

Rozdílná prognóza pacientů s non-proteinurickým versus proteinurickým diabetickým onemocněním ledvin: data z Japonského národního registru biopsie ledvin

Yamanouchi M, Furuichi K, Hoshino J, et al; Research Group of Diabetic Nephropathy, the Ministry of Health, Labour and Welfare, and the Japan Agency for Medical Research and Development. Nonproteinuric Versus Proteinuric Phenotypes in Diabetic Kidney Disease: A Propensity Score-Matched Analysis of a Nationwide, Biopsy-Based Cohort Study.

Diabetes Care 2019;42:891–902.

Jedná se o zajímavou práci – retrospektivní analýzu pacientů s diabetes mellitus (DM) 2. typu vedených v Japonském národním registru renálních biopsií, kteří měli v době renální biopsie (RB) již sníženou renální funkci. Autoři hodnotili, jak je přítomnost proteinurie spojena s vyšším rizikem progresu onemocnění ledvin a s vyšší celkovou mortalitou.

Do studie bylo zařazeno 526 pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m², u nichž byla provedena renální biopsie a byly k dispozici údaje z dalšího sledování. Nakonec byla analyzována kohorta pacientů s proteinurií (poměr albumin : kreatinin v moči [urine albumin-to-creatinine ratio, UACR] < 300 mg/g, n = 82) versus bez proteinurie (UACR ≥ 300 mg/g, n = 164). Skupiny byly dále porovnány pomocí metody propensity skóre pro vyrovnání rozdílů z hlediska věku, pohlaví, délky trvání diabetu a vstupní hodnoty eGFR. Primárním sledovaným parametrem byla progresse chronického onemocnění ledvin (CKD) definovaná jako rozvoj terminálního stadia onemocnění ledvin (end-stage renal disease, ESRD), pokles eGFR o ≥ 50 %

nebo zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru. Sekundárním sledovaným parametrem byla celková mortalita.

Medián sledování od biopsie ledvin byl 1,9 roku. Prakticky ve všech sledovaných parametrech bylo dosaženo lepších výsledků ve skupině bez proteinurie versus s proteinurií: pětileté přežití bez progresu renálního onemocnění činilo 86,6 % vs. 30,3 % ($p < 0,001$), nižší riziko progresu CKD u všech podskupin pacientů (podle věku, pohlaví, přítomnosti obezity, retinopatie, kouření, užívání inhibitorů systému renin-angiotenzin-aldosteron [RAAS], hypertenze, dyslipidemie, glykemické kompenzace, eGFR či histologického nálezu), také celková mortalita byla nižší: pětileté celkové přežití činilo 98,4 % vs. 87,5 % ($p < 0,001$), a konečně u pacientů bez proteinurie byla zjištěna lepší kontrola hypertenze a méně závažné morfologické změny v bioptickém vzorku.

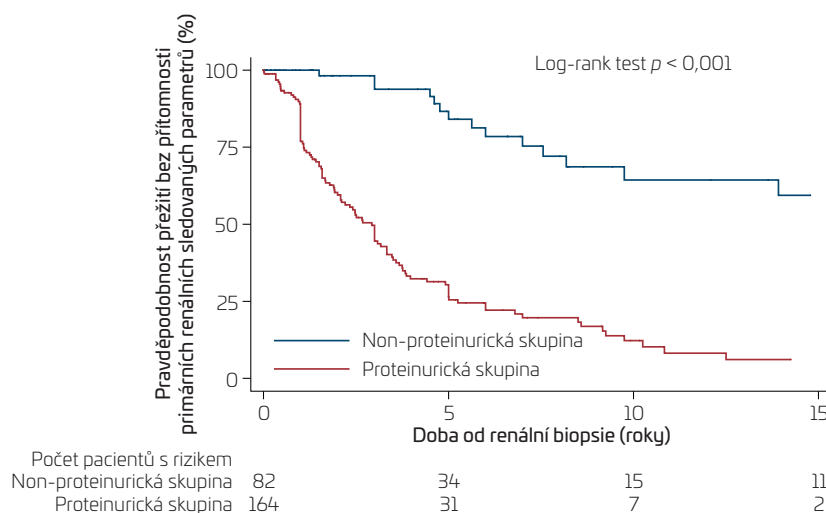
Autoři tuto práci uzavřeli s tím, že pacienti s diabetem 2. typu a se sníženou funkcí ledvin mají větší riziko progresu renálního onemocnění a vyšší mortalitu, pokud je u nich přítomna proteinurie.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA; MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.

