeba respektovat kontraindikace některých antidiabetik (metformin, sulfonylurea).

Renální biopsie u pacientů s diabetem

Provádění renální biopsie je u pacientů s onemocněním diabetes mellutus (DM) často kontroverzní, protože jde o diagnostickou proceduru spojenou s určitým rizikem (1–3 %, nejčastěji krvácení, výjimečně s nutností nefrektomie nebo terapeutické selektivní embolizace přívodných tepen). Lze shrnout, že tento výkon by měl být proveden pouze v případě, že existuje odůvodněný předpoklad, že se podaří onemocnění ledvin se znalostí bioptické diagnózy terapeuticky ovlivnit. Zároveň je třeba vzít v úvahu i možné riziko z terapie, např. z podávání glukokortikoidů nebo jiných imunosupresiv u rizikových pacientů s DM, u nichž je často vysoké riziko dekompenzace DM a infekčních komplikací. Výkon by měl být indikován a proveden na pracovišti s dostatečnou zkušeností, zázemím pro řešení případných komplikací (zobrazovací metody, intervenční angiologie, urologie) a vazbou na specializovaného nefropatologa [12]. V následujícím textu uvádíme kazustiky dvou pacientek, u nichž stanovení diagnózy glomerulonefritidy vedlo ke změně terapie a zlepšení renální prognózy.

Kazuistiky

Kazuistika č. 1

56letá pacientka s DM2T, dobře kompenzovaná kombinací metforminu a gluquidonu (HbA_{1c} 54 mmol/mol), s chronickým onemocněním ledvin CKD G3a A3 (S-kreat. 124 µmol/l), byla přijata na naše pracoviště ke zvážení renální biopsie pro proteinurii 5,4 g/d, netypickou pro diabetickou nefropatii u pacientky s dobrou metabolickou kompenzací. Výkon byl proveden bez komplikací, histologicky byla zjištěna membranózní nefropatie. Pozitivita protilátek anti PLA 2R, specifických pro membranózní nefropatii, svědčila proti sekundaritě, např. paraneoplastické nebo zánětlivé etiologie. Sérologicky byly vyloučeny infekční hepatitidy a byla zahájena kombinovaná imunosuprese glukokortikoidy a cyklofosfamidem. Po 6 cyklech terapie dosáhla pacientka kompletní remise, aktuální proteinurie je 0,64 g/d a S-kreatinin je stacionárně v rozmezí 105–112 µmol/l, eGFR je 62 ml/min, odpovídá tedy CKD G2. Při kortikoterapii bylo nutné přechodně převést nemocnou na intenzifikovanou inzulinovou terapii, aktuálně je však na kombinované terapii metforminem, linagliptinem a empagliflozinem, inzulin se podařilo vysadit. Je zřejmé, že stanovení bioptické diagnózy vedlo k dramatickému zlepšení renální prognózy.

Kazuistika č. 2

64letá pacientka s DM2T, neuspokojivou kompenzací (HbA_{1c} 62 mmol/mol), chronickou renální insuficiencí CKD G3a A3, léčená monoterapií inzulinem glargin v kombinací s glinidy a akarbózou, byla přijata pro proteinurii 4,2 g/d ke zvážení renální biopsie. Laboratorně byla zjištěna diskrepance mezi hladinou sérového albuminu (28 g/l) celkové bílkoviny (72 g/l), elektroforézou bílkovin a imunofixací v séru byl následně zjištěn mnohočetný myelom. Renální biopsie byla indikována ke zjištění etiologie renální léze, podíl diabetických změn byl histologicky nevýznamný. Pacientka byla předána na hematologické pracoviště, na němž se podrobila primoléčbě bortezomibem při nevhodnosti k autologní transplantaci kmenových buněk z periferní krve. V současnosti je v remisi hematologického onemocnění, opakovaná terapie dexametazonem však vedla k nutnosti zintenzivnění inzulinové terapie. Je nesporné, že i v tomto případě určení správné diagnózy vedlo ke zlepšení celkové prognózy nemocné.

Kazuistika č. 3

35letá pacientka s diabetem typu MODY (maturity onset diabetes of the young) byla přijata k hospitalizaci překladem z okresního interního pracoviště pro náhodně zjištěnou přítomnost renální insuficience (S-kreat. 158 µmol/l, eGFR 42 ml/min). Močový nález byl poměrně chudý (nevýznamná izomorfní erytrocyturie, mírná leukocyturie, proteinurie 2 g/l). Diferenciální diagnóza byla velmi široká (tubulointersticiální nefritida, glomerulopatie, postinfekční imunokomplexová glomerulonefritida). Pacientka zprvu biopsii ledviny odmítala, proto byla zahájena kortikoterapie na základě předpokladu, že jde o akutní tubulointersticiální nefritidu po předchozí terapii rizikovým léčivem (omeprazol). Nedošlo však ke zlepšení nálezu, posléze pacientka nakonec k výkonu svolila, histologicky byla prokázána překvapivě diabetická nefropatie. Od pokračování kortikoterapie bylo proto upuštěno a byla zahájena intenzivní terapie diabetu a pacientka byla předána do spádové predialyzační poradny, následně se podrobila úspěšné preemptivní transplantaci ledviny od emotivně spřízněného dárce.

Publikácia tejto práce bola podporená spoločnosťou Novartis Slovakia s.r.o.

Literatura

1. Heller T, Blum M, Spraul M et al. Diabetic co-morbidities: prevalences in Germany. Dtsch Med Wochenschr 2014; 139(15): 786–791.

proLékaře.cz | 29.3.2024

2. de Boer IH, Rue TC, Hall YN et al. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. JAMA 2011; 305(24): 2532–2539.

3. Fioretto P, Mauer M, Brocco E et al. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. Diabetologia 1996; 39(2): 1569–1576.

4. Macissac RJ, Jerums G. Diabetic kidney disease with and without albuminuria. Curr Opin Nephrol Hypertens 2011; 20(3): 246–257.

5. Heine GH, Sester U, Girndt M, Köhler H. Acanthocytes in the urine: useful tool to differentiate diabetic nephropathy from glomerulonephritis? Diabetes Care 2004; 27(1): 190–194.

6. Grunwald JE, Alexander J, Ying GS et al. Retinopathy and chronic kidney disease in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. Arch Ophthalmol 2012; 130(9): 1136–1144.

7. Yutkin V, Nisman B, Pode D. Can urinary biomarkers replace cystoscopic examination in bladder cancer surveillance? Expert Rev Anticancer Ther 2010; 10(6): 787–790.

8. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. Ann Intern Med 2009; 150(9):604–612.

9. Nyman U, Björk J, Lindström V et al. The Lund-Malmö creatinine--based glomerular filtration rate prediction equation for adults also performs well in children. Scand J Clin Lab Invest 2008; 68(7): 568–576.

10. Teplan V, Zima T. Posuzování renálních funkcí I. Vyšetření glomerulární filtrace. FONS 2008; 4: 37–40.

11. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. Lancet 2005, 366(9502): 2026–2033.

12. Ryšavá R, Merta M. Indikace k provedení renální biopsie. Med Pro Praxi 2008; 5(5): 200–202.

prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FASN, FERA
✉ vladimir.tesar@vfn.cz

Klinika nefrologie 1. LF UK a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha, Česká republika

www.vfn.cz

Doručené do redakcie 2. 9. 2015
Prijaté po recenzii 3. 10. 2015