

Vyšetření ledvin u diabetika

V. Tesař

Klinika nefrologie 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Souhrn: Diabetická nefropatie je dnes i v ČR nejčastější příčinou terminálního selhání ledvin. U pacientů s diabetem by měl být prováděn každoroční screening diabetického onemocnění ledvin, a to od 5 let od stanovení diagnózy diabetu u pacientů s diabetem 1. typu a ihned od stanovení diagnózy diabetu 2. typu. Součástí screeningu je zjištění poměru albumin/kreatinin ve vzorku moči a stanovení sérového kreatininu a výpočet glomerulární filtrace. U pacientů s nálezem mikroalbuminurie a/nebo proteinurie je třeba zavést opatření zaměřená na snížení kardiovaskulárního rizika a zpomalení progresu renálního onemocnění. U diabetiků s atypickým močovým nálezem je třeba podrobné nefrologické vyšetření k vyloučení jiných renálních onemocnění, než je diabetická nefropatie, zejména chronické glomerulonefritidy a ischemické nefropatie.

Klíčová slova: diabetes mellitus – diabetická nefropatie – albuminurie – proteinurie – poměr albumin/kreatinin

Examination of the kidneys in a diabetic patient

Summary: Diabetic nephropathy is the most frequent cause of terminal renal failure in the Czech Republic today. Diabetic patients should be screened for diabetic kidney disease on an annual basis, starting 5 years after diabetes was diagnosed in type 1 diabetes patients and immediately after diagnosis in type 2 diabetes patients. The screening includes determining the albumin/creatinine ratio from a urine sample, and of serum creatinine, and the calculation of glomerular filtration rate. In patients in whom microalbuminuria and/or proteinuria were found, measures should be taken to reduce cardiovascular risk and to slow down the progression of renal disease. In diabetic patients with abnormal urine test results detailed nephrology examination is necessary to exclude other renal diseases than diabetic nephropathy, especially chronic glomerulonephritis and ischaemic nephropathy.

Key words: diabetes mellitus – diabetic nephropathy – albuminuria – proteinuria – albumin/creatinine ratio

Úvod

Diabetická nefropatie (zejména na podkladě diabetu 2. typu) je dnes v zemích západní a střední Evropy (včetně České republiky) příčinou terminálního selhání ledvin asi u 1/3 nemocných léčených náhradou funkce ledvin.

Diabetickou nefropatii definujeme jako klinický syndrom charakterizovaný perzistentní albuminurií (> 300 mg/24 hod nebo > 200 µg/min) prokázanou při alespoň 2 stanoveních, mezi kterými uplynulo 3–6 měsíců. Tento nález odpovídá nálezu proteinurie > 500 mg/24 hod (tab. 1). Odhaduje se, že diabetickou nefropatii má asi 4–8 % pacientů navštěvujících diabetologické poradny.

U pacientů s diabetickou nefropatií se v průběhu onemocnění vyvíjí hypertenze (která může být přítomna již

v době diagnózy), narůstá proteinurie a dochází k progresivnímu poklesu glomerulární filtrace a nakonec vývoji terminálního selhání ledvin, pokud pacient dříve nezemře na jinou, zpravidla kardiovaskulární komplikaci.

Časná diagnostika je nezbytnou podmínkou zavedení efektivních terapeutických postupů zaměřených na zpomalení progresu renálního onemocnění a na snížení kardiovaskulární mortality a morbidity.

Klinická stadia diabetické nefropatie

Vývoj diabetické nefropatie lze u pacientů s diabetem 1. typu rozdělit do známých 5 stadií (hyperfiltračně hypertrofické, latentní, incipientní diabetická nefropatie, manifestní diabetická nefropatie a chronické selhání ledvin na podkladě diabetické nefropatie).

Incipientní diabetická nefropatie je charakterizována mikroalbuminurií, tj. albuminurií v rozmezí 20–200 µg/min

Tab. 1. Mikroalbuminurie.

Sběr	Poměr albumin/kreatinin	24hodinový (mg/24 hod)	Noční (µg/min)
normoalbuminurie	< 3,5	< 30	< 20
mikroalbuminurie	3,5–35	30–300	20–200
makroalbuminurie (proteinurie)	> 35	> 300	> 200

Tab. 2. Vztah albuminurie k výskytu hypertenze, retinopatie, slepoty a neuropatie u diabetu 1. typu [13].

