

Originalni rad

Biopsija bubrega kod bolesnika sa dijabetesom (iskustvo Nefrološkog odjela Klinike za unutrašnje bolesti UKC Banjaluka)

Milorad Grujičić¹, Gordana Basta-Jovanović², Aleksandra Salapura³,
Vlastimir Vlatković¹, Dragan Vojvodić¹

¹Nefrološki odjel Klinike za unutrašnje bolesti Univerzitetskog kliničkog centra Banjaluka i Medicinski fakultet Univerziteta u Banja Luci, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

²Institut za patologiju Kliničkog centra Srbije, Beograd

³Klinika za patologiju Univerzitetskog kliničkog centra Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Kratak sadržaj

Uvod. Bolesnici sa dijabetes melitusom mogu osim dijabetesne nefropatije da imaju i nedijabetesnu bolest bubrega koja se najbolje dokazuje biopsijom bubrega. Cilj rada je da se biopsijom bubrega utvrdi učestalost i vrsta nedijabetesne bolesti bubrega kod bolesnika sa dijabetesom.

Metode. U periodu od aprila 2007. do maja 2013. godine urađeno je devet biopsija (dva muškarca) bubrega kod bolesnika sa dijabetesom na Odjelu za nefrologiju Klinike za unutrašnje bolesti KC Banja Luka. Prosjek trajanja dijabetesa je bio 4,9 godina, retinopatiju je imao jedan, a hipertenziju sedam bolesnika. Biopsija je rađena biopsijskim pištoljem Fast Gun sa iglom promjera 16G, pod kontrolom ultrazvuka (Toshiba Famio 5 sa sondom vodilicom). Uzimana su dva uzorka tkiva: za optičku mikroskopiju i imunofluorescenciju.

Rezultati. Indikacije za biopsiju su bile: nefrotski sindrom kod šest bolesnika, asimptomatske urinarne abnormalnosti (perzistentna proteinurija i/ili mikrohematurija) kod dva, sistemski lupus eritematodes kod jednog. Kod šest pacijenata je postavljena patohistološka dijagnoza dijabetesne nefropatije, dva pacijenta su imala kombinovano dijabetesnu nefropatiju sa drugom bolešću bubrega (jedan sa hipertenzivnom nefroangiosklerozom, a drugi sa lupus nefritisom) i jedan pacijent primarni membranozni glomerulonefritis.

Zaključak. Biopsija bubrega kod naših devet bolesnika sa dijabetesom je pokazala da su tri bolesnika (33,3%) imala nedijabetesnu bolest bubrega. Dva od tri bolesnika sa nedijabetesnom bolesti bubrega su imala glomerulsku, a jedan vaskularnu bolest bubrega (hipertenzivna nefroangiokslerozu). Iako je uzorak bolesnika manji u poređenju sa studijama drugih autora, naša prva iskustva ukazuju da postoji značajan procenat bolesnika sa dijabetesom koji imaju nedijabetesnu bolest bubrega, što se sigurno može dokazati samo biosijom bubrega.

Ključne riječi: dijabetes melitus, biopsija bubrega, dijabetesna nefropatija, nedijabetesna bolest bubrega

Adresa autora:

Doc. dr Milorad Grujičić

*UKC Banja Luka, Klinika za unutrašnje
bolesti, odjel nefrologija*

*Ulica 12 beba, 78 000 Banja Luka
grujicic-m@hotmail.com*

Uvod

Posljednjih decenija šećerna bolest, odnosno njena kasna komplikacija dijabetesna nefropatija, postala je najčešći pojedinačni uzrok terminalnog stadijuma hronične bubrežne insuficijencije u SAD i većini evropskih zemalja [1]. Porast procenta dijabetesne nefropatije kao uzroka terminalne bubrežne insuficijencije, posljedica je stalnog povećanja prevalencije šećerne bolesti, pogotovo tipa II (koji je danas 10 puta češći nego tip I dijabetesa), kao i produženja životnog vijeka bolesnika sa dijabetesom koji onda dožive i kasne komplikacije bolesti [2].

