

Powody i strategie wczesnego rozpoznawania i leczenia cukrzycowej choroby nerek

W SKRÓCIE

Cukrzycowa choroba nerek występuje u 20-40% chorych na cukrzycę i jest najczęstszą przyczyną przewlekłej choroby nerek oraz schyłkowej niewydolności nerek w Stanach Zjednoczonych. Mimo że American Diabetes Association i National Kidney Foundation zaleciły wykonywanie co roku badań przesiewowych u chorych na cukrzycę, cukrzycowa choroba nerek często pozostaje nierozpoznana. Wczesne rozpoznawanie nefropatii cukrzycowej przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej ma zasadnicze znaczenie dla właściwego postępowania. Szczególną rolę odgrywa pojawienie się mikroalbuminurii, ponieważ nawet niewielkie, niewykrywalne rutynowymi metodami oznaczeń zwiększenie stężenia albumin w moczu pozwala rozpoznać wczesną postać choroby na długo przed pojawieniem się zmniejszonej wartości wskaźnika przesączania kłębuszkowego i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem chorób układu krążenia. Podobnie jak inne formy przewlekłej choroby nerek cukrzycowa choroba nerek powoduje stopniowe pogarszanie się czynności nerek, często nieodwracalne mimo podejmowanego leczenia. W wielu przypadkach cukrzycowej choroby nerek dochodzi do schyłkowej niewydolności nerek, ale więcej chorych umrze z powodu powikłań sercowo-naczyniowych, zanim pojawią się u nich wskazania do zastosowania leczenia nerkozastępczego. Właściwe postępowanie u pacjentów z cukrzycową chorobą nerek obejmuje redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego, regularne wizyty u nefrologa oraz edukację pacjenta.

W Stanach Zjednoczonych stopniowo zwiększa się częstość występowania zarówno cukrzycy, jak i przewlekłej choroby nerek. Według obecnych oszacowań na cukrzycę choruje 7% populacji (ok. 21 mln osób), a przewlekła choroba nerek występuje u 13% populacji (ok. 26 mln osób).^{1,2} Można przyjąć, że histologiczne cechy nefropatii cukrzycowej, takie jak pogrubienie błony podstawnej kłębuszków nerkowych i wzrost ich tkanki łącznej, występują u wszystkich chorych na cukrzycę. Cukrzycowa choroba nerek, za którą uznaje się zwiększenie wskaźnika wydzielania albumin u osoby chorej na cukrzycę, występuje u 20-40% chorych na cukrzycę i jest główną przyczyną schyłkowej niewydolności nerek w Stanach Zjednoczonych.^{1,3} Zwiększona częstość występowania przewlekłej choroby nerek wiąże się bez wątpienia ze wzrostem liczby zachorowań na cukrzycową chorobę nerek i cukrzycę, czego przyczyną jest z kolei coraz częstsze występowanie otyłości.⁴

Częstość występowania cukrzycowej choroby nerek i cukrzycy rośnie, coraz powszechniej cho-

roby te uznawane są za epidemię. Z tego względu American Diabetes Association (ADA) i National Kidney Foundation (NKF) zalecają roczne wykonywanie u chorych na cukrzycę badań przesiewowych w kierunku cukrzycowej choroby nerek, polegających na oznaczaniu stężeń kreatyniny i albumin w surowicy.^{1,3} Mimo tych zaleceń nadal nie rozpoznaje się wszystkich przypadków cukrzycowej choroby nerek w populacji chorych na cukrzycę.⁵⁻⁷ Analiza dokumentacji osób objętych ubezpieczeniem Medicare wykazała, że proteinurię oceniano tylko u 63% chorych na cukrzycę.⁶ Analiza wyników ankiety przeprowadzonej wśród ponad 1000 lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej wykazała, że tylko 12% lekarzy wykryło mikroalbuminurię u ponad połowy swoich pacjentów z cukrzycą typu 2.⁷

W rozpoznawaniu cukrzycowej choroby nerek szczególnie ważna jest ocena mikroalbuminurii, ponieważ nieoznaczalna w rutynowym badaniu utrata niewielkich ilości albumin z moczem jest wczesnym objawem klinicznym nefropatii cu-

Brian Radbill, MD
Barbara Murphy, MD
Derek LeRoith, MD, PhD

Division of Nephrology (B.R., B.M.) and Division of Endocrinology, Diabetes, and Bone Disease (D.L.), Mount Sinai School of Medicine, New York, NY

Rationale and Strategies for Early Detection and Management of Diabetic Kidney Disease
Mayo Clin Proc. 2008; 83(12): 1373-1381

Tłum. dr n. med. Ewa Magdalena Koźmińska

Program edukacyjny koordynowany przez prof. dr hab. med. Lilianę Majkowską

krzycowej, mogącym pojawić się na kilka lat przed zmniejszeniem wartości wskaźnika przesączania kłębuszkowego (GFR – *glomerular filtration rate*). Obecnie badanie można przeprowadzić, wykorzystując kroplę moczu i nie jest już konieczne jego gromadzenie. Na podstawie oceny takiej próbki można łatwo wyłonić chorych ze zwiększonym wydalaniem albumin, mierząc stosunek albumin do kreatyniny (ACR – *albumin-to-creatinine ratio*). Jeśli wartość ACR jest zwiększona, należy podjąć działania zmierzające do opóźnienia progresji cukrzycowej choroby nerek i zminimalizowania ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia, które jest zwiększone nawet we wczesnych stadiach choroby.

Powszechnie wiadomo, że cukrzyca jest czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia, ale lekarze podstawowej opieki zdrowotnej w Stanach Zjednoczonych coraz częściej uznają również przewlekłą chorobę nerek za niezależny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego i zgonu z wszelkich przyczyn.⁸⁻¹¹ W badaniu z udziałem ponad miliona dorosłych chorych leczonych ambulatoryjnie wykazano, że przy GFR <60 ml/min/1,73 m² ryzyko sercowo-naczyniowe oraz ryzyko zgonu z wszelkich przyczyn było zwiększone w każdym stopniu zaawansowania przewlekłej choroby nerek, natomiast przy GFR <15 ml/min/1,73 m² (tj. w przewlekłej chorobie nerek 5. stopnia) ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych zwiększało się 3,5 razy, a ryzyko zgonu 6-krotnie.¹¹ Mikroalbuminuria wiąże się ponadto ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, niezależnie od współistnienia cukrzycy.¹²⁻¹⁴ U chorych na cukrzycową chorobę nerek występowanie cukrzycy i przewlekłej choroby nerek powoduje, że ryzyko sercowo-naczyniowe jest większe; ryzyko to rośnie w miarę postępu zmian w nerkach.¹⁵⁻¹⁷

W niniejszym artykule przedstawiono wyniki przeglądu piśmiennictwa dokonanego w celu wyjaśnienia zasadności i strategii wczesnego rozpoznawania i leczenia cukrzycowej choroby nerek.

Metody

Korzystając z bazy danych National Library of Medicine's PubMed, wybrano doniesienia opublikowane od stycznia 1976 r. do czerwca 2008 r. Do wyszukiwarki wpisano następujące słowa kluczowe: *diabetes, kidney disease, microalbuminuria, glomerular filtration rate* i *diabetic nephropathy*.

Wyniki

Omówienie patofizjologii nerek

Przez nerki przepływa około 25% pojemności wyrzutowej serca. Chociaż 20% osocza przepływającego przez nerki (tj. około 180 l) podlega przesączaniu w kłębuszkach, w moczu obecne są tylko niewielkie ilości białka.¹⁸ Kilka białek osocza przesącza się swobodnie, inne natomiast nie przekraczają bariery przesączania kłębuszkowego z powodu swej wielkości i ładunku. Uważa się, że przyczynami względnej nieprzepuszczalności białek o większym ciężarze cząsteczkowym (tj. >100 kDa) i obdarzonych ujemnym ładunkiem (np. albumin) jest występowanie kilku restrykcyjnych porów oraz ładunek bariery kłębuszkowej.¹⁸

Ostatnio zasugerowano, że w prawidłowych warunkach znaczna część białek osocza, prawdopodobnie na poziomie nerczykowym, jest przesącza w kłębku, a następnie odzyskiwana w komórce cewki bliższej, co zapobiega ich wydalaniu z moczem.¹⁹ Zgodnie z tą koncepcją uszkodzenie przerywające ciągłość bariery przesączania kłębuszkowego lub układu cewki bliższej umożliwia przenikanie do moczu większych i obdarzonych ujemnym ładunkiem białek znajdujących się w surowicy. Pojawienie się tych białek, na ogół albumin, w moczu jest zjawiskiem nieprawidłowym i często jednym z pierwszych sygnałów świadczących o obecności różnych form przewlekłej choroby nerek, w tym cukrzycowej choroby nerek.