Počátkem 80. let minulého století definovaly prubířské práce Vibertiho a Mogensena¹ stadia diabetické nefropatie (DN). Byly založeny na datech získaných od diabetiků 1. typu a stadia DN byla roztržiděna dle závažnosti albuminurie a hodnoty glomerulární filtrace (GF). Morfologické změny byly popsány

Kimmelem a Wilsonem² dokonce již o 50 let dříve jako nodulární glomeruloskleróza u diabetiků 2. typu. Přítomnost albuminurie (resp. proteinurie) a snížení renální funkce byly proto od té doby považovány za kritéria pro definici „klasické“ DN. V poslední době však data z několika průřezových studií



OBR. 1 Křivka přežití podle Kaplana–Meiera: pacienti bez přítomnosti primárních renálních sledovaných parametrů, analyzováno metodou propensity skóre

odhalila, že u části pacientů s DM 2. typu progreduje renální insuficience bez proteinurie (makroalbuminurie), nebo dokonce bez mikroalbuminurie, což naznačuje existenci non-proteinurického fenotypu diabetického onemocnění ledvin (diabetic kidney disease, DKD), a to i v pokročilejších stádiích CKD definovaných jako $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ a $UACR < 300 \text{ mg/g}$.^{3,4} Je zřejmé, že podkladem CKD u těchto pacientů je především aterosklerotické poškození renálního řečiště.⁵ Klinické obrazy u pacientů bez proteinurie byly však v těchto předchozích zprávách nekonzistentní, ačkoliv několik charakteristik, jako je pohlaví (typicky ženské), hypertenze, kouření, hyperglykemie, mikroangiopatie (reprezentovaná jako diabetická retinopatie) a léčba inhibitory RAAS, bylo uváděno jako rizikové faktory pro non-proteinurické DKD. Nicméně, dosud je k dispozici jen málo informací, jaká je prognóza renální i quod vitam této skupiny diabetiků (zejména jde o diabetiky 2. typu), kdy typ nefropatie byl verifikován biopticky.

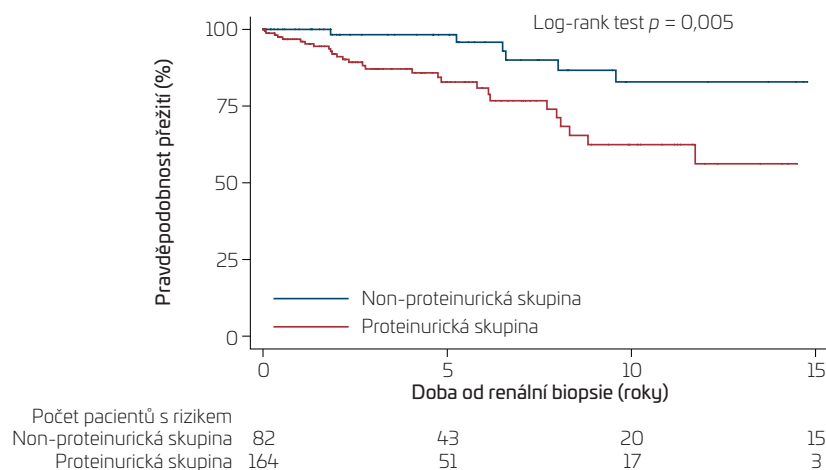
Do komentované studie byl zahrnut absolutně poměrně vysoký počet pacientů (526), kteří ovšem představovali relativně malou část (pouze 6 %) z celkem 8 995 pacientů zařazených v průběhu 32 let do celonárodního registru biopsií ledvin v Japonsku z celkem 18 nefrologických jednotek. Jednalo se o diabetiky 2. typu s již přítomnou renální insuficíí ($eGFR < 1,0 \text{ ml/s/1,73 m}^2$). Indikace k biopsii byly celkem obvyklé, tj. snížená funkce ledvin a abnormální nálezy v moči (albuminurie/proteinurie, hematurie nebo válce). Pomocí statistické metody propensity skóre, používané k vyrovnání rozdílů mezi skupinami z hlediska věku, pohlaví, délky trvání diabetu a vstupní hodnoty $eGFR$, byly nakonec definovány dvě kohorty pacientů (82 pacientů bez albuminurie vs. 164 pacientů s albuminurií/proteinurií), které byly dále porovnány. Celkový počet pacientů nakonec zahrnutých do studie (celkem 246, tedy méně než polovina ze vstupně zařazených pacientů) svědčí o tom, že tito pacienti jsou komplikovanější skupinou než pacienti bez diabetu. Současně je potřeba zdůraznit, že data uváděná o diabetických (zejména ta přímo nesouvisející

