

Prevalence mikroalbuminurie u pacientů s diabetes mellitus v České republice: Projekt IDN-Micro

Ondřej Pátek, Miroslava Horáčková, Milan Kvapil

Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Souhrn

Úvod: Prevalence pozitivního nálezu mikroalbuminurie (MA) u pacientů s diabetes mellitus v České republice není v dostupné literatuře popsána. Údaj je důležitý z hlediska monitorování efektivity komplexní terapie diabetes mellitus, z hlediska prognostického a farmakoekonomického. **Cílem** práce bylo vyhodnocení prevalence přítomnosti mikroalbuminurie nebo proteinurie (PU) u náhodně vybraných pacientů s diabetes mellitus ve věku do 65 let v průřezové studii. Vedlejším cílem bylo zhodnocení rozložení eGFR (estimated glomerular filtration) u shodné populace. **Metodika:** V projektu bylo vyšetřeno 2 024 pacientů s diabetem do 65 let věku. Medián délky trvání diabetu byl 6,0 let, medián indexu tělesné hmotnosti BMI 30,7 kg/m², medián kreatininu 74,9 μmol/l, medián HbA_{1c} 5,45 %, medián krevního tlaku 132/80 mm Hg. 1 888 pacientů mělo diabetes 2. typu (DM2T). **Výsledky:** Pozitivní MA byla nalezena u 19,96 % vyšetřených (24,24 % diabetiků 1. typu – DM1T, 19,16 % DM2T). Pozitivní PU byla nalezena u 11,36 % osob (17,78 % DM1T, 10,21 % DM2T). Glomerulární filtrace byla stanovena výpočtem (MDRD), normální hodnota u 44,7 %, mírné snížení (eGFR 1,0–1,49 ml/s) u 46,7 %, střední (eGFR 0,5–0,99 ml/s) u 7,7 %, závažné (eGFR < 0,5 ml/s) u 0,7 %, hemodialýza u 0,2 %. Medián trvání diabetu byl u pacientů s negativní MA 5 let, u pacientů s pozitivní MA 7 let a u pacientů s proteinurií 11 let. U osob s eGFR 0,5–0,99 ml/s/1,73 m² je negativní nález MA u 63,23 % a PU u 71,62 %, u osob s eGFR v rozmezí eGFR 0,25–0,49 ml/s/1,73 m² je negativní nález MA u 15,38 % a PU u 7,69 %. **Závěr:** Projekt IDN-Micro dokládá vysokou prevalenci pozitivních nálezů MA a PU u osob s diabetes mellitus mladších 65 let. U významné části osob je příčinou snížení eGFR velmi pravděpodobně jiná příčina než hyperglykemie. Je zřejmé, že i u relativně mladších pacientů s diabetem je nutné nejméně jednou ročně vyšetřit sérové koncentrace kreatininu a zhodnotit eGFR.

Klíčová slova: diabetes mellitus – eGFR – mikroalbuminurie

Prevalence of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus in the Czech Republic: Project IDN-Micro