Mianem przewlekłej choroby nerek określa się uszkodzenie nerek rozpoznawane na podstawie białkomoczu lub wartości GFR <60 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała (niezależnie od występowania objawów uszkodzenia czynności nerek) utrzymujących się przez co najmniej 3 miesiące.^{8,9} W tabeli 1. przedstawiono stopnie zaawansowania przewlekłej choroby nerek oraz zalecane w każdym z nich metody leczenia. U osób z cukrzycową chorobą nerek proces chorobowy rozpoczyna się przerostem nerek i nadmiernym przesączaniem z powodu zwiększenia przepływu osocza przez nerki. U chorych na cukrzycę typu 1 i cukrzycę typu 2 hiperglikemia przyczynia się do zwiększenia GFR o 5-10%.²⁰⁻²³ Chociaż nie poznano w pełni tego mechanizmu, istnieje zależność między glikozylowaną hemoglobina (HbA_{1c}) a GFR, a przywrócenie prawidłowego stężenia cukru we krwi powoduje normalizację GFR.^{24,25} Do pozostałych czynników wpływających na nadmierne przesączanie należą zwiększone stężenie ketonów, zwiększona aktywność układu hormon wzrostu/insulinopodobny czynnik wzrostu²⁶ oraz zaburzenia prostaglandyn nerkowych i układu kalikreina-kinina. We wczesnych stopniach zaawansowania przewlekłej choroby nerek nieprawidłowości te często towarzyszą powiększeniu nerek.²⁷

Następstwem nadmiernego przesączania jest zwykle utrata obdarzonej ujemnym ładunkiem bariery przesączania kłębuszkowego, co sprawia, że obdarzone ujemnym ładunkiem białka, takie jak albuminy, przenikają przez kłębuszek i trafiają do przestrzeni, w której wytwarza się moczu. Pojawienie się w niej albumin zwiększa ich wydalanie z moczem i dochodzi do mikroalbuminurii. Za mikroalbuminurię uznano wartość współczynnika wydalania albumin mieszczącą się w granicach od 30 do 300 mg/24h, czyli większą niż prawidłowa (<30 mg/24h), ale zbyt małą, by wykryć ją, stosując konwencjonalne metody oznaczeń.⁸ Nadmierne wydzielanie albumin zwiększa się zwykle o 15% rocznie i może prowadzić do wystąpienia makroalbuminurii (>300 mg/24h), a nawet osiągnąć wartości cechujące zespół nerczykowy (>3,5 g/24h).

Pojawienie się makroalbuminurii (tj. czystego białkomoczu) oznacza zapoczątkowanie zmniejszania się GFR.²⁹ Dochodzi wówczas do postępującego zamykania się naczyń włosowatych tkanki łącznej kłębuszków nerkowych i tkanki śródmiąższowej, przez co zmniejsza się powierzchnia przesączania kłębuszkowego, co prowadzi do dalszego zmniejszania się GFR. Niektóre białka są reabsorbowane w cewkach nerkowych i gromadzą się w komórkach nabłonka cewek. Pobudza to uwalnianie cytokin wazoaktywnych

Tabela 1. Stopnie zaawansowania przewlekłej choroby nerek i zalecane postępowanie^a

Stopień zaawansowania	Opis	GFR (ml/min/1,73 m ²)	Postępowanie ^b
1	Uszkodzenie nerek ^c z prawidłową lub zwiększoną wartością GFR	≥90	Leczenie współistniejących chorób, zwalnianie progresji zmian, ^d zmniejszanie ryzyka CVD
2	Uszkodzenie nerek ^c z nieznacznie zmniejszoną wartością GFR	60-89	Oszacowanie progresji na podstawie porównania seryjnych obliczeń wartości GFR po uwzględnieniu stężenia kreatyniny w surowicy i równania MDRD oraz na podstawie obliczenia ACR
3	Umiarkowane zmniejszenie wartości GFR	30-59	Ocena i leczenie powikłań: (1) oznaczenie stężenia fosforu w surowicy, rozważenie podania leków wiążących fosforany i zastosowania diety z ograniczeniem fosforu, (2) pomiar stężeń witaminy D i parathormonu, rozważenie uzupełnienia witaminy D w diecie, (3) oznaczenie stężenia hemoglobiny, rozważenie zastosowania ESA
4	Znaczne zmniejszenie wartości GFR	15-29	Przygotowanie do zastosowania leczenia nerkozastępczego
5	Schyłkowa niewydolność nerek	<15 lub dializowanie	Leczenie nerkozastępcze (jeśli występuje mocznica)

^a ACR – stosunek albumin do kreatyniny, CVD – choroba układu krążenia, ESA – czynnik stymulujący erytropoezę,

GFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego, MFRD – Modification of Diet in Renal Disease

^b Obejmuje leczenie choroby w poprzednich stopniach zaawansowania

^c Oznacza nieprawidłowe wyniki badań histopatologicznych, moczu, krwi lub badań obrazowych

^d Opanowanie glikemii oraz podanie inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę lub antagonistów receptora angiotensyny II

Dane z „Ann Intern Med”.⁹

i zapalnych uszkodzających cewki nerkowe i nasilających uszkodzenie cewek oraz tkanki śródmiąższowej, a także przyczyniających się do zaniku cewek oraz zwłóknienia tkanki śródmiąższowej.³⁰ Następuje wówczas ujemne sprzężenie zwrotne, w którym nasilający się białkomocz pogłębia uszkodzenie cewek i tkanki śródmiąższowej oraz bliznowacenie miąższu nerek, co jeszcze bardziej zmniejsza wartość GFR.³⁰

W rozwoju i progresji mikroalbuminurii oraz cukrzycowej choroby nerek ważną rolę odgrywają zarówno nadciśnienie tętnicze, jak i hiperglikemia. W tabeli 2 przedstawiono zaburzenia towarzyszące mikroalbuminurii. W kilku badaniach wykazano, że u chorych na cukrzycę typu 1 i cukrzycę typu 2 zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi poprzedza mikroalbuminurię lub występuje równocześnie z nią.^{29,31,32} Wśród chorych na cukrzycę typu 1 i cukrzycową chorobę nerek, w grupie cechującej się zwiększonym wydalaniem albumin z moczem stwierdzono wyjściowo nadciśnienie tętnicze (120-139/80-89 mmHg), po czym wartości ciśnienia tętniczego krwi i stężenia albumin w moczu jednocześnie się zwiększały.^{31,32} Następowo to nawet wówczas, gdy przed pojawieniem się mikroalbuminurii nie występowało jawne nadciśnienie tętnicze. U chorych z cukrzycową chorobą nerek w przebiegu cukrzycy typu 1 występowanie zwiększonych wartości ciśnienia tętniczego krwi przed rozpoznaniem cukrzycy korelowało z rozwojem mikroalbuminurii w przyszłości.³³

Jak już wspomniano, hiperglikemia może wpływać na GFR i jest niezbędna dla rozwoju cukrzycowej choroby nerek. Mechanizm uszkodzenia nerki przez zwiększone stężenia glukozy polega prawdopodobnie na nagromadzeniu końcowych produktów zaawansowanej glikacji, ekspresji czynnika wzrostu indukowanego przez glukozę oraz zwiększonej ekspresji czynników zapalenia. Sama hiperglikemia nie wystarcza jednak, by spowodować uszkodzenie czynności nerek.³⁰

Mimo zaburzeń glikemii u większości chorych na cukrzycę nigdy nie pojawiają się kliniczne objawy cukrzycowej choroby nerek. Przemawia to za rolę predyspozycji genetycznej w rozwoju cukrzycowej choroby nerek. Potwierdzają to wyniki badań ujawniających zwiększone ryzyko występowania nefropatii wśród osób, w rodzinie których rozpoznawano to zaburzenie.³⁴⁻³⁶ Niemniej jednak u osób podatnych hiperglikemia odgrywa zasadniczą rolę w postępie choroby od cukrzycowej choroby nerek do niewydolności nerek i schyłkowej niewydolności nerek, co wykazano w Diabetes Control and Complications Trial u chorych na cukrzycę typu 1³⁷ oraz w United Kingdom Prospective Diabetes Study u chorych na cukrzycę typu 2.³⁸ W obu tych badaniach stwierdzono, że duży wpływ na rozwój cukrzycowej choroby nerek ma niewłaściwa kontrola glikemii, co sprawia, że opanowanie hiperglikemii jest podstawą leczenia chorych z cukrzycową chorobą nerek.