Dijabetesna nefropatija nije jedini oblik bubrežne bolesti koji se javlja kod bolesnika sa dijabetesom. Dijabetičari mogu da imaju i nedijabetesnu bolest bubrega, npr. glomerulsku (ali i tubulointersticijsku ili vaskularnu), koja se najbolje dokazuje biopsijom bubrega. Mnogi oblici nedijabetesne bolesti bubrega mogu se veoma uspješno liječiti (npr. glomerulonefritis imunosupresivnom terapijom), za razliku od dijabetesne nefropatije, koja u razvijenom obliku sa manifestnom proteinurijom ima progresivan tok i dovodi do terminalne bubrežne insuficijencije. Zbog toga je veoma važno dijagnostikovanje nedijabetesne bolesti bubrega jer se time značajno poboljšava prognoza bolesti bubrega kod bolesnika sa dijabetesom [2].

Biopsija bubrega je najbolji način dijagnostikovanja nedijabetesne bolesti bubrega kod bolesnika sa dijabetesom, ona je putokaz u terapiji, ali i pokazatelj prognoze. Biopsijom bubrega mogu se dobiti tri vrste patohistološkog nalaza: a) da pacijent ima dijabetesnu nefropatiju, b) da ima kombinovano dijabetesnu nefropatiju i drugu nedijabetesnu bolest bubrega (najčešće glomerulonefritis), c) da ima samo nedijabetesnu bolest bubrega.

Indikacije za biopsiju bubrega kod bolesnika sa dijabetesom su:

1. Nefrotski sindrom kod bolesnika sa dijabetesom i anamnezom o bolesti kraćoj od 10 godina ili odsustvom dijabetesne retinopatije;
2. Naglo pogoršanje proteinurije (nefrotskog ranga) kod bolesnika sa dijabetesom ili nagla pojava proteinurije (koja nije bila prisutna ranije), koja nije vezana za

infekciju i perzistira;

3. Makro ili mikrohematurija kod bolesnika sa dijabetesom (koji nisu karakteristični za dijabetesnu nefropatiju, pogotovo uz prisustvo eritrocitnih ili granuliranih cilindara koji su karakteristični za glomerulonefritis).

Cilj rada je da se analiziraju rezultati biopsije bubrega kod bolesnika sa dijabetesom i utvrdi učestalost i vrsta nedijabetesne bolesti bubrega.

Metode rada

Od aprila 2007. do maja 2013. na Klinici za unutrašnje bolesti KC Banjaluka, odjel nefrologija, urađeno je 157 biopsija bubrega, od čega devet biopsija kod bolesnika sa dijabetesom. Biopsija je rađena biopsijskim pištoljem Fast Gun, sa šupljom sondom vodilicom, promjer igle 16G. Rađena je pod kontrolom ultrazvuka (ultrazvučni aparat Toshiba Famio 5) i punktiran donji pol lijevog bubrega. Proteiunurija prije biopsije bubrega je bila 1,2-14 grama/dan. Prosječno trajanje dijabetesa kod naših pacijenata 4,9 godina (najkraće trajanje dijabetesa bilo je jedna godina, a najduže 18 godina), retinopatiju je imao jedan pacijent (dijabetičar 18 godina), a hipertenziju sedam pacijenata. Bilo je sedam žena i dva muškarca.

Prije biopsije svi bolesnici su detaljno ispitani, što je obuhvatilo: laboratorijske analize (sedimentacija, krvna slika, glikemija, proteino-gram, bilirubini, transaminaze, LDH, urea, kreatinin, acidum uricum, jonogram, urin: albumin i sediment, urinokultura), Rentgen pluća, tumorske markere, ultrazvuk abdomena i bubrega, pregled očnog dna, markere hepatitisa, imunološke analize (C3 i C4 komplement, ANA, antidsDNA, cANCA, pANCA), pregled ginekologa (žene) ili urologa (muškarci).