Summary

Introduction: Prevalence of a positive testing for microalbuminuria (MA) in patients with diabetes mellitus in the Czech Republic is not described in the available literature. The data is important with regard to monitoring effectiveness of the comprehensive therapy for diabetes mellitus, from the prognostic and pharmaco-economic perspective. **The aim** of the study was to assess the prevalence of presence of microalbuminuria or proteinuria (PU) in randomly chosen patients with diabetes mellitus aged up to 65 years in a cross-cutting study. The secondary aim was to assess the distribution of eGFR (estimated glomerular filtration) in the same population. **Methodology:** 2 024 patients with diabetes aged up to 65 years were examined within the project. The median of diabetes duration was 6.0 years, the BMI median was 30.7 kg/m², the creatinine median 74.9 μmol/l, the median of HbA_{1c} 5.45 %, the blood pressure median 132/80 mm Hg. 1 888 patients had type 2 diabetes (DM2T). **Results:** 19.96 % of the examined patients tested positive for MA (24.24 % of them with type 1 diabetes – DM1T, 19.16 % DM2T). 11.36 % tested positive for PU (17.78 % DM1T, 10.21 % DM2T). Glomerular filtration was established through calculation (MDRD), with a normal value identified in 44.7 %, a mild decrease (eGFR 1.0–1.49 ml/s) in 46.7 %, medium (eGFR 0.5–0.99 ml/s) in 7.7 %, and a severe decrease (eGFR < 0.5 ml/s) identified in 0.7 %, hemodialysis in 0.2 %. The median of diabetes duration in MA-negative patients was 5 years, in MA-positive patients 7 years and in patients with proteinuria 11 years. Regarding patients with eGFR between 0.5–0.99 ml/s/1.73 m², 63.23 % of them tested negative for MA and 71.62 % for PU, regarding those with eGFR in the range of 0.25–0.49 ml/s/1.73 m², 15.38 % tested negative for MA and 7.69 % were PU-negative. **Conclusion:** The IDN-Micro project shows high prevalence of positive MA and PU findings in individuals with diabetes mellitus younger than 65. For a significant proportion of individuals,

the most likely cause of the decrease in eGFR is other than hyperglycemia. It is apparent that examination of serum concentrations of creatinine and evaluation of eGFR is also necessary for relatively younger patients with diabetes.

Key words: diabetes mellitus – eGFR – microalbuminuria

Úvod

Zvýšené vylučování albuminu močí je tradičně, i když ne zcela přesně, nazýváno mikroalbuminurie. Mikroalbuminurie obvykle definovaná jako množství albuminu v moči 30–300 mg/24 hod je považována za ukazatel zvýšeného kardiovaskulárního rizika [1]. U pacientů s diabetem je nález pozitivní mikroalbuminurie symptomem poškození glomerulů jako příznak incipientní diabetické neuropatie [2].

Prevalence pozitivního nálezu mikroalbuminurie u pacientů s diabetes mellitus v České republice není v dostupné literatuře popsána. Přitom tento údaj je důležitý nejen z hlediska potenciálního monitorování efektivity komplexní terapie diabetes mellitus, ale také z hlediska prognostického a farmakoekonomického.

Cíl práce

Cílem práce bylo vyhodnocení prevalence přítomnosti mikroalbuminurie u náhodně vybraných pacientů s diabetes mellitus ve věku do 65 let v průřezové studii. Vedlejším cílem bylo zhodnocení rozložení vypočtené glomerulární filtrace (estimated glomerular filtration – eGFR) u shodné populace a porovnání vztahu přítomnosti albuminurie/proteinurie keGFR.

Metodika

V 8 diabetologických ordinacích rovnoměrně pokrývajících Českou republiku, které byly náhodně vybrány do projektu, byla zaznamenána data (věk, pohlaví, antropometrické údaje, základní laboratoř, kreatinin, glomerulární filtrace vypočtená) o všech osobách s diabetem mladších 65 let, které jsou v ambulanci ve sledování a které navštívily ambulanci v rozmezí 6 měsíců v roce 2011. U těchto osob bylo provedeno vyšetření mikroalbuminurie z jednoho vzorku moči pomocí „spot“ vyšetření Almicro (Quickseal International Czech rep.; DIMA Germany; senzitivita vyšetření: cut of 20 mg/ml; přesnost 98 %).

Tab. Charakteristika souboru pacientů vyšetřených v ambulanci diabetologa	
charakteristika	počet
celkový počet	2 024
DM2T	1 888
doba trvání diabetu (medián)	6,0 let
BMI (medián)	30,7 kg/m ²
kreatinin (medián)	74,9 μmol/l
HbA _{1c} (IFCC; medián)	5,45 %
krevní tlak (medián)	132/80 mm Hg
LDL-cholesterol (medián)	2,76 mmol/l
HDL-cholesterol (medián)	1,20 mmol/l
trigacylglyceroly (medián)	1,70 mmol/l

Vypočtená glomerulární filtrace (eGFR) byla vypočtena podle rovnice MDRD (Modification of Diet in Renal Disease): $MDRD = 175 \times (\text{sérový kreatinin v mg/dl})^{-1,154} \times (\text{věk v letech})^{-0,203} \times (0,742 \text{ pro ženy})$

Statistická analýza: SAS (Statistical Analysis Software, verze 9.1, Carry USA).