Techniki przesiewowe i monitorowanie

American Diabetes Association zaleca, by u chorych na cukrzycę rokrocznie wykonywać badania przesiewowe w kierunku cukrzycowej choroby nerek polegające na oznaczaniu mikroalbuminurii i stężenia kreatyniny w surowicy.³ U chorych na cukrzycę typu 1 badania przesiewowe powinno się rozpocząć po 5 latach od ustalenia rozpoznania, ponieważ co najmniej tyle czasu upływa do pojawienia się pierwszych objawów nefropatii. U chorych na cukrzycę typu 2 badania przesiewowe należy rozpocząć bezpośrednio po rozpoznaniu, początek rozwoju cukrzycy jest bowiem trudny do ustalenia, a przez lata, gdy hiperglikemia lub nadciśnienie tętnicze rozwijały się nierozpoznane, nerki mogły ulec uszkodzeniu.

Po ustaleniu rozpoznania cukrzycowej choroby nerek dalsza ocena powinna się opierać na pomiarach GFR.³ W praktyce klinicznej zwykle oznacza się również albuminurię, by śledzić postęp choroby i zoptymalizować leczenie.

W dalszych częściach artykułu przedstawiono różne metody służące pomiarom GFR i albuminurii, skupiając się na zaletach i wadach każdej z nich.

Wskaźnik przesączania kłębuszkowego. GFR jest wskaźnikiem czynnej masy nerek, dlatego jego oznaczanie jest najbardziej wiarygodną metodą wykrywania i kontroli uszkodzenia nerek. Wartość GFR można zmierzyć bezpośrednio albo obliczyć ze wzoru MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) lub wzoru Cockcrofta i Gaulta. W celu oszacowania GFR nie należy posługiwać się prostym oznaczeniem stężenia kreatyniny w surowicy, ponieważ stężenie to zależy w dużej mierze od masy mięśniowej, opierając się na nim, można zatem zawyżyć lub zaniżyć wartość GFR. Poza tym oczyszczanie z kreatyniny następuje w cewce bliższej, podczas gdy u chorych na bardziej zaawansowaną postać przewlekłej choroby nerek dochodzi do pozanerkowego wydalania kreatyniny, co również może być przyczyną zawyżenia wartości GFR szacowanej na podstawie oznaczenia stężenia kreatyniny.^{3,8,9}

Przyjętym standardowym kryterium pomiaru wartości GFR jest bezpośrednie oznaczenie frakcjonowanego wydzielania polisacharydu fruktozy – inuliny. Jest ona biernie i swobodnie przesączana w kłębuszku, nie jest natomiast wydzielana, reabsorbowana, wytwarzana ani metabolizowana w nerkach. Stosowanie wlewu z inuliny w celu pomiaru wartości GFR jest jednak kosztowne i uciążliwe; metoda ta nie jest ponadto powszechnie dostępna. Alternatywna metoda polega na pojedynczym wstrzyknięciu znakowanego radioizotopem wskaźnika przesączania, np. DTPA (kwasu dietylenotriaminopentaoctowego) znakowanego technetem 99 lub jotalamatu znakowanego jodem 125. Można w ten sposób dokładnie zmierzyć wartość GFR u chorych z niewydolnością nerek, natomiast u osób, u których niewydolność nie występuje, metoda ta zawyża jego wartość, ponadto nie jest powszechnie dostępna.^{8,39}

Zarówno American Diabetes Association, jak i National Kidney Foundation zalecają oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy, a następnie wykorzystanie go podczas obliczania wartości GFR ze wzoru MDRD lub wzoru Cockcrofta i Gaulta.^{1,3} Oba równania

uwzględniają zmienność stężeń kreatyniny uzależnioną od wieku i płci, a równanie MDRD również pochodzenie etniczne.^{40,41} Powszechnie stosowane równanie MDRD jest uznawane za dokładniejsze niż równanie Cockcrofta i Gaulta u chorych z przewlekłą chorobą nerek 2. i wyższego stopnia (GFR <90 ml/min/1,73 m²).⁹ Równanie MDRD opracowano na podstawie bezpośrednich pomiarów wartości GFR i klirensu jotalamatu znakowanego jodem 125, przeprowadzonych u 1628 osób różnego pochodzenia etnicznego, u których występowały rozmaite zaburzenia czynności nerek (cukrzycę rozpoznano u 6%).⁴¹ Wiarygodność tego równania oceniono potem w innej grupie złożonej z ponad 500 osób.⁴¹

Podczas badań oceniających dokładność pomiarów ponad 90% wartości GFR oszacowanych na podstawie równania MDRD mieściło się w zakresie 30% wartości bezpośrednich pomiarów stężenia kreatyniny w porównaniu z 75% wartości oszacowanych na podstawie równania Cockcrofta i Gaulta.⁸ Dokładność oszacowań zwiększa się, gdy laboratorium kalibruje pomiary stężeń kreatyniny z danymi z bazy Cleveland Clinic zawierającej około 9000 pomiarów wartości GFR.⁴² Wiele laboratoriów podejmuje obecnie te niezbędne działania.

Mimo zaleceń American Diabetes Association i National Kidney Foundation nie potwierdzono wiarygodności wzorów MDRD lub Cockcrofta i Gaulta u chorych z nefropatią cukrzycową.⁹ Podczas badania oceniającego ich dokładność, przeprowadzonego niedawno wśród chorych na cukrzycę, u których występuje mikroalbuminuria, stwierdzono, że wartości GFR obliczone na podstawie obu wzorów korelują wprawdzie z wartościami uzyskanymi na podstawie bezpośredniego pomiaru, ale są znacząco zaniżane, zwłaszcza u chorych z mikroalbuminurią.⁴³ Wskaźnik upośledzenia czynności nerek jest również znacznie zaniżony. Czułość obu wzorów w wykrywaniu uszkodzenia czynności nerek wynosi 72% dla MDRD i 66% dla wzoru Cockcrofta i Gaulta. Obliczenia te umożliwiły ponadto dokładne rozpoznanie przewlekłej choroby nerek (potwierdzone uzyskaniem wartości GFR wynoszącej <60 ml/min/1,73 m²) tylko u 51% (MDRD) i 66% (wzór Cockcrofta i Gaulta) uczestników badania.⁴³

W badaniu z udziałem 169 chorych na cukrzycę typu 2, u których występowała makroalbuminuria, oba równania zaniżyły wartość GFR, choć MDRD w mniejszym stopniu niż równanie Cockcrofta i Gaulta.⁴⁴ Podczas jednego z badań oceniano przydatność równań, powtarzając pomiary wartości GFR z użyciem jotalamatu przez 10 lat u 87 chorych na cukrzycę typu 2, u których występowało nadmierne przesączanie, prawidłowa czynność nerek lub przewlekła choroba nerek 2. bądź 3. stopnia.⁴⁵ Zastosowanie obu równań znacząco zaniżało wartość GFR u chorych z nadmiernym przesączaniem lub prawidłową czynnością nerek. W grupie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek 2. lub 3. stopnia wartość GFR oszacowana na podstawie równania MDRD ściśle odpowiadała wartości oznaczonej w badaniu z jotalamatem.⁴⁵

Nie wiadomo, dlaczego u chorych na cukrzycę dokładność obliczeń na podstawie równań MDRD oraz Cockcrofta i Gaulta jest mniejsza. Wskaźnik klirensu kreatyniny zmienia się w zależności od wieku, płci, pochodzenia etnicznego oraz masy ciała,

Tabela 2. Zaburzenia towarzyszące mikroalbuminurii

Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi
Dyslipidemia
Zwiększenie stężenia fibrynogenenu i inhibitora aktywatora plazminogenenu 1
Zwiększenie oporności na insulinę
Nasilenie zaburzeń gospodarki sodem i powodowanych przez nie nieprawidłowości
Nasilenie ucieczki albumin przez ściany naczyń włosowatych
Upośledzenie rozkurczu naczyń zależnego od śródbłonna
Zwiększenie objętości lewej komory serca
Retinopatia cukrzycowa
Neuropatia cukrzycowa
Choroba naczyń obwodowych
Utajona choroba niedokrwienna serca

pewne znaczenie mają tu również masa mięśniowa i dieta. NKF zaleca, by oznaczając GFR u pacjentów otyłych, posługiwać się bezpośrednimi metodami klirensowymi, bowiem w populacji tej często występuje cukrzyca typu 2, a niewiele osób choruje na cukrzycę typu 1.¹ U chorych z nieznacznym zaburzeniem czynności nerek (np. chorych na przewlekłą chorobę nerek 1. lub 2. stopnia) oszacowanie wartości GFR na podstawie równań jest trudne ze względu na przerost i nadmierne przesączanie, które kompensują niedobory spowodowane uszkodzeniem nefronów⁸ i mogą odpowiadać za niektóre z obserwowanych nieścisłości.