Biopsijom su uzimana dva uzorka tkiva bubrega: jedan za optičku mikroskopiju i jedan za imunofluorescenciju. Patohistološke analize tkiva bubrega rađene su u početku u Kliničkom centru Srbije, Institut za patologiju, a posljednje tri godine na Klinici za patologiju Univerzitetskog kliničkog centra u Banjaluci.

Rezultati

Klinički podaci o bolesnicima i indikacije za biopsiju prikazane su u tabeli 1. Indikacije za biopsiju kod naših pacijenata su bile: nefrotski sindrom kod šest pacijenata, asimptomatske urinarne abnormalnosti (perzistentna proteinurija i/ili mikrohematurija) kod dva, sistemski lupus eritematodes kod jednog. Biopsije su protekle bez komplikacija.

Rezultati patohistološke analize uzoraka prikazani su takođe u tabeli 1. Kod šest bolesnika postavljena je patohistološka dijagnoza dijabetesne nefropatije, iako je kod većine trajanje dijabetesa bilo manje od pet godina. Samo jedan od njih imao je klasičnu nodularnu glomerulosklerozu Kimmelstiel-Wilson. Dva pacijenta su imala kombinovano dijabetesnu nefropatiju sa drugom bolešću: jedan kombinovano sa hipertenzivnom nefroangiosklerozom, a drugi sa lupus nefritisom. Kod jednog bolesnika dijagnostikovano je primarni membranozni glomerulonefritis bez dijabetesne nefropatije.

Biopsijom bubrega je otkriveno da 3 (33,3%) bolesnika ima nedijabetesnu bolest bubrega – izolovanu ili udruženu s dijabetesnom nefropatijom.

Kod bolesnika s kombinovanim sistemskim lupusom i dijabetesnom nefropatijom sprovedena je imunosupresivna terapiju lupus nefritisa mikofenolat mofetilom i srednjim dozama prednizolona tokom 12 mjeseci. Potom je prekinuta terapija mikofenolat mofetilom i postepeno smanjivana doza prednizolona do potpunog prekida. Sve vrijeme bolesnik je liječen ACE inhibitorima. Postignuta je parcijalna remisija nefrotskog sindroma uz očuvanu bubrežnu funkciju tokom cijelog vremenjena praćenja (oko tri godine). Kontrolu glikemije smo postigli prevođenjem sa oralnih antidi-jabetika na inzulin.

Kod pacijenta s primarnim membranoznim glomerulonefritisom, sprovedena imunosupresivna terapija pulsanim fozama ciklofosfamida i prednizolon tabletama nije dala odgovor. Nakon šest mjeseci uveden je u terapiju ciklosporin A sa prednizolonom. Terapija je trajala 18 mjeseci i dovela do parcijalne remisije bolesti sa očuvanom bubrežnom funkcijom.

Kod pacijenta sa kombinovanom dijabetesnom terapijom i hipertenzivnom nefroangiosklerozom sprovedena je kontrola glikemije sa striktnom kontrolom krvnog pritiska (traje tek tri mjeseca).

Tabela 1. Klinički podaci, indikacije za biopsiju i patohistološki nalaz bolesnika sa dijabetesom kojima je urađena biopsija bubrega