Výsledky

Průměrný věk vyšetřených osob byl 58,2 let. Charakteristiku souboru vyšetřeného v diabetologických ambulancích uvádí tab. Pozitivní mikroalbuminurie (MA) byla nalezena u 19,96 % vyšetřených z celého souboru. U pacientů s DM1T byla nalezena pozitivní MA ve 24,24 %, u pacientů s DM2T v 19,16 %. Proteinurie (PU) byla pozitivní u 11,36 % z celého souboru, z toho u 17,78 % osob s DM1T a 10,21 % osob s DM2T. Graf 1 přehledně shrnuje prevalenci negativních a pozitivních nálezů MA/PU. Pouze u 1,43 % osob byla nalezena pozitivita PU bez přítomné MA.

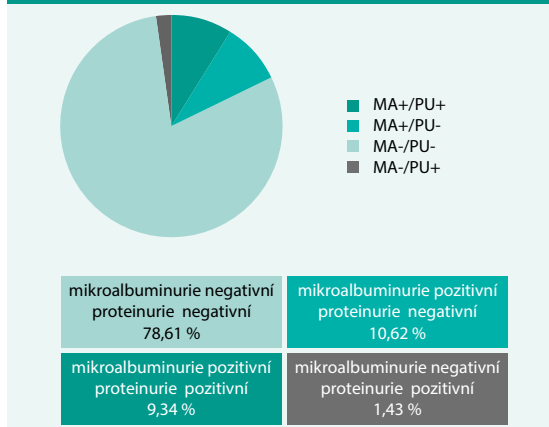
Medián trvání diabetu byl u pacientů s negativní mikroalbuminurií 5 let, u pacientů s pozitivní mikroalbuminurií 7 let a u pacientů s proteinurií 11 let.

Rozložení eGFR zobrazuje graf 2. Graf 3 ukazuje rozložení pozitivitu MA/PU u podskupin podle eGFR. Z rozboru vyplývá, že u osob se středně závažným poklesem eGFR (0,5–0,99 ml/s/1,73 m²) je negativní nález MA u 63,23 % a PU u 71,62 %, u osob s eGFR v rozmezí eGFR 0,25–0,49 ml/s/1,73 m² je negativní nález MA u 15,38 % a PU u 7,69 %.

Diskuse

Jednotlivá stadia diabetické nefropatie (DN) byla popsána před řadou let C. A. Mogensenem [2]. Byla defi-

Graf 1. Vztah mezi pozitivitou nálezů mikroalbuminurie (MA) a proteinurie (PU)



nována pro pacienty s DM1T. Popsaná stadia jsou velmi dobře známá – hyperfiltrace, latentní stadium, mikroalbuminurie (incipientní DN), proteinurie (manifestní DN), renální insuficience, selhání ledvin [3]. U pacientů s DM1T je poměrně vzácně příčinou selhání ledvin jiné onemocnění.

U pacientů s DM2T je situace naprosto odlišná. Typická DN, tedy poškození vznikající pouze v důsledku hyperglykemie [4], je přítomna pouze u části nemocných. Selhání ledvin vzniká často jako důsledek nefrosklerózy, chronické intersticiální nefritidy, stenózy renálních arterií a z dalších příčin [5]. V těchto případech je zjištěna redukováná glomerulární filtrace (GFR) bez předchozí pozitivní albumin/proteinurie [6]. Z klinického hlediska je důležitá skutečnost, že v takovémto případě, s ohledem na účinnou intervenci, není rozhodující, jaký má na nově zjištěném snížení GFR podíl DN, protože vliv kompenzace diabetu na pokles GFR je minimální. Těsná kompenzace diabetu prokazatelně snižuje riziko vzniku mikroalbuminurie a riziko přechodu do manifestní DN, na další progresi poškození ledvin však zásadní vliv nemá. Tato skutečnost byla racionálním důvodem pro zavedení termínu diabetické onemocnění ledvin [7].