Alternatywną metodą będącą obecnie przedmiotem badań jest pomiar stężenia cystatyny C jako namiastki GFR. Cystatyna C jest białkiem osocza swobodnie przesączanym w kłębuszku i niemal całkowicie reabsorbowanym oraz katabolizowanym przez komórki cewek nerkowych. W kilku przeprowadzonych ostatnio badaniach oceniano przydatność wykorzystania stężenia cystatyny C jako alternatywnej metody oszacowania wartości GFR. W praktyce klinicznej nie znalazła ona jednak dotąd zastosowania, nie jest bowiem powszechnie dostępna, jej użycia nie zalecają też ADA ani NKF.

Wstępne wyniki sugerują, że u chorych na cukrzycę pomiary stężenia cystatyny C pozwalają dokładniej przewidzieć wartość GFR niż obliczenia na podstawie wzorów MDRD lub Cockcrofta i Gaulta. W badaniu, w którym uczestniczyły 52 osoby rasy białej chorujące na cukrzycę typu 2, dokładność diagnostyczna pomiarów cystatyny C w wykrywaniu wartości GFR wynoszącej <80 ml/min/1,73 m² wyniosła 90%, a więc była znacząco wyższa niż dokładność oszacowań wykonywanych wyłącznie na podstawie oznaczenia stężenia kreatyniny w surowicy (77%) lub oszacowań na podstawie wzoru Cockcrofta i Gaulta (85%).⁴⁶ W czteroletnim badaniu obserwacyjnym, przeprowadzonym z udziałem 30 Indian Pima chorych na cukrzycę typu 2, oszacowania wartości GFR oparte na oznaczeniach stężenia cystatyny C przyniosły wartości liczbowe zbliżone do wartości GFR, co wykazano za pomocą badania wskaźnika oczyszczania jotalamatu, a między dwoma kolejnymi pomiarami obserwowano korelację wskazującą na

skłonność do pogłębiania się upośledzenia czynności nerek ($r=0,77$).⁴⁷ Oszacowania wartości GFR na podstawie wzorów MDRD lub Cockcrofta i Gaulta nie korelowały natomiast dobrze z klirensem jotalamatu ($r<0,35$).⁴⁷

Te interesujące wyniki wymagają potwierdzenia w większych badaniach. Jeśli tak się stanie, pomiary stężenia cystatyny C mogą zostać wykorzystane w celu dokładniejszego określania stopnia zaawansowania przewlekłej choroby nerek.

Albuminuria. Albuminurię można oceniać w moczu zgromadzonym w ciągu nocy lub podczas 24 godzin, a także za pomocą badania kropli moczu testem służącym pomiarom stosunku albumin do kreatyniny (ACR). U chorych na cukrzycę nie zaleca się stosowania wyłącznie badań za pomocą wskaźnika, ponieważ stężenia białka w moczu wahają się w zależności od stopnia nawodnienia i innych czynników, co może powodować uzyskiwanie wyników fałszywie dodatnich lub fałszywie ujemnych.³

Najchętniej stosowaną metodą ilościowej oceny białkomoczu jest oznaczanie stężenia albumin w 24-godzinnej zbiórce moczu, jest to jednak niewygodne i często prowadzi do błędów związanych ze zgromadzeniem zbyt dużej lub zbyt małej ilości moczu z powodu pominięcia pobrania próbki lub pobrania jej w niewłaściwym czasie. Alternatywnym sposobem jest badanie moczu zgromadzonego podczas nocy, ale krótszy czas zbiórki zmniejsza czułość takiej oceny z uwagi na niewielką ilość moczu.⁸

Zarówno American Diabetes Association, jak i National Kidney Foundation zalecają obecnie pomiar ACR za pomocą badania kropli moczu spełniającego funkcję badania przesiewowego w kierunku nefropatii u chorych na cukrzycę.³ W kilku badaniach stwierdzono jednakową wartość kliniczną oznaczania ACR i oceny moczu zgromadzonego w ciągu 24 godzin.^{8,48-50} Zarówno albuminy, jak i kreatynina są bardzo dobrze rozpuszczalne, a ich rozcieńczenie w moczu jest podobne. Wydalanie kreatyniny jest na ogół stałe, dlatego stosunek albumin do kreatyniny dokładnie odzwierciedla wydalanie białka w ciągu 24 godzin.⁸

Pewne czynniki mogą zwiększać ilość albumin w moczu ponad wartość podstawową, co przyczynia się do uzyskiwania wyników fałszywie dodatnich, nawet jeśli stosuje się pomiar ACR. Do takich czynników należą: wysiłek fizyczny w trakcie 24-godzinnego badania moczu, zakażenie dróg moczowych, gorączka, niewydolność serca, znaczna hiperglikemia, znaczne nadciśnienie tętnicze oraz spożycie białka. Ponadto ilość wydalanych z moczem albumin jest różna u poszczególnych osób, a współczynnik zmienności wynosi nawet 40%.⁵¹ Aby zminimalizować te różnice, zaleca się badanie pierwszej porannej próbki moczu. Jeśli jego wynik będzie dodatni, badanie należy jednak powtórzyć. Nie można przyjąć, że chory wydalą zbyt duże ilości albumin z moczem do czasu uzyskania dwóch nieprawidłowych wyników spośród 3 oznaczeń przeprowadzonych w okresie od 3 miesięcy do pół roku.^{1,3}

Co ważne, wyjściowe stężenie albumin w moczu sięgające górnej wartości normy lub jego wyraźne zwiększenie, nawet jeśli jeszcze mieści się w normie, może zwiastować rozwój cukrzycowej choroby nerek w przyszłości.⁵² Dlatego uzyskiwanie takich wyników nakazuje częstszą obserwację (np. co pół roku), zwłaszcza osób,

u których ryzyko rozwoju cukrzycowej choroby nerek jest zwiększone. U chorych z udokumentowanym uszkodzeniem nerek należy kontynuować coroczne badania wartości ACR, by ocenić progresję zaburzeń i monitorować odpowiedź na leczenie (tab. 1).

Uzasadnienie słuszności wczesnego podejmowania badań przesiewowych

Opóźnianie progresji w kierunku schyłkowej niewydolności nerek. Cukrzycowa choroba nerek, podobnie jak wszystkie formy przewlekłej choroby nerek, przyczynia się do stopniowego pogarszania się czynności nerek, które można opóźniać, posługując się kilkoma strategiami leczniczymi. Wczesne rozpoznanie cukrzycowej choroby nerek pozwala zoptymalizować leczenie zachowawcze i udzielić choremu informacji na temat przebiegu przewlekłej choroby nerek, by mógł on podjąć działania zmierzające do zachowania resztkowej czynności nerek. Do takich działań należą zmniejszenie masy ciała, stosowanie diety niskobiałkowej, zaprzestanie palenia tytoniu oraz unikanie leków uszkadzających nerki,⁵³ szczególnie niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