Bolesnik	Dob, godine	Pol	Trajanje bolesti, god	Indikacija za biopsiju	Patohistološka dijagnoza
1. V.V.	45	Ženski	5	Nefrotski sindrom	Primarni membranozni glomerulonefritis
2. S.R.	62	Muški	3	Perzistentna proteinurija mogući donor bubrega	Dijabetesna nefropatija II stepena (kontraindikacija za donorstvo)
3. D.M.	43	Muški	2	Perzistentna proteinurija sa granuliranim cilindrima	Dijabetesna nefropatija II stepena
4. L.M.	67	Ženski	3	Nefrotski sindrom sa pogoršanjem funkcije (i ANA+)	Dijabetesna nefropatija II stepena + lupus nefritis
5. N.B.	63	Ženski	6	Nefrotski sindrom (naglo nastao)	Dijabetesna nefropatija III stepena
6. P.M.	60	Ženski	2	Nefrotski sindrom	Dijabetesna nefropatija II stepena
7. Š.D.	57	Ženski	5	Nefrotski sindrom (masivna proteinurija)	Dijabetesna nefropatija II stepena
8. M.D.	46	Ženski	1	Sistemski lupus sa susp. lupus nefritisom	Dijabetesna nefropatija II stepena bez lupus nefritisa
9. Đ.V.	63	Ženski	18	Nefrotski sindrom, naglo nastao (i + antidsDNA)	Dijabetesna nefropatija III stepena + hipertenzivna nefroangioskleroza

Diskusija

Bolesnici sa dijabetesom mogu pored dijabetesne nefropatije, kao kasne komplikacije bolesti koja ima sporo progresivan tok, ali u velikom procentu dovodi do terminalne bubrežne insuficijencije, da imaju i nedijabetesnu bolest bubrega. Najčešće je to neki od tipova glomerulonefritisa koji se mogu vrlo uspješno liječiti.

Udio nedijabetesne bubrežne bolesti kod bolesnika sa dijabetesom u više objavljenih studija je različit [2-9] (Tabela 2).

Za dijagnozu nedijabetesne bolesti bubrega kod bolesnika sa dijabetesom vrlo je važan klinički atipičan tok bolesti uz izostanak promjena na ciljnim organima koje uzrokuje dugogodišnji dijabetes (retinopatija, neuropatija), a laboratorijski, prisustvo dismorfnih eritrocita i eritrocitnih cilindara u urinu. Biopsija bubrega kod bolesnika sa dijabetesom je opravdana kada se sumnja na nedijabetesnu bolest bubrega, jer se dokazivanjem nedijabetesne bolesti bubrega omogućava kauzalna terapija, što može znatno poboljšati prognozu bubrežnog oboljenja ovih pacijenata.

Yaqub i saradnici [9] navode da je od 68 pacijenata sa dijabetesom kojima je urađena biopsija bubrega statistički značajno kraće trajanje dijabetesa kod pacijenata kod kojih je dokazana nedijabetesna bolest bubrega nego kod pacijenata koji su imali dijabetesnu nefropatiju.

Najčešće nedijabetesne bolesti bubrega su IgA nefropatija [8], membranozni glomerulonefritis [5], tubulointersticijske bolesti [9] ili

podjednaka učestalost tubulointersticijskih bolesti i glomerulopatija [7]. Kao čest nalaz navodi se i glomerulonefritis sa stvaranjem polumesaca [9] i fokalnosegmentna glomeruloskleroza [2].

Procenat nedijabetesne bolesti bubrega kretao se između 7,8% kod autora iz Kine [8], 63,7% kod autora iz Hrvatske [2] i 69% kod onih iz Pakistana [9]. Taj procenat zavisi od dužine trajanja bolesti prije biopsije (duže trajanje - veća šansa da se već razvila dijabetesna nefropatija), kao i selektivnosti pri izboru bolesnika za biopsiju [10-13]. Tako su biopsije bubrega bolesnika sa dijabetesom u studiji Zhuo i saradnika [8] kao i Prakasha i saradnika [7] rađena neselektivnije i nakon duže evolucije bolesti, zbog čega su bolesnici češće imali dijabetesnu nefropatiju.