	Prevalence hypertenze (%)	Prevalence proliferativní retinopatie (%)	Prevalence slepoty (%)	Prevalence neuropatie (%)
normoalbuminurie	20	12	1	21
mikroalbuminurie	40	28	6	31
makroalbuminurie	80	58	11	50

(30–300 mg/24 hod), často provázenou hypertenzí a postupným poklesem zpočátku někdy i zvýšené glomerulární filtrace [13]. Mikroalbuminurie se vyskytuje asi u 20 % diabetiků 1. typu, střední doba trvání diabetu je u mikroalbuminurických diabetiků asi 20 let, mikroalbuminurie se vyskytuje jen vzácně u diabetiků 1. typu s trváním diabetu méně než 5 let. Prevalence mikroalbuminurie u diabetiků 2. typu je v průměru 38 %. U diabetiků 2. typu je vztah mezi délkou trvání diabetu a přítomností mikroalbuminurie méně vyjádřen, mikroalbuminurie se vyskytuje u 5–20 % diabetiků 2. typu již v době diagnózy diabetu.

Manifestní diabetická nefropatie se vyvíjí v průběhu 10–15 let u 80 % mikroalbuminurických diabetiků 1. typu. Prediktivní hodnota mikroalbuminurie vzhledem k vývoji manifestní diabetické nefropatie je u diabetiků 2. typu nižší a méně konstantní, odhaduje se na asi 25 %.

Diabetici 1. typu s mikroalbuminurií mají vyšší prevalenci i dalších mikrovaskulárních komplikací, např. prevalence proliferativní retinopatie a slepoty či periferní neuropatie (tab. 2). Diabetici 2. typu s mikroalbuminurií mají současně vyšší prevalenci hyperglykemie, obezity, inzulinové rezistence, hyperlipidemie – hypertriglyceridemie, pokles HDL-cholesterolu a vzestup LDL-cholesterolu a lipoproteinu (a), ischemické choroby srdeční a hypertrofie levé komory srdeční. Diabetici 2. typu s mikroalbuminurií jsou výrazně více ohroženi kardiovaskulárními komplikacemi než progresí renálního onemocnění [2].

Manifestní diabetická nefropatie je charakterizována mikroalbuminurií

vyšší než 200 µg/min (300 mg/24 hod), což odpovídá proteinurii vyšší než 500 mg/24 hod. Proteinurie v této fázi roste zhruba o 15–40 % ročně a často postupně dosahuje nefrotických hodnot. Většina nemocných má hypertenzi. Glomerulární filtrace v této fázi nezdělitelně klesá, typickou rychlostí asi 10 ml/min/rok (tj. asi 0,17 ml/s/rok). Rychlost poklesu glomerulární filtrace těsně koreluje s vyšší krevní tlak.

Chronické selhání ledvin vyžadující zařazení do dialyzačně transplantčního programu se vyvíjí v průměru za 7 let po objevení proteinurie.

Nedávné studie ukazují, že až 20 % diabetiků 2. typu se středně sníženou glomerulární filtrací (kalkulovanou glomerulární filtrací dle rovnice MDRD < 1,0 ml/s/1,73 m²) je normoalbuminurických [9]. Tito pacienti mají ve srovnání s mikroalbuminurickými či makroalbuminurickými pacienty zpravidla velmi nízké riziko progresu chronické renální insuficience [11]. Významné snížení glomerulární filtrace bez předcházející mikroalbuminurie je u diabetiků 1. typu velmi vzácné [3]. Dolní hranice mikroalbuminurie ale není dobře definována, zvýšené kardiovaskulární a renální riziko mají i pacienti s tzv. vysokou normální albuminurií [12]. Je možné, že v budoucnu bude nutné pojem mikroalbuminurie nově definovat.

Jiná onemocnění ledvin u diabetiků

U diabetiků se mohou pochopitelně podobně jako u nediabetiků vyskytovat i jiná renální onemocnění než diabetická nefropatie, např. jakýkoli typ glomerulonefritidy. V retrospektivní analýze 233 biptovaných pacientů s dia-

betem 2. typu byla pouze diabetická glomeruloskleróza přítomna jen u 27 % pacientů, u 19 % pacientů byla nalezena kombinace diabetické glomerulosklerózy a nediabetického onemocnění ledvin a 53 % pacientů mělo jen nediabetické onemocnění ledvin bez histologických známek diabetické glomerulosklerózy [10]. Z primárních glomerulonefritid byly u biptovaných diabetiků 2. typu v této studii nejčastěji přítomny fokálně segmentální glomeruloskleróza, minimální změny glomerulů, IgA nefropatie a membránová nefropatie.