s nefropatií) byla ve studii významně rozsáhlejší než data sbíraná většinou národních registrů biopsií ledvin, včetně českého.⁶ Primárním sledovaným parametrem této studie byla progresa CKD, která byla definována podle obvyklých kritérií používaných ve studiích (tedy nově vzniklé ESRD, snížení $eGFR$ o $\geq 50 \%$ nebo zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru).

Pokud se podíváme na složení skupin, lze konstatovat, že vstupní klinické a patologické charakteristiky studovaných skupin se po uplatnění propensity score matching prakticky nelišily, pouze u pacientů bez proteinurie byl poněkud lépe kontrolován krevní tlak (TK) (130/75 mm Hg vs. 146/80 mm Hg, $p < 0,001$), ačkoliv u pacientů s non-proteinurickou DKD byly méně předepisovány inhibitory RAAS. Dále non-proteinuričtí pacienti měli nižší hodnoty celkového cholesterolu (5,0 mmol/l vs. 5,4 mmol/l, $p = 0,033$) a vyšší hodnoty hemoglobinu (120 g/l vs. 110 g/l, $p = 0,002$). Pokud jde o bioptický nálezy, měla non-proteinurická skupina méně závažné intersticiální a vaskulární léze. Je důležitým faktorem, že tito pacienti mohou často mít jiné glomerulární choroby než DKD, buď jako konkomitantní s DKD, nebo samostatně.⁷

Výsledky studie jednoznačně ukázaly na lepší prognózu ve skupině pacientů bez proteinurie, a to ve všech sledovaných parametrech, srovnání renálních sledovaných parametrů a přežívání podle Kaplana–Meiera je uvedeno na **obrázku 1 a 2**.

Tato studie je zajímavá i z pohledu hodnocení bioptického nálezu. Rané studie morfologických změn s diabetem byly prováděny většinou u pacientů s diabetem 1. typu.⁴ Tyto studie ukázaly specifické diabetické léze, kdy nodulární glomerulární skleróza byla charakteristickým znakem klasické DN a byla typicky zjišťována u pacientů s dlouhodobým diabetem a sníženou funkcí ledvin. Později provedené studie prokázaly vztah mezi strukturálními změnami a GF,⁸ a navíc strukturálně funkční vztah byl silnější u pacientů se sníženou funkcí ledvin, ačkoliv většina z nich měla též proteinurii. Pouze několik studií analyzovalo patologické léze u pacientů s diabetem 2. typu



OBR. 2 Křivka přežití podle Kaplan–Meiera, analyzováno metodou propensity skóre

s non-proteinurickým DKD.^{9–11} Výsledky těchto průřezových studií jsou však nekonzistentní. Jedna z nich uvádí, že pacienti s non-proteinurickým DKD mají pokročilé diabetické glomerulární změny, ale jen mírné léze intersticia a cév (arterií). Jiné studie uvádějí, že pacienti s non-proteinurickým DKD mají změny méně typické pro diabetickou nefropatii, ale výrazně pokročilé intersticiální a arteriální léze. Řada studií uvádí, že i stárnutí vede k různým anatomickým a fyziologickým změnám ledvin.¹² Rovněž se uvádí, že u žen hrozí vyšší riziko glomerulární sklerózy a intersticiální fibrózy kvůli hormonálním změnám.¹³