Důsledná intervence hypertenze a použití farmak ze skupiny antihypertenziv ovlivňujících angiotenzin-reninový systém (ACE inhibitory, sartany) snižují rychlost poklesu GFR ve stadiu manifestní DN (přítomná proteinurie) na polovinu, přesto nedovede progresi zastavit. V případě jiné etiologie, než je „čistá DN“, je možné intervencí GFR v některých případech stabilizovat. ACE inhibitory a sartany redukují riziko nově vzniklé DN a snižují progresi v jakékoliv fázi (studie BENEDICT [8], RENAAL [9], IDNT [10]). Superponování antihypertenzního efektu této skupiny je vysvětlováno tím, že způsobují dilataci vas efferens glomerulu, a snižují tak interglomerulární tlak.

Z klinického pohledu je důležitá vazba diabetického onemocnění ledvin ke kardiovaskulárnímu riziku (KVR),

případně k mortalitě [1]. KVR se zvyšuje s pokročilostí deteriorace GFR a se zvyšující se albumin/proteinurií [1].

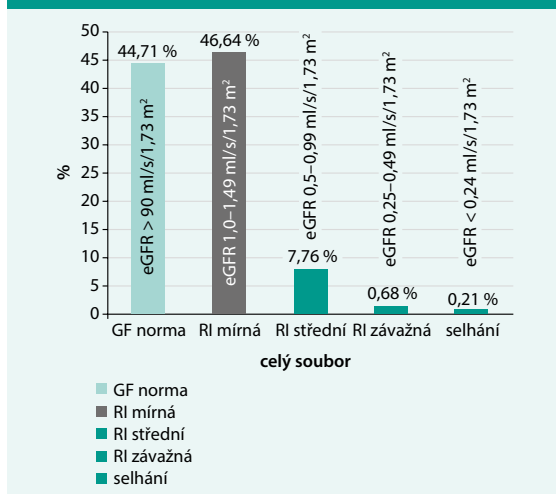
Přítomnost diabetické nefropatie/diabetického onemocnění ledvin lze pro potřeby epidemiologického šetření hodnotit podle přítomnosti MA, resp. PU, nebo podle vyšetření GFR. Za tímto účelem se v současnosti používá vypočtená GFR (eGFR), obvykle podle vzorce MDRD (Modification of Diet in Renal Disease); GFR podle MDRD = $175 \times (\text{sérový kreatinin v mg/dl})^{-1,154} \times (\text{věk})^{-0,203} \times (0,742 \text{ pro ženy})$ [5]. Takto odhadnutá eGFR měla tu nevýhodu, že nadhodnocuje počet nemocných, kteří mají mírně redukovanou glomerulární filtraci, proto je v současnosti preferován výpočet podle vztahu CKD-EPI [11].

Je však zřejmé, že ačkoliv u pacientů s „čistou DN“ koreluje vývoj albuminurie s eGFR, u pacientů DM2T nepodávají tato vyšetření stejnou informaci. V roce 2010 byla na kongresu EASD uveřejněna práce, která analyzovala národní registr pacientů s DM2T [6]. Z 62 621 osob s DM2T mělo renální insuficienci 9 308 pacientů (eGFR pod 60 ml/min). Z tohoto množství bylo 58 % pacientů s normální albuminurií [6]. Až 60 % nemocných se podle této práce dostává do stadia renální insuficience bez jakékoliv možnosti intenzivního ovlivnění procesu, pokud by u pacientů s DM2T byla vyšetřována pouze albuminurie nebo proteinurie bez stanovení koncentrace kreatininu v séru.