Některé typy glomerulonefritidy (např. membránová nefropatie projevující se nejčastěji náhlým vznikem nefrotické proteinurie) se zřejmě vyskytují u diabetiků častěji než u nediabetiků, i když relativně vysoký výskyt glomerulonefritidy v renálních biopsiích u pacientů s diabetem souvisí jistě alespoň zčásti s indikací renální biopsie u diabetu, renální biopsie je jistě častěji prováděna u nemocných s „atypickou“ proteinurií nebo „atypickým“ močovým nálezem (viz diferenciální diagnostika).

Nekróza renální papily byla nekroticky nalezena u 4,4 % nemocných s diabetem a diabetes je zjišťován u 50 % nemocných s nekrotickou renální papilou, ale obvykle probíhá zcela asymptoticky, jen u některých nemocných se projeví renální kolikou. Obvyklým močovým nálezem je mikroskopická hematurie a sterilní pyurie s malou proteinurií (menší než 2 g/24 hod). Diagnostický je nález amputace renální papily na CT.

Aterosklerotická stenóza renální tepny se u diabetiků vyskytuje stejně jako ischemická choroba srdeční či

Tab. 3. Diferenciální diagnóza proteinurie u diabetika.

„typická“ proteinurie	„atypická“ proteinurie	„atypický“ nález
DM1T trvající > 10 let	DM1T trvající < 10 let	chronická renální insuficience s proteinurií < 1 g/24 hod
retinopatie	není retinopatie	nekróza papily (pyurie, hematurie, jizvení)
mikroalbuminurie v předchozím období	nefrotická proteinurie vznikla náhle bez předchozí fáze mikroalbuminurie	tuberkulóza ledvin (pyurie, hematurie)
není makroskopická hematurie	makroskopická hematurie	stenóza renální tepny
nejsou erytrocytární válce	erytrocytární válce	
normální nález na sonografii ledvin		

ischemická choroba dolních končetin častěji než u nediabetiků. Obvyklým nálezem je mírná renální insuficience s jen malou proteinurií (do 2 g/24 hod) či jen mikroalbuminurií, často, ale ne vždy, s hypertenzí. K diagnóze přispěje dynamická scintigrafie ledvin, dopplerovská sonografie renálních tepen, magnetická renální angiografie či spirální CT angiografie. U nemocných s vysokou suspekci na stenózu renální tepny je na místě renální angiografie s ev. perkutánní transluminální angioplastikou a implantací stentu.

U pacienta s diabetem a proteinurií tak musíme kromě diabetické nefropatie zvažovat i další nemoci ledvin (zejména chronické glomerulonefritidy a ischemickou nefropatii – viz diferenciální diagnostika a tab. 3).

Diagnostika

Diagnóza incipientní diabetické nefropatie závisí na nálezů mikroalbuminurie. Stanovení albuminurie ve vzorku z nočního sběru moči je jednoduché a umožňuje snížit variabilitu albuminurie. Diagnóza mikroalbuminurie vyžaduje nález mikroalbuminurie ve 2 ze 3 měření během 3 měsíců. Pro screening je také možno použít stanovení poměru albumin/kreatinin (mg albuminu/mmol vyloučeného kreatininu) ve vzorku ranní moči. Vyšší poměr než 2 určuje u diabetiků s 96% senzitivitou a 99,7% specificitou přítomnost albuminurie vyšší než 30 µg/min. Pro screening lze použít také testovací papírky na mikroalbuminurii, které

detekují spolehlivě albuminurii vyšší než 15 µg/l.

V roce 2005 publikovala americká National Kidney Foundation směrnice a doporučení pro klinickou praxi týkající se pacientů s diabetem a chronickým onemocněním ledvin [6]. Screeningu a diagnostiky diabetického onemocnění ledvin (termín používaný ve směrnicích a doporučeních místo u nás běžného termínu diabetická nefropatie) se týká první z 5 publikovaných směrnic.

U pacientů s diabetem by měl být prováděn každoroční screening diabetického onemocnění ledvin, a to od 5 let od stanovení diagnózy diabetu u pacientů s diabetem 1. typu a ihned od stanovení diagnózy diabetu 2. typu. Součástí screeningu je zjištění poměru albumin/kreatinin ve vzorku moči a stanovení sérového kreatininu a výpočet glomerulární filtrace. Zvýšený poměr albumin/kreatinin by měl být potvrzen v nepřítomnosti močové infekce 2 dalšími vyšetřeními první ranní moči v následujících 3–6 měsících. Mikroalbuminurie je definována jako 30 až 300 mg/g (tj. asi 3,5–35 mg/mmol) a makroalbuminurie je > 300 mg/g (tj. > 35 mg/mmol). K stanovení diagnózy mikroalbuminurie (makroalbuminurie) musí do příslušného rozmezí zapadnout 2 ze 3 vzorků. KDOQI doporučení nahrazují měření clearance kreatininu kalkulací glomerulární filtrace pomocí rovnice dle studie MDRD [8]. Glomerulární filtrace v ml/s = $3,1 \times (0,0113 \times S_{kr})^{-1,154} \times \text{věk}^{-0,203}$.