Kod bolesnika liječenih na nefrološkom odjelu Klinike za unutrašnje bolesti Banja Luka, nedijabetesne bubrežne bolesti dijagnostikovane su kod 33,3% (tri od devet bolesnika). Biopsija bubrega je urađena relativno malom broju bolesnika u odnosu na druge autore, što je i glavni nedostatak ovog rada. Ipak, procenat dokazanih nedijabetesnih bubrežnih bolesti kod naših bolesnika sa dijabetesom slaže se sa rezultatima u literaturi. Prosječno trajanje dijabetesa je nešto kraće nego kod drugih autora. Samo jedan pacijent imao je dijabetesnu retinopatiju, što govori o selektivnijem izboru. Kod nekoliko bolesnika dobijena je dijagnoza dijabetesne nefropatije u ranijim stadijumima bolesti i to kod bolesnika kod kojih je trajanje dijabetesa bilo znatno kraće od 10 godina.

Tabela 2. Rezultati biopsije bubrega kod bolesnika sa dijabetesom prikazani u studijama drugih autora

	Broj bolesnika	DN	NBB	Procenat NBB	Prosječno trajanje dijabetesa
Galešić i saradnici [2]	11	4	7	63,7%	6,5 godina
Ghani i sar. [3]	31	17	14	45,2%	9,33 godine
Yum i sar. [4]	18	10	8	44%	Nije navedeno
Castellano i sar. [5]	20	9	11	55%	Nije navedeno
Mak i sar. [6]	51	34	17	33,3%	Nije navedeno
Prakash i sar. [7]	260	228	32	12,3%	< 5 g - 43,7% 5- 9 g - 25% >10 g - 31,2%
Zhuo i sar. [8]	244	223	19	7,8%	Nije navedeno
Yaqub i sar. [9]	68	23	45	69%	9 godina

DN - dijabetesna nefropatija, NBB - nedijabetesna bolest bubrega (sama ili udružena sa dijabetesnom nefropatijom)

Zaključak

Od devet bolesnika sa dijabetesom, kojima je urađena biopsija bubrega na Odjelu nefrologije Klinike za unutrašnje bolesti, tri su imala nedijabetesnu bolest bubrega i to dva glomerulsku i jedan vaskularnu bolest (hipertenzivna nefroangioskleroza). Iako je uzorak bolesnika manji u poređenju sa drugim autorima, naša prva iskustva ukazuju na

značajan procenat bolesnika sa dijabetesom koji imaju nedijabetesnu bolest bubrega, što se sigurno može dokazati samo biopsijom bubrega. Postavljanje dijagnoze nedijabetesne bolesti bubrega biopsijom bubrega omogućava sprovođenje kauzalne terapije i predstavlja putokaz u prognozi.

Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.
The authors declare no conflicts of interest.