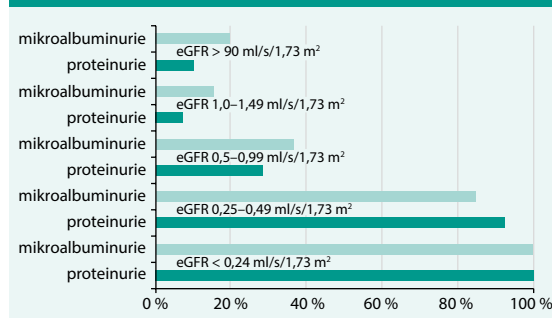
V České republice byla ještě na počátku minulého desetiletí vyšetřována albuminurie pouze u pacientů s DM1T (epidemiologická studie prof. Škrhy [12]). Analýza dat z databáze VZP ukázala, že v roce 2007 bylo vyšetření MA provedeno u 9,1 % osob z celkového počtu 629 537 osob, které byly identifikovány jako diabetici. S rostoucím povědomím o významu stanovení mikroalbuminurie u pacientů s DM2T je zřejmé, že bude vzrůstat počet nemocných s diagnostikovanou DN. Podle dat ÚZIS bylo ke dni 31. 12. 2012 v ČR 97 133 pacientů s DN (66 522 v roce 2005), z toho 35 279 s přítomnou renální insuficiencí [13].

Cílovou populaci jsme volili ve věkovém rozmezí do 65 let. Důvodem bylo racionální rozvažování o významu vyšetření MA a klinickém přínosu pro případnou změnu

Graf 2. Rozložení vypočtené glomerulární filtrace v celém souboru (eGFR)



Graf 3. Procentuální vyjádření pozitivity nálezů mikroalbuminurie nebo proteinurie v podskupinách souboru vyšetřených osob podle vypočtené glomerulární filtrace



léčby pacienta. Pokud je indikováno jako depistáž incipientní diabetické nefropatie, je vyšetření ve vyšších věkových skupinách nepřínosné, protože s ohledem na časový vývoj je velmi pravděpodobné, že u nemocného se zachycenou albuminurií v 70 letech nevzniká při intenzivní terapii dostatečný časový prostor k tomu, aby se mohla vyvinout pokročilá stadia renální insuficience. Pokud by MA byla vyšetřována pouze jako ukazatel kardiovaskulárního rizika, pak se nabízí otázka, jak lze zintenzivnit terapii, jestliže prakticky každý pacient s diabetem by měl být dobře kompenzován, měl by mít normální hodnoty krevního tlaku a lipidů, což je vše samo o sobě neúčinnější prevalence kardiovaskulárních komplikací.

Naše nálezy potvrzují, že se ve vysokém procentu u osob s diabetem a sníženou eGFR musí jednat o jinou příčinu deteriorace renálních funkcí, než je hyperglykemie, a to proto, že je přítomna redukce eGFR a není přítomen nález MA/PU. Podle výsledků je ve věku do 65 let pouze malé procento pacientů s proteinurií subglomerulární etiologie, což jsou nemocní, kteří mají negativní MA a pozitivní PU.

Limitem naší práce může být použitá metoda stanovení MA/PU, nicméně za běžné klinické situace lze předpokládat velmi dobrou korelaci se stanovení MA v laboratoři z 24hodinového sběru. Námí zvolený výpočet odpovídá dobře provedené studii, přičemž podle recentních publikací (i když na populaci subsaharské Afriky) lze považovat korelaci výsledků mezi výpočty podle MDRD a CKD-EPI za velmi dobrou [15]. Porovnání výsledků s nálezy publikovanými ve světové literatuře je prakticky nemožné, protože nejsou k dispozici práce hodnotící ekvivalentní skupinu pacientů s diabetem, kteří jsou sledováni u specialistů – diabetologů.