Tento výpočet může být jedním z výsledků kalkulovaných a prezentovaných biochemickou laboratoří. Měření kvantitativní albuminurie (proteinurie) či clearance kreatininu vyžadují pro pacienty náročný přesný sběr moči a měření albuminu a kreatininu ve smíšeném vzorku moči (často nahrazeném vzorkem noční nebo ranní moči) a jsou zatíženy značnou chybou. Nahrazení těchto parametrů poměrem albumin/kreatinin v moči a kalkulací glomerulární filtrace na základě věku a sérového kreatininu značně usnadňuje běžné vyšetření těchto parametrů v ambulantním prostředí.

U většiny pacientů s diabetem je chronické onemocnění ledvin vyvoláno diabetem, pokud je přítomna makroalbuminurie nebo pokud je mikroalbuminurie provázena diabetickou retinopatií nebo pokud zjistíme mikroalbuminurii u pacientů s diabetem 1. typu a alespoň 10letým trváním diabetu.

Jiné (nediabetické) příčiny chronického onemocnění ledvin by měly být zvaženy zejména v následujících situacích: nepřítomnost diabetické retinopatie, nízká nebo rychle klesající glomerulární filtrace, rychle se zvyšující proteinurie nebo nefrotický syndrom, refrakterní hypertenze, aktivní močový sediment, příznaky jiného systémového onemocnění a alespoň 30% pokles glomerulární filtrace během 2–3 měsíců po zahájení léčby inhibitory angiotenzinu konvertujícího enzymu nebo antagonistou angiotenzinu.

K/DOQI doporučení pro diabetes a chronické onemocnění ledvin [7] navazují na předchozí KDOQI doporučení věnovaná klasifikaci nemocí ledvin [4], léčbě dyslipidemie [5] a kardiovaskulárním onemocněním [6] u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Nová KDOQI doporučení pro diabetes a chronické onemocnění ledvin jsou prvním doporučením věnovaným specificky diabetu a diabetické nefropatii, i když souvislost s předchozími doporučeními věnovanými klasifikaci chronického onemocnění ledvin, dyslipidemií a kardiovaskulárním komplikacím jsou zřejmé.

Prvním důležitým bodem těchto doporučení je nová terminologie: doporučení důsledně nehovoří o diabetické nefropatii, ale o diabetickém onemocnění ledvin. V návaznosti na chronické onemocnění ledvin tak opět prosazují termín, který by měl být snadněji srozumitelný i širší (laické) veřejnosti.

Srovnáme-li diagnostická doporučení uvedená v těchto KDOQI směrnicích s doporučeními American Diabetes Association [1], je hlavním rozdílem důraz kladený KDOQI na stanovení poměru albumin/kreatinin ve vzorku moči, jak v screeningu, tak monitoraci vývoje diabetického onemocnění ledvin. Důvody pro hlavní důraz kladený na poměr albumin/kreatinin jsou podobné těm, které vedly KDOQI k prosazování poměru proteinurie/kreatinin a kalkulace glomerulární filtrace na základě rovnice MDRD v předchozích doporučeních. Hlavní výhodou poměru je ve srovnání se stanovením albuminu ve vzorku sbírané moči výrazně větší jednoduchost jak z pohledu pacienta, tak zdravotnického personálu. Poměr albumin/kreatinin je také zatížen mnohem menší chybou než koncentrace albuminu v moči (nezohledňuje koncentraci moči), ale i než stanovení vylučování albuminu za daný časový interval (obvyklé chyby začátku a konce sběru moči, přesnost změření objemu moči, odběr vzorku z noční koncentrované moči a vynásobení získané

koncentrace celým množstvím moči aj). Možnost nesprávného vyšetření je jistě ještě vyšší při provádění na jiných než nefrologických (v tomto případě diabetologických) ambulancích.

Diferenciální diagnostika

Postupně narůstající proteinurie u pacienta s diabetem 1. typu trvajícím déle než 10 let s prokázanou mikroalbuminurií v předchozím období, s diabetickou retinopatií, bez mikroskopické hematurie, s normálním sonografickým nálezem na ledvinách vede k diagnóze diabetické nefropatie, aniž by bylo nutno indikovat renální biopsii.