A jaké je riziko progresu CKD u pacientů s DKD v případě absence proteinurie? Autoři popisované práce provedli u těchto pacientů univariabilní a multivariabilní analýzu doporučených rizik podle Coxe, aby prozkoumali potenciální prediktory progresu CKD. V univariabilní analýze byly jako prediktory progresu CKD identifikovány nízká hodnota hemoglobinu, použití látek stimulujících erythropoézu (erythropoietin-stimulating agents, ESA) a závažnost poškození intersticia (interstitial fibrosis and tubular atrophy, IFTA), zatímco multivariabilní analýza odhalila, že pouze závažná IFTA je spojena s progresí CKD. Ačkoliv byl počet pacientů s non-proteinurickým DKD v této studii omezený, uváděné výsledky naznačují, že intersticiální fibróza, která vede k anémii a k vyšší šanci na léčbu ESA, je klíčovým prvkem při poklesu renální funkce. Tyto výsledky jsou v souladu s výsledky některých předchozích studií, které prokázaly, že intersticiální poškození hraje hlavní roli při poklesu eGFR.¹³ Zajímavým zjištěním je i fakt, že 10 % pacientů bez proteinurie se později stalo proteinurickými a ještě méně pacientů s proteinurií se stalo non-proteinurickými.

Za silné stránky popisované studie lze považovat celostátní uspořádání, více než tři desetiletí trvající sběr dat, z pohledu diagnostiky DKD použití bioptického nálezu než nepřesné klinické diagnózy, použití longitudinálního uspořádání než průřezového uspořádání a použití metody propensity score matching k řešení nerovnováhy současně působících prvků mezi non-proteinurickým a proteinurickým DKD.

Je však třeba zmínit i několik limitací studie. Za prvé, stejně jako u observačních studií, zejména u kohortových

studií založených na hodnocení bioptických nálezů hraje roli bioptická politika příslušného pracoviště, resp. faktory rozhodující o indikaci k provedení RB u diabetiků.¹⁴ Za druhé, je možné, že výběr diabetiků, kteří podstoupili biopsii, mohl být zkreslen i indikujícími nefrology, kteří se více zajímali o DKD. Současně ale indikací k RB mohl být i předpoklad přítomnosti jiné primární nefropatie. Je proto zajímavý údaj, že z 526 pacientů s biopticky verifikovanou DKD byly prebi-optické klinické diagnózy následující: DKD jako jediná příčina u 399 (76 %), DKD plus hematurie u 54 (10 %), DKD s rychlým poklesem eGFR u 42 (8 %) a DKD s proteinurií nefrotického rozsahu pouze u 31 pacientů (6 %). Za třetí, data o předchozích renálních příhodách před provedením RB nebyla k dispozici, což by mohlo ovlivnit a vysvětlit riziko vzniku non-proteinurické nefropatie, i když většina pacientů negovala výskyt akutního selhání ledvin či abúzus léků, např. nesteroidních antiflogistik. Kromě toho u většiny z non-proteinurických pacientů byla provedena magnetická rezonance nebo ultrasonografie k vyloučení stenózy renální tepny. Za čtvrté, sledovaná populace byla omezena pouze na japonské pacienty a autoři provedli srovnání pouze se studií z Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC), která uváděla rychlost progresu CKD podle různých výchozích hodnot albuminurie.¹⁵ Proto autoři popisované studie provedli u pacientů bez proteinurie (UACR 30–299 mg/g) a s proteinurií (UACR > 300 mg/g) experimentální výpočet míry progresu CKD s výsledkem 39, resp. 213 případů na 1 000 osoboroků. Míra progresu ve studii CRIC byla velmi podobná jako v referované studii (30 a 194 případů na 1 000 osoboroků u pacientů non-proteinurických i proteinurických), a to i přesto, že všichni pacienti ve sledované kohortě měli DKD biopticky verifikované, nikoliv jen klinicky definované. Za páté, nebyl k dispozici údaj o UACR před začátkem užívání léků blokujících RAAS. Je tedy možné, že non-proteinurická skupina většinou zahrnovala pacienty, kteří dobře reagovali na blokádu RAAS, což mohlo též zmírnit progresi CKD. Za šesté, měření renální funkce, které bylo ve studii použito, neměřilo GFR pomocí iothalamátu, ale eGFR pomocí koncentrace kreatininu v séru, což mohlo ovlivnit výsledky.