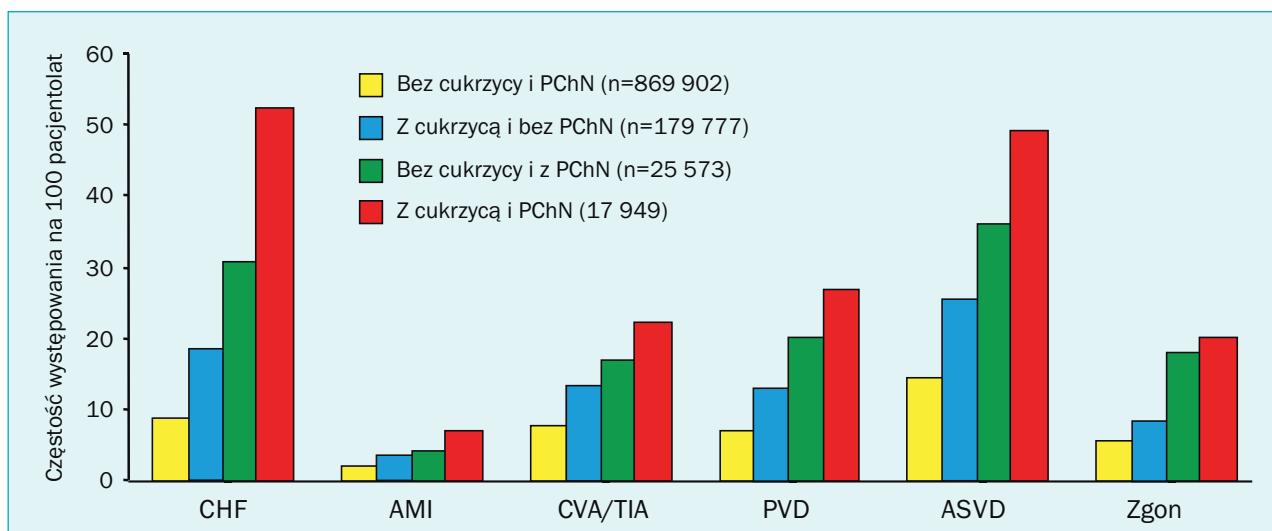
Wczesne uświadomienie sobie zagrożenia cukrzycową chorobą nerek może ponadto skłonić lekarzy do zmiany dawek leków przeciwcukrzycowych i rozważenia częstszego wykonywania badań diagnostycznych. Metformina, powszechnie zapisywana chorym na cukrzycę, wywołuje niekiedy kwasicę mleczanową u chorych, u których szacuje się, że wartość GFR wynosi <60 ml/min/1,73 m²; jej podawanie powinno się przerwać, gdy stężenie kreatyniny w surowicy przekroczy 1,4 mg/dl u kobiet oraz 1,5 mg/dl u mężczyzn.⁵⁴ Ponadto stosowanie u chorych z zaburzoną czynnością nerek dożylnych środków cieniujących i doustnych roztworów fosforanu sodu może spowodować nefropatię wywołaną podaniem środka cieniującego lub ostrą nefropatię fosforanową.

Postępowanie w przypadku schyłkowej niewydolności nerek.

Mimo podejmowanych wysiłków u części chorych na cukrzycową chorobę nerek można spodziewać się rozwoju schyłkowej niewydolności nerek i w konsekwencji konieczności zastosowania jakiejś formy długotrwałego leczenia nerkozastępczego. W Stanach Zjednoczonych zdecydowana większość chorych na schyłkową niewydolność nerek jest poddawana hemodializie,⁵⁵ podczas gdy dzięki właściwemu zaplanowaniu postępowania często można wcześniej znaleźć żyjącego dawcę wśród członków rodziny lub osób niespokrewnionych.

Przygotowanie do leczenia nerkozastępczego wymaga skupienia się na edukacji chorego i okresowym kierowaniu go na konsultację do nefrologa, chirurga naczyniowego oraz do ośrodka przeszczepiania nerek. Skuteczność takiego postępowania w dużej mierze zależy od wczesnego rozpoznania cukrzycowej choroby nerek przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej.

Ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych towarzyszące przewlekłej chorobie nerek. Opracowane wcześniej wytyczne dotyczące wykonywania badań przesiewowych w kierunku nefropatii u chorych na cukrzycę skupiały się na opóźnieniu wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek. Obecnie, poza tym, że przewlekła choroba nerek jest czynnikiem ryzyka rozwoju niewydolności nerek, coraz częściej uważa się ją za ważny czynnik ryzyka sercowo-



□ Rycina. Odsetki powikłań ze strony układu krążenia w latach 2000-2001 na 100 pacjentolat, obserwowane wśród osób niechorujących na cukrzycę ani przewlekłą chorobę nerek (PChN), chorujących na cukrzycę, ale niechorujących na PChN, niechorujących na cukrzycę, ale chorujących na PChN oraz w grupie dotkniętej obiema tymi chorobami. AMI – ostry zawał mięśnia sercowego, ASVD – miażdżycza tętnic, CHF – zastoinowa niewydolność serca, CVA/TIA – powikłania ze strony naczyń mózgowych/przemijające niedokrwienie mózgu; PVD – choroba naczyń obwodowych. Dane z „J Am Soc Nephrol”.⁵⁷

-naczyniowego.⁵⁶ W retrospektywnym badaniu analizującym roszczenia z tytułu ubezpieczenia w grupie ponad miliona osób w wieku co najmniej 65 lat objętych opieką Medicare ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych oceniono jako znacznie większe wśród chorych wyłącznie na przewlekłą chorobę nerek lub cukrzycę, ale największe wśród dotkniętych obiema chorobami (ryc.).⁵⁷ Wyniki te potwierdzono w prospektywnym badaniu epidemiologicznym, które również wykazało zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych z niewydolnością nerek.^{10,11,58,59}

Zwiększone zagrożenie chorobami układu krążenia pojawia się we wczesnym okresie rozwoju przewlekłej choroby nerek, co ujawniono podczas badań wskazujących, że nawet niewielka albuminuria może być czynnikiem przepowiadającym choroby układu krążenia.¹²⁻¹⁴ Na podstawie danych zgromadzonych podczas badania Heart Outcomes Prevention Evaluation stwierdzono, że ryzyko względne wystąpienia zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu oraz zgonu z powodu chorób układu krążenia wynosi w grupie chorych z mikroalbuminurią 1,97 wśród chorych na cukrzycę i 1,61 wśród tych, którzy na nią nie chorują.¹³ Bez względu na współistnienie lub brak cukrzycy mikroalbuminuria okazała się niezależnym i stałym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia. Każde zwiększenie ACR o 0,4 mg/mmol zwiększa zagrożenie powikłaniem ze strony układu krążenia o 5,9%.¹³

Podczas badania przeprowadzonego z udziałem ponad 2500 mężczyzn i kobiet, u których nie wystąpiły dotąd choroby układu krążenia, ryzyko względne wystąpienia powikłania sercowo-naczyniowego zwiększało się ponaddwukrotnie, gdy wydzielenie albumin z moczem wynosiło co najmniej 15 $\mu\text{g}/\text{min}$.¹² Ryzyko to zwiększało się niezależnie od wieku, klirensu kreatyniny, stanu cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, stężenia całkowitego cholesterolu oraz stężenia lipoprotein o dużej gęstości.

Uderzające jest zwłaszcza to, że w przypadku wielu osób z chorobami układu krążenia, zwłaszcza będących w podeszłym wieku, prawdopodobieństwo zgonu, zanim nastąpi progresja w kierunku schyłkowej niewydolności nerek, jest kilkakrotnie większe.⁶⁰ Dlatego mimo że w Stanach Zjednoczonych na przewlekłą chorobę nerek choruje 26 mln osób, schyłkowa niewydolność nerek rozwija się u niewielu z nich.

Wielu lekarzy uznaje, że większość chorych na przewlekłą chorobę nerek umiera z powodu chorób układu krążenia, zanim nastąpi progresja w kierunku schyłkowej niewydolności nerek, ale wśród chorych na cukrzycową chorobę nerek progresja taka jest bardziej prawdopodobna. Istnieje wprawdzie związek między chorobą nerek a zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób układu krążenia, ale nie przeprowadzono badań z grupą kontrolną wskazujących, czy leczenie chorych na przewlekłą chorobę nerek poprawia wyniki leczenia chorób układu krążenia. Zależność ta może zatem wynikać ze współistnienia czynników ryzyka.