U diabetu 2. typu není poměrně často možno dospět k podobně pravděpodobné diagnóze diabetické nefropatie jen na základě klinických dat. Uvádí se, že proteinurie u pacienta s diabetem 2. typu je zhruba v 1/3 případů jen projevem diabetické nefropatie, v méně než 1/3 prokáže renální biopsie (a další vyšetření) jiné onemocnění (nediabetické renální onemocnění, zejména glomerulonefritidu či renovaskulární onemocnění) a u zbývajících 1/3 nemocných lze histologicky prokázat jak diabetické, tak nediabetické změny. Zastoupení nediabetických renálních onemocnění v různých biopsických sestavách závisí pochopitelně na selekci pacientů (indikaci renální biopsie – 10). Proteinurie se vyskytuje asi u 8 % pacientů s diabetem 2. typu již na začátku onemocnění (v době diagnózy diabetu).

Retinopatie se vyskytuje asi u 85–99 % nemocných s diabetickou nefropatií u diabetiků 1. typu, ale jen asi u 63 % nemocných s diabetickou nefropatií na podkladě diabetu 2. typu. Malá mikroskopická hematurie se může vyskytovat i u nemocných s diabetickou nefropatií, ale erytrocytární válce se vyskytují u diabetické nefropatie jen vzácně a makroskopická hematurie do klinického obrazu diabetické nefropatie nepatří vůbec a její příčinou může být např. nekróza renální papily nebo tuberkulóza ledvin.

Proteinurii u diabetika tak lze rozdělit do 3 hlavních kategorií (tab. 3):

1. Výše zmíněný typický klinický obraz není indikací k renální biopsii.
2. „Atypická“ proteinurie (po krátkém trvání diabetu 1. typu, bez retinopatie, s makroskopickou hematurií, náhlým vznikem nefrotické proteinurie) je indikací k renální biopsii.
3. „Atypický“ nález s renální insuficiencí a jen malou proteinurií (< 1 g/24 hod), pyurií, makroskopickou hematurií či sonografickými nebo izotopovými známkami asymetrie ve velikosti či funkci ledvin je indikací k dalším vyšetřením, včetně např. renální angiografie (s nutností vyloučit stenózu renální tepny).

Závěry

U pacientů s diabetem by měl být prováděn každoroční screening diabetického onemocnění ledvin, a to od 5 let od stanovení diagnózy diabetu u pacientů s diabetem 1. typu a ihned od stanovení diagnózy diabetu 2. typu. Součástí screeningu je zjištění poměru albumin/kreatinin ve vzorku moči a stanovení sérového kreatininu a výpočet glomerulární filtrace. U pacientů s nálezem mikroalbuminurie a/nebo proteinurie je třeba zavést opatření zaměřená na snížení kardiovaskulárního rizika a zpomalení progresu renálního onemocnění. U diabetiků s atypickým močovým nálezem je třeba podrobné nefrologické vyšetření k vyloučení jiných renálních onemocnění, než je diabetická nefropatie, zejména chronických glomerulonefritid a ischemické nefropatie.

Literatura

1. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2005. Diabetes Care 2005; 28(Suppl 1): S1–S79.
2. Basi S, Lewis JB. Microalbuminuria as a target to improve cardiovascular and renal outcomes. Am J Kidney Dis 2006; 47: 927–946.
3. Costacou T, Ellis D, Fried L et al. Sequence of progression of albuminuria and decreased GFR in persons with type 1 diabetes: a cohort study. Am J Kidney Dis 2007; 50: 721–732.

4. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(Suppl 1): S1–S266.
5. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(Suppl 3): S1–S91.
6. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(Suppl 3): S1–S153.
7. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(Suppl 2): S1–S154.
8. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461–470.
9. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S et al. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 195–200.
10. Pham TT, Sim JJ, Kujubu DA et al. Prevalence of nondiabetic renal disease in diabetic patients. *Am J Nephrol* 2007; 27: 322–328.
11. Rigalleau V, Lasseur C, Raffaitin C et al. Normoalbuminuric renal-insufficient diabetic patients: a lower-risk group. *Diabetes Care* 2007; 30: 2034–2039.
12. Ruggenenti P, Remuzzi G. Time to abandon microalbuminuria. *Kidney Int* 2006; 70: 1214–1222.
13. Vora JP et al. Clinical manifestations and natural history of diabetic nephropathy. In: Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive clinical nephrology*. London: Mosby 2000: 34.1.–34.12.

prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

www.vfn.cz

e-mail: vladimir.tesar@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 1. 4. 2008

www.praktickagyneekologie.cz