

Stanisław Czekański

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

# Nefropatia cukrzycowa czy cukrzycowa choroba nerek?

## STRESZCZENIE

Powszechnie zaakceptowana przez nefrologów definicja i kryteria rozpoznawania przewlekłej choroby nerek oraz stadiów progresji choroby stworzyły podstawę zastosowania ich również w odniesieniu do uszkodzenia nerek spowodowanego przez cukrzycę. Konsekwencją było wprowadzenie pojęcia cukrzycowej choroby nerek zamiast mniej szcze-

gówego rozpoznania: nefropatii cukrzycowej. W pracy sprecyzowano kryteria rozpoznania cukrzycowej choroby nerek i podstawy jej różnicowania z innymi (niecukrzycowymi) chorobami nerek współistniejącymi u chorych na cukrzycę.

Forum Nefrologiczne 2008, tom 1, nr 2, 53–56

**Słowa kluczowe:** przewlekła choroba nerek, cukrzycowa choroba nerek, kryteria rozpoznania, różnicowanie, nefropatia cukrzycowa

Jedną z cennych inicjatyw podjętych przez Narodową Fundację Nerkową (NKF, *National Kidney Foundation*) w Stanach Zjednoczonych i działające w niej grupy robocze K/DOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) było ustalenie wytycznych praktyki klinicznej dla przewlekłych chorób nerek: ich oceny, klasyfikacji i stratyfikacji [1]. Wytyczne te zostały upowszechnione w Polsce przez wydanie specjalne „Medycyny Praktycznej” [2] i zaakceptowane przez środowisko nefrologiczne. Zaletą podjętej przez NKF inicjatywy było między innymi sprecyzowanie definicji przewlekłej choroby nerek (PChN) na podstawie dwóch podstawowych kryteriów:

1. Uszkodzenie nerek utrzymujące się  $\geq 3$  miesiące, definiowane jako obecność strukturalnych lub czynnościowych nieprawidłowości nerek, z prawidłową lub zmniejszoną filtracją kłębuszkową (GFR, *glomerular filtration rate*), co objawia się:
  - nieprawidłowościami morfologicznymi lub
  - markerami uszkodzenia nerek, w tym nieprawidłowymi wynikami badań obrazowych.

2. GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> przez  $\geq 3$  miesiące z uszkodzeniem nerek lub bez uszkodzenia nerek.

W wytycznych podkreślono, że białkomocz jest wczesnym i czułym markerem uszkodzenia nerek. Określenie białkomocz, obejmujące albuminurię (odnosząc się wyłącznie do zwiększonego wydalania albumin w moczu), zwiększone wydalanie innych białek oraz zwiększone całkowite wydalanie białka w moczu, wymaga uściślenia. Jako prawidłową albuminurię uznano arbitralnie wydalanie 24-godzinne  $< 30$  mg/d., jako mikroalbuminurię — od 30 do 300 mg/d. (mimo powszechnej krytyki tego pojęcia jako niewłaściwego), a jako (makro)albuminurię wydalanie  $> 300$  mg/d. Ze względu na powszechnie znane trudności z uzyskaniem wiarygodnej dobowej zbiórki moczu zaleca się powszechne stosowanie oceny nasilenia albuminurii jako stosunku stężenia (zawartości) albuminy do kreatyniny w przygodnej próbce moczu (UACR, *urinary albumin to creatinine ratio*). Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA, *American Diabetes As-*

►► Określenie białkomocz, obejmujące albuminurię, zwiększone wydalanie innych białek oraz zwiększone całkowite wydalanie białka w moczu, wymaga uściślenia◀◀

**Adres do korespondencji:**  
prof. dr hab. med.  
Stanisław Czekański  
Katedra i Klinika Nefrologii  
Transplantologii i Chorób  
Wewnętrznych UM w Poznaniu  
ul. Przybyszewskiego 49  
60–355 Poznań  
tel.: (0 61) 867 19 61;  
faks: (0 61) 869 16 88  
e-mail: sczekals@ump.edu.pl