Strategie leczenia

Zmniejszenie ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia. Na podstawie wymienionych i innych spostrzeżeń komitetu naukowego American Heart Association i NKF Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, a także Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure zalecają, by pacjentów z cukrzycową chorobą nerek traktować jak grupę zwiększonego ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia.^{56,61,62} Poza działaniami zmierzającymi do opóźnienia progresji choroby nerek postępowanie z pacjentami z cukrzycową chorobą nerek powinno więc polegać na ograniczaniu czynników ryzyka pojawienia się chorób układu krążenia, takich jak nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej

i hiperglikemia; należy ponadto stosować intensywne metody leczenia, zalecane w przypadku pacjentów, u których ryzyko rozwoju chorób układu krążenia jest największe. Ostatnie wytyczne NKF Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, dotyczące postępowania w praktyce klinicznej, zwłaszcza z chorymi na cukrzycową chorobę nerek lub przewlekłą chorobę nerek w stopniu zaawansowania od 1. do 4., zalecają utrzymywanie ciśnienia tętniczego krwi $<130/80$ mmHg, stężenia cholesterolu lipoprotein o małej gęstości <100 mg/dl oraz poziomu HbA_{1c} $<7,0\%$.¹

U większości chorych z zaburzeniami czynności nerek w przebiegu cukrzycy współistnieją nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia, dlatego u większości pacjentów z cukrzycową chorobą nerek należy dążyć do osiągnięcia wymienionych celów terapeutycznych. Trzeba jednak pamiętać, że chorych z poważnym upośledzeniem czynności nerek wykluczano z udziału w większości badań, na wynikach których oparto te zalecenia. Ponadto osiągnięcie niższych od zalecanych wartości ciśnienia tętniczego krwi, stężenia lipoprotein o małej gęstości i poziomu HbA_{1c} lub osiągnięcie zalecanych wartości u chorych na przewlekłą chorobę nerek w 5. stopniu zaawansowania (tj. ESRD) nie zmniejsza dodatkowo ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia, może natomiast wywołać działania niepożądane.⁶³⁻⁶⁵

Opóźnienie progresji cukrzycowej choroby nerek. Od dawna wiadomo, że kluczowym czynnikiem wywołującym progresję przewlekłej choroby nerek jest uaktywnienie układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAAS – renin–angiotensin–aldosterone system). Może to doprowadzić do uszkodzenia nerek na drodze kilku mechanizmów, takich jak układowe i kłębuszkowe nadciśnienie tętnicze, zwiększona przepuszczalność naczyń włosowatych kłębuszków oraz miejscowy stan zapalny w obrębie nerek pod wpływem uwolnienia pewnych chemokin i cytokin sprzyjających włóknieniu.⁶⁶ Inhibitory ACE lub sartany opóźniają zmniejszanie się wartości GFR u chorych z makroalbuminurią i cukrzycą typu 1 lub 2.⁶⁷⁻⁶⁹ Ponadto podstawą leczenia chorych na cukrzycową chorobę nerek jest zahamowanie RAAS za pomocą inhibitorów ACE lub sartanów.

Nie wykazano jednak, że leki należące do którejś z tych grup odwracają lub choćby stabilizują GFR u pacjentów z cukrzycową chorobą nerek. Zwalniają one wprawdzie tempo zmniejszania się wartości GFR, jest to jednak nieznaczny wpływ, a opisywana korzyść wynosi średnio od $+0,8$ do $+1,0$ ml/min/rok w ciągu 3 lat w grupie chorych na cukrzycę typu 2 z makroalbuminurią w porównaniu z grupą placebo.^{68,69} Korzyści wynikające ze stosowania inhibitorów ACE i sartanów u chorych na cukrzycę i schorzenia nerek przebiegające bez białkomoczu pozostają zatem niejasne.

Sugerowano też wykorzystywanie inhibitorów ACE i sartanów w leczeniu chorych na cukrzycową chorobę nerek. W przeprowadzonym niedawno badaniu porównującym skuteczność ramiprylu (inhibitor ACE), telmisartanu (lek z grupy sartanów) i obu tych leków stosowanych w skojarzeniu nie wykazano jednak korzystnego wpływu żadnego z nich ani ich skojarzenia na układ krążenia.⁷⁰ Wśród chorych z grupy telmisartanu ryzyko względne uszkodzenia nerek jest podobne jak w grupie stosującej ramipryl, natomiast skojarzenie obu leków znacząco zwiększało to ryzy-

ko. Ponadto odsetek chorych wymagających dializowania był zbliżony w grupach ramiprylu i telmisartanu oraz wyraźnie większy w grupie skojarzonego leczenia.

Poza stosowaniem inhibitorów ACE lub sartanów opanowanie ciśnienia tętniczego krwi i glikemii, mające na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia, okazało się opóźniać progresję cukrzycowej choroby nerek. Można też skutecznie wpływać na kilka innych dających się modyfikować czynników ryzyka towarzyszących progresji przewlekłej choroby nerek, takich jak otyłość, zaburzenia gospodarki lipidowej, niedokrwistość, dieta wysokobiałkowa oraz palenie tytoniu.⁵³ Nieliczne dane wskazują, że utrata masy ciała i stosowanie statyn mają ochronny wpływ na nerki, natomiast w kilku przeprowadzonych niedawno badaniach nie stwierdzono poprawy wyników leczenia chorób układu krążenia ani nerek dzięki normalizacji stężenia hemoglobiny.⁷¹⁻⁷³

Stosowanie diety niskobiałkowej przez chorych na cukrzycową chorobę nerek budzi kontrowersje. Duże spożycie białka zwiększa wartość GFR i może nasilać przesączanie, co pogłębia uszkodzenie kłębuszków u osób z chorobami nerek. Podczas badania z randomizacją, podczas którego pacjenci otrzymywali dietę niskobiałkową ($0,58$ g/kg/24h) lub dietę zawierającą typową ilość białka ($1,3$ g/kg/24h), nie obserwowano jednak korzystnego wpływu ograniczenia białka w diecie na czynność nerek.⁷⁴ Niemniej jednak większość ekspertów jest zdania, że dieta wysokobiałkowa może przyspieszać progresję przewlekłej choroby nerek. American Diabetes Association zaleca, by chorzy na cukrzycę ograniczali ilość spożywanego białka zwierzęcego do $0,8$ g/kg/24h.³

W przeprowadzonym niedawno badaniu stwierdzono, że wśród chorych na cukrzycę typu 2, którzy zaprzestali palenia tytoniu lub nigdy nie palili, makroalbuminuria występuje rzadziej niż wśród chorych na cukrzycę typu 2 palących tytoń. Spostrzeżenie to sugeruje znaczący wpływ zaprzestania palenia na progresję cukrzycowej choroby nerek u chorych z mikroalbuminurią.

W miarę pogarszania się czynności nerek można spodziewać się rozwoju pewnych zaburzeń metabolicznych, takich jak kwasica metaboliczna, hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperfosfatemia, nadczynność przytarczyc i niedokrwistość. Jak podano w tabeli 1, gdy nastąpi progresja do przewlekłej choroby nerek 3. stopnia ($GFR <60$ ml/min/1,73 m²), należy rozpocząć badania przesiewowe i leczenie powikłań.⁹ Progresja do przewlekłej choroby nerek 4. stopnia ($GFR <30$ ml/min/1,73 m²) jest wskazaniem do przygotowania się do podjęcia leczenia nerkozastępczego oraz skierowania chorego na konsultację nefrologa.⁹

Na ogół wskazane jest wczesne kierowanie chorych na konsultację nefrologa, który może ułatwić leczenie niedokrwistości i zaburzeń mineralnych kości, występujących w przebiegu przewlekłej choroby nerek. Szkoli on również pacjentów w zakresie modyfikacji stylu życia i informuje o możliwościach leczenia nerkozastępczego, jeśli okaże się ono konieczne.

Podsumowanie

Cukrzycowa choroba nerek jest wyjątkowo częstym powikłaniem cukrzycy oraz wiodącą przyczyną przewlekłej choroby nerek

i schyłkowej niewydolności nerek w Stanach Zjednoczonych. W niniejszym artykule przedstawiono i przeanalizowano dane pochodzące z badań przeprowadzonych z udziałem chorych na cukrzycę typu 2. Nie należy przeinterpretować tych danych i wykorzystywać ich w odniesieniu do innych grup, takich jak chorzy na cukrzycę typu 1 lub osoby w podeszłym wieku, bowiem w tych przypadkach nie wszystkie spostrzeżenia i wyniki mogą okazać się adekwatne.

Wczesne rozpoznanie cukrzycowej choroby nerek jest ważne dla opóźnienia progresji zaburzenia czynności nerek oraz zwalczania ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia. Z tego powodu,

a także dlatego, że u chorych na wczesną postać cukrzycowej choroby nerek wyniki oznaczeń stężenia kreatyniny w surowicy i oszacowań wartości GFR często utrzymują się w granicach normy, lekarze podstawowej opieki zdrowotnej, chcąc skutecznie oceniać przesiewowo chorych na cukrzycową chorobę nerek, powinni rozumieć znaczenie pomiarów wydzielenia albumin.