Závěr

Projekt IDN-Micro je první pilotní studií, která vyhodnocuje prevalenci mikroalbuminurie u nemocných s diabetes mellitus mladších 65 let a současně koreluje tento nález s eGFR. Dokládá vysokou prevalenci pozitivních nálezů MA a PU, a zejména skutečnost, že u významné části nemocných s diabetem je příčinou deteriorace ledvinných funkcí jiná příčina než hyperglykemie. Je zřejmé, že i u relativně mladých pacientů je nutné nejméně jednou ročně vyšetřit sérové koncentrace kreatininu a zhodnotit eGFR [16]. S potěšením můžeme konstatovat, že kreatinin v séru je nejčastějším laboratorním vyšetřením u pacientů s diabetem, podle analýzy dat VZP byl v roce 2013 stanoven nejméně jednou za rok u 70,3 % ze všech nemocných, kteří jsou vedeni u VZP jako diabetici, což je vyšší procento, než u vyšetření lipidů nebo glykohemoglobinu [17].

Práce vznikla s podporou Diabetické asociace České republiky v rámci projektu IDN-Micro. Na projektu spolupracovali a data poskytli MUDr. D. Bartášková, MUDr. H. Dvořáková Romanová, MUDr. J. Houdová, MUDr. Š. Kubánková, MUDr. V. Kutějová, MUDr. J. Psottová, MUDr. R. Pluschke.

Literatura

1. McCullough PA, Bakris GL, Owen WF Jr et al. Slowing the progression of diabetic nephropathy and its cardiovascular consequences. *Am Heart J* 2004; 148(2): 243–251.
2. 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): S64–S78.
3. Bakris GL. Recognition, pathogenesis, and treatment of different stages of nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 2011; 86(5): 444–456. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4065/mcp.2010.0713>>.
4. Warram JH, Scott LJ, Hanna LS et al. Progression of microalbuminuria to proteinuria in type 1 diabetes: nonlinear relationship with hyperglycemia. *Diabetes* 2000; 49(1): 94–100.
5. Kvapil M. Význam farmakologické intervence diabetické nefropatie ve vztahu k epidemiologickým důsledkům. *Farmakoterapie* 2013; 9(6): 661–664
6. Svensson MK, Cederholm J, Eliasson B et al. [Swedish National Diabetes Register]. Albuminuria and renal function as predictors of cardiovascular events and mortality in a general population of patients with type 2 diabetes: a nationwide observational study from the Swedish National Diabetes Register. In: Abstracts of the 46th General Assembly of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Stockholm, Sweden. September 20–24, 2010. *Diabetologia* 2010; 53(Suppl 1): S473.
7. Ahn SH, Susztak K. Getting a notch closer to understanding diabetic kidney disease. *Diabetes* 2010; 59(8): 1865–1867.
8. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP et al. Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351(19): 1941–1951.
9. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 861–869.
10. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 851–860.
11. Silveiro SP, Araújo GN, Ferreira MN et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation pronouncedly underestimates glomerular filtration rate in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34(11): 2353–2355. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc11-1282>>.
12. Škrha J. Diabetes mellitus 2002 v České Republice – Epidemiologická Studie. *DMEV* 2005; 8(1): 5–12.
13. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Dostupné z WWW: <www.uzis.cz>.
14. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 1. typu. Dostupné z DOI: <http://www.diab.cz/dokumenty/standard_dm1_12.pdf>.
15. Agoons DD, Balti EV, Kaze FF et al. Performance of three glomerular filtration rate estimation equations in a population of sub-Saharan Africans with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2016; 33(9): 1291–1298. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dme.12996>>.
16. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.861>>.
17. Pavlík T, Klika P, Kovalčíková P et al. Základní analýza údajů o pacientech s diabetes mellitus. *DMEV* 2015; 18(Suppl 1): 21.

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSC., MBA

✉ milan.kvapil@fnmotol.cz

Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

www.fnmotol.cz

Doručeno do redakce 10. 9. 2016

Přijato po recenzi 10. 10. 2016