▶▶ Mikroalbuminuria utrzymująca się u pacjenta  $\geq 3$  miesiące jest wskaźnikiem uszkodzenia nerek umożliwiającym rozpoznanie PChN, niezależnie od wartości GFR ◀◀

▶▶ Oszacowanie GFR stanowi podstawę klasyfikacji zaawansowania PChN ◀◀

sociation) określiło wartości odcięcia dla UACR w przygodnej próbce moczu w przypadku mikroalbuminurii 30–300 mg/g, a (makro)albuminurii  $> 300$  mg/g bez względu na płeć [1, 2].

Opierając się na powyższych ustaleniach należy uznać, że mikroalbuminuria utrzymująca się u pacjenta  $\geq 3$  miesiące jest wskaźnikiem uszkodzenia nerek, umożliwiającym rozpoznanie PChN, niezależnie od wartości GFR.

Uznano, że szacunkowa wielkość GFR (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) jest najlepszym ogólnym wskaźnikiem czynności nerek. Przydatne dla oceny eGFR są wzory — u dorosłych wzór z badania MDRD (*modification of diet in renal disease study*) (preferowany w formie uproszczonej) oraz wzór Cockcrofta i Gaulta. Dla obliczenia eGFR z uproszczonego wzoru MDRD wystarczy znajomość stężenia kreatyniny w surowicy (SCr) wieku i płci osoby badanej. Oszacowanie GFR powinno towarzyszyć każdemu oznaczeniu stężenia kreatyniny w surowicy i być podawane przez laboratorium wykonujące oznaczenia stężenia kreatyniny [3]. Uproszczony wzór MDRD:

$$eGFR = 186,3 \times Scr [mg/dl]^{-1,14} \times \text{wiek (lata)}^{-0,203} \times 0,742 \text{ w przypadku kobiet} \times 1,21 \text{ w przypadku rasy czarnej}$$

Oszacowanie GFR stanowi podstawę klasyfikacji zaawansowania PChN do powszechnie znanych 5 stadiów.

Definicja, kryteria rozpoznania i stadia zaawansowania PChN dają się doskonale zastosować do choroby nerek, której pierwotną przyczyną jest cukrzyca. Uzasadnione było więc wprowadzenie pojęcia: „cukrzycowa choroba nerek” jako jednej z postaci PChN, szczególnie często występującej współcześnie w populacji, pod warunkiem sprecyzowania kryteriów diagnostycznych dla tej jednostki chorobowej, odróżniającej ją od innych przewlekłych chorób nerek, które mogą towarzyszyć cukrzycy.

**W 2007 roku opublikowano kolejne wytyczne KDOQI dla cukrzycy i przewlekłej choroby nerek [4]. Sprecyzowano, że u większości chorych na cukrzycę PChN powinna być przypisywana cukrzycy (stanowiąc cukrzycową chorobę nerek), jeśli:**

- występuje makroalbuminuria (UACR  $\geq 300$  mg/g w co najmniej 2 spośród 3 oznaczeń wykonywanych w okresie co najmniej  $\geq 3$  miesiące);
- występuje mikroalbuminuria (UACR 30–300 mg/g w analogicznych oznaczeniach i w okresie jak wyżej):

- przy współistnieniu retinopatii cukrzycowej;
- w cukrzycy typu 1 trwającej przynajmniej 10 lat.

Zwrócono uwagę, że inne przyczyny PChN należy rozważyć, gdy występuje którakolwiek z poniższych okoliczności:

- brak współistnienia retinopatii cukrzycowej;
- niskie wartości lub szybko zmniejszające się GFR;
- gwałtownie nasilający się białkomocz lub zespół nerczycowy;
- odporne na leczenie nadciśnienie tętnicze,
- występowanie aktywnego osadu moczu (erytrocyty, leukocyty, wałeczki);
- objawy lub wykładniki innej choroby ogólnoustrojowej;
- zmniejszenie GFR  $> 30\%$  w czasie 2–3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin convertase inhibitor*) lub lekiem blokującym receptory  $AT_1$  angiotensyny (ARB, *angiotensin receptor blockers*).