Adres do korespondencji: Derek LeRoith, MD, PhD, Mount Sinai School of Medicine, Department of Medicine, One Gustave L. Levy Pl, Box 1055, Atran Bldg 4-36, New York, NY 10029-6574 USA. E-mail: derek.leroith@mssm.edu

Translated and reproduced with permission from Mayo Clinic Proceedings.

Piśmiennictwo:

1. KDOQI. KDOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(2)(suppl 2):S12-S154.
2. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2007;298(17):2038-2047.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2007. *Diabetes Care.* 2007;30(suppl 1):S4-S41.
4. Engelgau MM, Geiss LS, Saaddine JB, et al. The evolving diabetes burden in the United States. *Ann Intern Med.* 2004;140(11):945-950.
5. Middleton RJ, Foley RN, Hegarty J, et al. The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Jan;21(1):88-92. Epub 2005 Oct 12.
6. McClellan WM, Knight DF, Karp H, Brown WW. Early detection and treatment of renal disease in hospitalized diabetic and hypertensive patients: important differences between practice and published guidelines. *Am J Kidney Dis.* 1997;29(3):368-375.
7. Kraft SK, Lazaridis EN, Qiu C, Clark CM Jr, Marrero DG. Screening and treatment of diabetic nephropathy by primary care physicians. *J Gen Intern Med.* 1999;14(2):88-97.
8. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004 May;43(5)(suppl 1):S1-S290.
9. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification [published correction appears in *Ann Intern Med.* 2003;139(7):605]. *Ann Intern Med.* 2003;139(2):137-147.
10. Weiner DE, Tighiouart H, Stark PC, et al. Kidney disease as a risk factor for recurrent cardiovascular disease and mortality. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(2):198-206.
11. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296-1305.
12. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation.* 2004 Jul 6;110(1):32-35. Epub 2004 Jun 21.
13. Gerstein HC, Mann JFE, Yi Q, et al; HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA.* 2001;286(4):421-426.
14. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a systematic overview of the literature. *Arch Intern Med.* 1997;157(13):1413-1418.
15. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR; UKPDS Group. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* 2003;63(1):225-232.
16. Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke.* 1996;27(11):2033-2039.
17. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2000;160(8):1093-1100.
18. Jefferson JA, Shankland SJ, Pichler RH. Proteinuria in diabetic kidney disease: a mechanistic viewpoint. *Kidney Int.* 2008 Jul;74(1):22-36. Epub 2008 Apr 16.
19. Russo LM, Sandoval RM, McKee M, et al. The normal kidney filters nephrotic levels of albumin retrieved by proximal tubule cells: retrieval is disrupted in nephrotic states. *Kidney Int.* 2007 Mar;71(6):504-513. Epub 2007 Jan 17.
20. Christiansen JS, Frandsen M, Parving HH. Effect of intravenous glucose infusion on renal function in normal man and in insulin-dependent diabetes. *Diabetologia.* 1981;21(4):368-373.
21. Remuzzi A, Viberti G, Ruggenenti P, Battaglia C, Pagni R, Remuzzi G. Glomerular response to hyperglycemia in human diabetic nephropathy. *Am J Physiol.* 1990;259(4, pt 2):F545-F552.
22. Skift P, Vaag A, Hother-Nielsen O, et al. Effects of hyperglycaemia on kidney function, atrial natriuretic factor and plasma renin in patients with insulin-independent diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest.* 1991;51(8):715-727.
23. Christensen PK, Lund S, Parving HH. The impact of glycaemic control on autoregulation of glomerular filtration rate in patients with non-insulin dependent diabetes. *Scand J Clin Lab Invest.* 2001;61(1):43-50.
24. Rigalleau V, Lasseur C, Raffaitin C, et al. Glucose control influences glomerular filtration rate and its prediction in diabetic subjects. *Diabetes Care.* 2006;29(7):1491-1495.
25. Vora JP, Dolben J, Williams JD, Peters JR, Owens DR. Impact of initial treatment on renal function in newly-diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1993;36(8):734-740.
26. Cingel-Ristić V, Flyvbjerg A, Drop SL. The physiological and pathophysiological roles of the GH/IGF-axis in the kidney: lessons from experimental rodent models. *Growth Horm IGF Res.* 2004;14(6):418-430.
27. Trevisan R, Viberti G. Pathophysiology of diabetic nephropathy. In: LeRoith D, Taylor SI, Olesky JM, eds. *Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text.* 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2000;898-909.
28. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Deckert T. Effect of two years of strict metabolic control on progression of incipient nephropathy in insulin-independent diabetes. *Lancet.* 1986;2(8519):1300-1304.
29. Nelson RG, Bennett PH, Beck GJ, et al; Diabetic Renal Disease Study Group. Development and progression of renal disease in Pima Indians with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1996;335(22):1636-1642.
30. Gruden G, Gnudi L, Viberti G. Pathogenesis of diabetic nephropathy. In: LeRoith D, Taylor SI, Olesky JM, eds. *Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text.* 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004;1315-1330.
31. Poulsen PL, Hansen KW, Mogensen CE. Ambulatory blood pressure in the transition from normo- to microalbuminuria: a longitudinal study in IDDM patients. *Diabetes.* 1994;43(10):1248-1253.
32. Microalbuminuria Collaborative Study Group, United Kingdom. Risk factors for development of microalbuminuria in insulin dependent diabetic patients: a cohort study. *BMJ.* 1993;306(6887):1235-1239.
33. Nelson RG, Pettitt DJ, Baird HR, et al. Pre-diabetic blood pressure predicts urinary albumin excretion after the onset of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in Pima Indians. *Diabetologia.* 1993;36(10):998-1001.
34. Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease: evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 1989;320(18):1161-1165.
35. Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH, Nelson RG, Knowler WC. Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1990;33(7):438-443.
36. Harjutsalo V, Katoh S, Sarti C, Tajima N, Tuomilehto J. Population-based assessment of familial clustering of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2004;53(9):2449-2454.
37. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977-986.
38. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)[published correction appears in *Lancet.* 1999;354(9178):602]. *Lancet.* 1998;352(9131):837-853.
39. Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ, et al. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of ¹²⁵I-iothalamate, ¹⁶⁹Yb-DTPA, ^{99m}Tc-DTPA, and inulin: the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis.* 1990;16(3):224-235.
40. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.
41. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D; Modification of Diet in Renal Disease Study Group. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461-470.