Za sedmé, neměřitelné společně působící parametry nebyly ve studii plně adjustovány. Autoři identifikovali vyšší věk, nižší systolický krevní tlak, vyšší hodnotu hemoglobinu a vyšší hodnotu glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) jako faktory s vyšší pravděpodobností přiřazení non-proteinurického DKD. Z tohoto pohledu je faktem, že hodnota HbA_{1c} u pacientů s CKD může být ovlivněna mnoha neměřitelnými faktory. Jedním z těchto faktorů je dávka rekombinantních ESA¹⁶ – taktéž autoři studie spekulují, že u pacientů se závažnějším

stupněm intersticiální fibrózy proteinurickí pacienti používali vyšší dávky ESA, která způsobovala nízkou hodnotu HbA_{1c}.

Závěrem lze říci, že tato studie prokázala, že pacienti – diabetici 2. typu s biopticky verifikovanou „klasickou“ diabetickou nefropatií, s již přítomnou renální insuficiencí – vykazují horší kontrolu TK, v histologickém nálezu mají vyšší procento fibrózy intersticia a mají vyšší riziko progresy CKD a celkovou úmrtnost. Je nutné zorganizování dalších studií, které by tato zjištění potvrdily.

LITERATURA

1. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease: with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983;32(Suppl. 2):64–78.
2. Kimmelstiel P, Wilson C. Intercapillary lesions in the glomeruli of the kidney. *Am J Pathol* 1936;12:83–98.
3. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003;289:3273–3277.
4. Mottl AK, Kwon KS, Mauer M, et al. Normoalbuminuric diabetic kidney disease in the U.S. population. *J Diabetes Complications* 2013;27:123–127.
5. Bash LD, Selvin E, Steffes M, et al. Poor glycemic control in diabetes and the risk of incident chronic kidney disease even in the absence of albuminuria and retinopathy: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arch Intern Med* 2008;168:2440–2447.
6. Rychlík I, Jančová E, Tesař V, et al. The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994–2000. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:3040–3049.
7. Fioretto P, Mauer M, Brocco E, et al. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996;39:1569–1576.
8. Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, et al. Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest* 1984;74:1143–1155.
9. Budhiraja P, Thajudeen B, Popovtzer M. Absence of albuminuria in type 2 diabetics with classical diabetic nephropathy: clinical pathological study. *J Biomed Sci Eng* 2013;6:20–25.
10. Shimizu M, Furuichi K, Yokoyama H, et al. Kidney lesions in diabetic patients with normoalbuminuric renal insufficiency. *Clin Exp Nephrol* 2014;18:305–312.
11. Ekinci EI, Jerums G, Skene A, et al. Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function. *Diabetes Care* 2013;36:3620–3626.
12. Hommos MS, Glassock RJ, Rule AD. Structural and functional changes in human kidneys with healthy aging. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2838–2844.
13. Liu Y. Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics. *Kidney Int* 2006;69:213–217.
14. Mazzucco G, Bertani T, Fortunato M, et al. Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus: a multicentric study on 393 biopsies. *Am J Kidney Dis* 2002;39:713–720.
15. Koye DN, Magliano DJ, Reid CM, et al. Risk of progression of nonalbuminuric CKD to end-stage kidney disease in people with diabetes: the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis* 2018;72:653–661.
16. Ng JM, Cooke M, Bhandari S, et al. The effect of iron and erythropoietin treatment on the A1C of patients with diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Care* 2010;33:2310–2313.