Literatura

1. Reutens AT, Prentice L, Atkins R. The epidemiology of diabetic kidney disease. In: Ekoé J, Rewers M, Williams R, Zimmet P, editors. The epidemiology of diabetes mellitus. 2nd ed. Chichester: John Wiley and Sons; 2008. pp. 499-518.
2. Galešić K, Sabljarić Matovinović M, Prkačin I, Kovačević-Vojtušek I. Dijabetička nefropatija I primarne bolesti glomerula. Lijec Vjesn 2009;131:141-145.
3. Ghani AA, Al Waheeb S, Al Sahow A, Hussain N. Renal biopsy in patients with type 2 diabetes mellitus: indications and nature of the lesion. Ann Saudi Med 2009;29(6):450-453.
4. Yum M, Maxwell DR, Hamburger R, Kleit SA. Primary glomerulonephritis complicating diabetic nephropathy: report of seven cases and review of the literature. Hum Pathol 1984;15(10):921-927.
5. Castellano I, Covarsi A, Novillo R, Gomez-Martino JR, Ferrando L. Renal histological lesions in patients with type II diabetes mellitus. Nephrologia 2002;22(2):162-169.
6. Mak SK, Gwi E, Chan KW, Wong PN, Lo KY, Lee KF, Wong AK. Clinical predictors of non-diabetic renal disease in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. Nephrol Dial Transplant. 1997;12(12): 2588-2591.
7. Prakash J, Sen D, Usha Kumar NS. Non diabetic renal disease in patient with type 2 diabetes mellitus. J Assoc Physicians India 2001;49:415-420.
8. Zhuo L, Zou G, Li W, Lu J, Ren W. Prevalence of diabetic nephropathy complicating non-diabetic renal disease among Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. Eur J Med Res 2013;18:4. doi: 10.1186/2047-783X-18-4.
9. Yaqub S, Kashi W, Hussain SA. Non-diabetic renal disease in patients with type-2 diabetes mellitus. Saudi J Kidney Dis Transpl 2012;23(5):1000-1007.
10. Olsen S, Mogensen CE. How often is NIDDM complicated with nondiabetic renal disease? An analysis of renal biopsies and the literature. Diabetologia 1996;39:1638-1645.
11. Christensen PK, Lørsen S, Horen T, et al. Causes of albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus without diabetic retinopathy. Kidney Int 2000;58:1719-1731.
12. Izzedine H, Fongoro S, Pajot O. Rethinopathy, hematuria and diabetic nephropathy. Nephron 2001;88:382-383.
13. Balal M, Paydas S, Seyrek N, Karayaylali I, Gonlusen G. Other glomerular pathologies in three patients with diabetes mellitus. Ren Fail 2004;26:185-188.

Renal biopsy in diabetic patients (experience of Nephrology Department of Clinic for Internal Diseases UCC Banjaluka)

Milorad Grujičić¹, Gordana Basta- Jovanović², Aleksandra Salapura³, Vlastimir Vlatković¹, Dragan Vojvodić¹

¹The Department of Nephrology of Clinic for Internal Diseases, The University Clinical Centre Banjaluka and The Faculty of Medicine, University of Banjaluka, the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

²The Institute of Pathology, The Clinical Centre of Serbia, Belgrade

³The Clinic of Pathology, University Clinical Centre Banjaluka, the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Introduction. Apart from diabetic nephropathy diabetic patients may experience a nondiabetic kidney disease and the kidney biopsy is the best way to diagnose it. The aim of the study is to show the frequency and type of nondiabetic kidney disease diagnosed by kidney biopsy in diabetic patients.

Methods. We presented the results of renal biopsy in diabetic patients performed at the Department of Nephrology Clinic for Internal Medicine from April 2007 to May 2013. During the period nine biopsies in diabetic patients were performed (from the total of 157). The biopsy was performed with a biopsy gun- Gun Fast with 16G needle diameter, under control of ultrasound device (Toshiba Famio 5 with probe guide). Two tissue samples were taken: one for optical microscopy and the other for immunofluorescence. The mean duration of diabetes was 4.9 years, in two men and seven women. One patient had retinopathy, whereas seven patients had hypertension.

Results. The indications for biopsy in our diabetic patients were: six patients with nephrotic syndrome, two with asymptomatic urinary abnormalities (persistent proteinuria and/or microhematuria), one patient with systemic lupus erythematosus. Six patients had a histological diagnosis of diabetic nephropathy, two patients had diabetic nephropathy combined with other disease (one combined with hypertensive nephroangiosclerosis and the other with lupus nephritis), and one patient had primary membranous glomerulonephritis.

Conclusion. Renal biopsy in our nine patients with diabetes showed that three patients (33.3%) had nondiabetic kidney disease. In total, two out of three patients with nondiabetic kidney disease had glomerular disease and one had vascular disease (hypertensive nephroangiosclerosis). Although fewer patients were considered in comparison to the studies of the other authors, our first experience shows a significant percentage of diabetic patients with nondiabetic kidney disease, which can only be diagnosed and confirmed by kidney biopsy.

Keywords: diabetes mellitus, kidney biopsy, diabetic nephropathy, nondiabetic kidney disease