42. Poggio ED, Nef PC, Wang X, et al. Performance of the Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease equations in estimating GFR in ill hospitalized patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(2):242-252.
43. Rossing P, Rossing K, Gaede P, Pedersen O, Parving HH. Monitoring kidney function in type 2 diabetic patients with incipient and overt diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2006;29(5):1024-1030.
44. Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, et al. Estimation of glomerular filtration rate in diabetic subjects: Cockcroft formula or Modification of Diet in Renal Disease study equation? *Diabetes Care.* 2005;28(4):838-843.
45. Fontseré N, Salinas I, Bonal J, et al. Are prediction equations for glomerular filtration rate useful for the long-term monitoring of type 2 diabetic patients? *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Aug;21(8):2152-2158. Epub 2006 May15.
46. Mussap M, Dalla Vestra M, Fioretto P, et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int.* 2002;61(4):1453-1461.
47. Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BE, et al. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study. *J Am Soc Nephrol.* 2005 May;16(5):1404-1412. Epub 2005 Mar 23.
48. Ahn CW, Song YD, Kim JH, et al. The validity of random urine specimen albumin measurement as a screening test for diabetic nephropathy. *Yonsei Med J.* 1999;40(1):40-45.
49. Nathan DM, Rosenbaum C, Protasowicki VD. Single-void urine samples can be used to estimate quantitative microalbuminuria. *Diabetes Care.* 1987; 10(4):414-418.
50. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR, Paggi A, Tatsch M, Azevedo MJ. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 1997; 20(4):516-519.
51. Feldt-Rasmussen B. Microalbuminuria and clinical nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: pathophysiological mechanisms and intervention studies. *Dan Med Bull.* 1989;36(5):405-415.
52. Silveiro SP, Friedman R, de Azevedo MJ, Canani LH, Gross JL. Fiveyear prospective study of glomerular filtration rate and albumin excretion rate in normofiltering and hyperfiltering normoalbuminuric NIDDM patients. *Diabetes Care.* 1996;19(2):171-174.
53. Taal MW, Brenner BM. Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: developing renal risk scores. *Kidney Int.* 2006 Nov;70(10): 1694-1705. Epub 2006 Sep 13.
54. Shaw JS, Wilmot RL, Kilpatrick ES. Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. *Diabet Med.* 2007 Oct;24(10):1160-1163. Epub 2007 Aug 2.
55. United States Renal Data System Web site. *USRDS Annual Data Report 2006: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States.* 2006. www.usrds.org/atlas_2006.htm. Accessed October 28, 2008.
56. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension.* 2003;42(5):1050-1065.
57. Foley RN, Murray AM, Li S, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Feb;16(2):489-495. Epub 2004 Dec 8.
58. Fried LF, Shlipak MG, Crump C, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(8):1364-1372.
59. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(1):47-55.
60. Collins AJ, Li S, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC, Herzog CA. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population. *Kidney Int Suppl.* 2003;87:S24-S31.
61. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Group. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(4)(suppl 3):I-IV, S1-S91.
62. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003 Dec;42(6):1206-1252. Epub 2003 Dec 1.
63. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Jun 12;358(24):2545-2559. Epub 2008 Jun 6.
64. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Jun 12;358(24):2560-2572. Epub 2008 Jun 6.
65. Wanner C, Krane V, März W, et al; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis [published correction appears in *N Engl J Med.* 2005;353(15):1640]. *N Engl J Med.* 2005;353(3):238-248.
66. Ruilope LM. Angiotensin receptor blockers: RAAS blockade and renoprotection. *Curr Med Res Opin.* 2008 May;24(5):1285-1293. Epub 2008 Mar 25.
67. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rhoads RD; Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy [published correction appears in *N Engl J Med.* 1993;330(2):152]. *N Engl J Med.* 1993;329(20):1456-1462.
68. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al; Collaborative Study Group. 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.
69. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al; RENAAL Study Investigators. 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.
70. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008 Apr 10;358(15):1547-1559. Epub 2008 Mar 31.
71. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, et al; CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2071-2084.
72. Singh AK, Szczec L, Tang KL, et al; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006; 355(20):2085-2098.
73. Ritz E, Laville M, Bilous RW, et al; ACORD Investigators and Coordinators. Target level for hemoglobin correction in patients with diabetes and CKD: primary results of the Anemia Correction in Diabetes (ACORD) Study [published correction appears in *Am J Kidney Dis.* 2007;49(4):562]. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(2):194-207.
74. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al; Modification of Diet in Renal Disease Study Group. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med.* 1994;330(13):877-884.
75. Phisitkul K, Hegazy K, Chuahirun T, et al. Continued smoking exacerbates but cessation ameliorates progression of early type 2 diabetic nephropathy. *Am J Med Sci.* 2008;335(4):284-291.



Komentarz:
dr hab. med. Dariusz Moczulski
Klinika Chorób Wewnętrznych
i Nefrodiabetologii UM w Łodzi

Cukrzycową chorobę nerek rozpoznaje się, oznaczając wydalanie albumin w moczu oraz szacując wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR – *estimated glomerular filtration rate*) na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy krwi. Najlepszym spo-

sobem wydaje się zastosowanie uproszczonego wzoru MDRD. Dostępne są kalkulatory do szybkiego szacowania eGFR.

Wydalenie albumin w moczu najlepiej oznaczyć w przygodnej próbce moczu, np. w moczu porannym, dzieląc stężenie albuminy przez stężenie kreatyniny. Jest to metoda bardziej praktyczna niż dobowy zbiórka moczu, szczególnie w warunkach ambulatoryjnych. W Polsce badanie wydalania albumin w moczu nie jest powszechnie stosowane. Powodem jest jego koszt, wyższy niż wykonania badania ogólnego moczu. W badaniu ogólnym białko w moczu jest wykrywane dopiero, gdy stężenie albumin jest wyższe niż 300 mg/l. Badanie wydalania albumin w moczu jest dokładniejsze, bardziej czułe i powinno stać się standardem w długoterminowej opiece nad chorymi na cukrzycę. Ze względu na koszt początkowo nie będzie stosowane powszechnie, lecz należy dążyć do jego wdrożenia i finansowania w Polsce. Badanie należy powtórzyć kilka razy. Dopiero kilkukrotne wykazanie podwyższonego wydalania albumin świadczy o występowaniu cukrzycowej choroby

nerek. Zwiększone wydalanie albumin w moczu może mieć również inne przyczyny niż cukrzycowa choroba nerek. Zdarza się, że jednorazowy wynik wydalania albumin w moczu jest dodatni, lecz nie powtarza się on w kolejnych oznaczeniach.

W ostatnich latach przebieg cukrzycowej choroby nerek uległ pewnym zmianom. Upośledzenie czynności wydalniczej nerek nie zawsze poprzedzone jest zwiększeniem wydalania albumin w moczu. Czasami obserwuje się upośledzenie czynności wydalniczej nerek z nieznacznym wydalaniem albumin w moczu. Najprawdopodobniej przyczyną tego zjawiska jest powszechne stosowanie u chorych na cukrzycę leków blokujących układ renina–angiotensyna–aldosteron, takich jak inhibitory ACE i sartany. Dlatego rutynowo u chorych na cukrzycę należy oznaczać stężenia kreatyniny w surowicy krwi i szacować na jego podstawie eGFR. Badanie takie należy wykonać przynajmniej raz w roku. Stężenie kreatyniny w surowicy krwi zależy od masy mięśniowej, dlatego ten sam wynik u jednej osoby może być prawidłowy, a u drugiej wskazywać na znaczne upośledzenie czynności wydalniczej nerek. Szacowanie eGFR, jeżeli jest wyższe niż 60 ml/min/1,73 m², jest metodą mało dokładną. Zaleca się, aby zamiast dokładnej wartości podawać tylko informację „eGFR >60 ml/min/1,73 m²”.

Najskuteczniejszą metodą zapobiegania cukrzycowej chorobie nerek jest jak najwcześniejsze rozpoznanie cukrzycy i niezwłoczne rozpoczęcie leczenia. Postęp cukrzycowej choroby nerek w późnych stadiach staje się nieodwracalny i wiąże się z bardzo dużą umieralnością. Większość osób z cukrzycową chorobą nerek umrze, zanim choroba osiągnie stadium, gdy niezbędne będzie leczenie nerkozastępcze. Podczas leczenia ner-

kozastępczego umieralność pacjentów z cukrzycową chorobą nerek rośnie jeszcze bardziej i przewyższa znacznie umieralność chorych leczonych nerkozastępczo z powodu innych chorób.

Drugą skuteczną metodą zapobiegania postępowi cukrzycowej choroby nerek jest stosowanie inhibitorów ACE oraz sartanów. Celem leczenia powinno być zarówno obniżenie ciśnienia tętniczego <130/80 mmHg, jak i obniżenie wydalania albumin w moczu. Podwyższone wydalanie albumin w moczu jest, oprócz nadciśnienia tętniczego, niezależnym czynnikiem ryzyka postępu cukrzycowej choroby nerek.

Często popełnianym w praktyce klinicznej błędem jest rozpoznawanie cukrzycowej choroby nerek u każdej osoby chorej na cukrzycę, u której występuje zwiększone wydalanie albumin w moczu lub upośledzona czynność wydalnicza nerek. Zwiększone wydalanie albumin w moczu może wynikać z innych chorób układu moczowego. Upośledzona czynność wydalnicza nerek, szczególnie gdy wydalanie albumin w moczu jest prawidłowe, może być również spowodowana starzeniem się nerek.

Retinopatia cukrzycowa jest powikłaniem cukrzycy występującym częściej niż cukrzycowa choroba nerek i wynikającym z tych samych czynników ryzyka, dlatego rozpoznanie cukrzycowej choroby nerek można ustalić, gdy u pacjenta występują przynajmniej niewielkie zmiany na dnie oka świadczące o retinopatii cukrzycowej. Jeżeli takich zmian nie ma, rozpoznanie cukrzycowej choroby nerek jest wątpliwe. W takich przypadkach zalecana jest konsultacja nefrologa. Niekiedy konieczne może być nawet wykonanie biopsji nerki do diagnostyki różnicowej.