

V roce 2020 KDIGO zavedla termín diabetes u chronického onemocnění ledvin, který je ještě širší a určuje jakékoliv pacienty s jakýmkoliv typem diabetu a chronickou renální insuficiencí. Označuje skupinu pacientů, kteří mají významně vyšší úmrtnost v porovnání s ostatními skupinami pacientů. Podle studie NHANES prevalence chronického onemocnění ledvin u pacientů s diabetem dosahuje 40 %, celková 10letá mortalita v této skupině je 30 % a stoupá se stupněm poškození ledvin. Diabetici s albuminurií a sníženou glomerulární filtrací mají úmrtnost až 41 % v desetiletém sledování (2). Podle veřejně dostupných dat z českého registru dialyzovaných pacientů je diabetes diagnostikován u 60 % dialyzovaných pacientů. Ročně jich umírá přibližně jedna pětina, a to nejčastěji z kardiovaskulárních příčin.

Diagnóza, klasifikace a klinický průběh

Diagnóza diabetické nefropatie je klinická a opírá se o přítomnost albuminurie, hodnotu glomerulární filtrace a přítomnost dalších mikrovaskulárních komplikací diabetu. Typický průběh lze sledovat u pacientů s diabetem mellitem 1. typu, kde většinou lze přesně stanovit datum diagnózy. U pacientů s neuspokojivou kompenzací dochází nejdříve ke zvýšení albuminurie nad fyziologické hodnoty, která postupně přechází do proteinurie. S významnou proteinurií dochází také k poklesu glomerulární filtrace a zvýšení krevního tlaku. Pokročilé poškození ledvin se může manifestovat též nefrotickým syndromem. Pacienti se zvýšenou albuminurií mají již známky mikrovaskulárního poškození na dalších orgánech, z nichž se nejlépe diagnostikuje oční poškození. Počáteční změny na očním pozadí nezhoršují vizus pacienta a dají se poznat jenom při pravidelné kontrole očního pozadí. Odlišně může probíhat poškození ledvin u pacientů s diabetem mellitem 2. typu. U těchto nemocných často neumíme určit datum vzniku diabetu, nelze se tedy vyjádřit k jeho trvání, současně mohou mít často dobře vyrovnaný glukózový metabolismus. Diabetická retinopatie nemusí být přítomná a k poklesu filtrace dochází i bez prokazatelného zvýšení sekrece albuminu (3). Až ve 20 % může být příčinou selhání jiná nemoc než diabetes.

Americká diabetologická asociace a KDIGO pak rozděluje pacienty podle tíže albuminurie a hodnoty glomerulární filtrace do 18 podskupin (4). Tato klasifikace vznikla na základě shody expertů a odráží stupně rizika kardiovaskulárních komplikací a mortalitu pacientů (5). Současně určuje frekvenci ambulantních kontrol, skupiny pacientů, které je nutno léčit a které je nutné referovat k nefrologům či transplantacním specialistům. Z tohoto pohledu se za nejméně rizikovou skupinu považují pacienti bez albuminurie s normální či mírně sníženou glomerulární filtrací. Na druhou stranu albuminurie nad 30 mmol/mol při jakékoliv filtraci představuje významné zvýšení kardiovaskulárních komplikací, progresu do renálního selhání a celkové mortality. Tyto pacienty je nutné léčit a odeslat ke sledování k nefrologům či dalším specialistům.

Screening

Za nejjednodušší screening se považuje poměr koncentrace albuminu v moči a sérového kreatininu. Jde o rychlé a nenákladné vyšetření s dobrou výpovědní hodnotou. U zdravých lidí je hodnota nižší než 3 mg/mmol, hodnoty v rozpětí 3–30 mg/mmol se považují za střední stupeň a hodnoty vyšší než 30 mg/mmol označují pacienty s těžkým

stupněm albuminurie. Měření albuminu v průběhu nočního či 24hodinového sběru moče je časově náročnější a nemá žádný přínos ke screeningu. Poměr albuminu a kreatininu se může v průběhu dne měnit a ovlivňují ho také horečnaté stavy, fyzická aktivita, infekce, měštnavé srdeční selhání, hyperglykemie a nekorigovaná hypertenze. K potvrzení diagnózy jsou nutné dva odběry v odstupu 3–6 měsíců. Se screenin- gem se doporučuje začít po pěti letech od diagnózy diabetu 1. typu a okamžitě u diagnózy diabetu 2. typu (6). Frekvenci kontrol pak určuje stupeň poškození ledviny, u nekomplikovaných pacientů stačí provádět vyšetření jednou za rok. Glomerulární filtrace se rutinně vypočte podle vzorce z hodnoty sérové koncentrace kreatininu navrženého pracovní skupinou CKD EPI v roce 2021 (7, 8).

Histopatologické změny

Morfologické změny v ledvinách u diabetické nefropatie jsou specifické, i když jednotlivé léze pozorujeme také u jiných nemocí. Predominantně jsou postižené glomeruly, ale významné změny vidíme na tubulech a arteriolách. Renal Pathology Society klasifikovala diabetickou nefropatii do 4 stadií (9). První změnou, která je dokumentovatelná již po roce a půl od diagnózy, je ztlustění glomerulární bazální membrány. Paralelně dochází ke ztlustění tubulární bazální membrány. Elektronovou mikroskopií lze detekovat ještě časnější postižení pedikel u podocytů a jejich postupný zánik. Mesangiální proliferace nastává později přibližně po 6–7 let trvání diabetu. Prakticky u všech pacientů s chronickým renálním selháním je přítomna ztlustělá bazální membrána glomerulů a expanze mesangia. Pokročilá stadia jsou charakterizována difúzní glomerulosklerózou a přítomností Kimmelstiel-Wilsonových nodulů. Další změny přispívající k progresi renálního selhání ale nejspíš v menší míře zahrnují atrofii tubulů a hyalinózu aferentní a eferentní arterioly. Variabilita histologických nálezů je ještě vyšší u pacientů s diabetem mellitem 2. typu, kde mimo normálních či minimálních změn ve smyslu diabetické nefropatie nebo typické diabetické nefropatie nacházíme i jiné nemoci. Koincidence jiných příčin onemocnění ledviny s diabetem závisí na vzorku populace, u které se provádí biopsie vlastních ledvin. Rozdíly v biopsických nálezech mohou částečně vysvětlovat, proč někteří pacienti neodpovídají na léčbu moderními léky.

Je diabetická nefropatie reverzibilní?

Reverzibilita diabetických změn je dlouho předmětem diskuzí. Odpovědi získáváme z biopsických studií provedených u transplantovaných pacientů. Fioretto et al. provedli biopsie vlastních ledvin u pacientů s diabetem mellitem 1. typu před transplantací a následně 5 a 10 let po transplantaci pankreatu. Transplantace slinivky navodila u všech příjemců normoglykémii. Z toho pohledu se jedná o unikátní soubor příjemců vyléčených z diabetu. Všichni pacienti měli histologicky potvrzenou diabetickou nefropatii a tento nález byl stejný i po 5 letech od transplantace. Kontrolní biopsické vyšetření provedená po 10 letech normoglykemie však ukázala zcela normální nálezy, a to i u pacientů, kteří měli před transplantací typickou Kimmelstiel-wilsonovou glomerulosklerózu. Jeví se tedy pravděpodobně, že k vymizení diabetických změn je nutná dlouhá doba normoglykemie (10). Histologické změny v ledvinách u pacientů s diabetem mellitem 2. typu jsou variabilnější