W powyższych okolicznościach należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku współistnienia innej (niecukrzycowej) choroby nerek u chorego na cukrzycę. Według różnych oszacowań u chorych na cukrzycę typu 2 częstość występowania lub współistnienia niecukrzycowej choroby nerek waha się w zakresie 6–30%. Bardzo często z cukrzycą współistnieją zakażenia układu moczowego, zapalne cewkowo-śródmiąższowe choroby nerek, rzadziej nefropatia niedokrwienna spowodowana miażdżycowym związaniem tętnicy nerkowej lub różne postaci pierwotnych kłębuszkowych zapaleń nerek. Zwiększone jest ryzyko rozwoju nefropatii kontrastowej. Rozpoznanie współistnienia niecukrzycowej choroby nerek u chorego na cukrzycę jest podstawą odpowiedniego leczenia.

Proste i jasno zdefiniowane kryteria rozpoznania cukrzycowej choroby nerek (CChN) ułatwiają jej wykrycie, a oznaczone wartości eGFR pozwalają określić stadium zaawansowania choroby. W ocenie prospektywnej powtarzane badania umożliwiają ocenę progresji choroby analogicznie jak w innych przewlekłych chorobach nerek.

Należy zwrócić uwagę na włączenie utrzymującej się mikroalbuminurii jako wskaźnika wczesnego uszkodzenia nerek, który stanowi podstawę rozpoznania CChN, gdy spełnione są pozostałe kryteria diagnostyczne (współistnienie retinopatii cukrzycowej,

a w cukrzycy typu 1 czas trwania choroby co najmniej 10 lat). Uzasadnia to znaczenie zalecanych corocznych badań przesiewowych w kierunku CChN (pomiar UACR w przypadkowej próbce moczu i stężenia kreatyniny w surowicy z obliczeniem eGFR) [4]. Pojawia się jednak wątpliwość dotycząca rozbieżności między zaleceniem badań przesiewowych, poczynając od 5 lat po rozpoznaniu cukrzycy typu 1, a kryterium rozpoznania CChN przy występowaniu mikroalbuminurii, dopiero gdy cukrzyca typu 1 trwa co najmniej 10 lat (oczywiście przy współistnieniu retinopatii cukrzycowej). Istnieją dowody, że u niektórych chorych na cukrzycę typu 1 utrzymująca się mikroalbuminuria i retinopatia cukrzycowa mogą pojawiać się po 5 latach trwania choroby, a nawet wcześniej.

Zarówno ta wątpliwość, jak i dowody, że pojęcie mikroalbuminurii nie jest właściwe, oraz że dolna granica rozpoznania zwiększonego wydalania albumin w moczu powinna być obniżona do wartości UACR 10 mg/g, a nawet do 2 mg/g [5], zostaną na pewno ocenione naukowo w niedługiej przyszłości. Obecnie należy opierać się na opublikowanych zaleceniach [4].

Dodatkowym argumentem uzasadniającym stosowanie rozpoznania CChN jest pojawiające się w piśmiennictwie nefrologicznym wyróżnianie 2 zasadniczych grup PChN: cukrzycowej choroby nerek i niecukrzycowych PChN, obejmujących wszystkie pozostałe. Ten nieformalny podział jest uzasadniony zwiększającą się częstością występowania CChN i dość dokładnie poznaną patogenezą uszkodzenia nerek wywołwanego przez cukrzycę [6].

Przesłanki przemawiające za zaniechaniem stosowania rozpoznania nefropatii cukrzycowej odwołują się głównie do mało precyzyjnej definicji i kryteriów diagnostycznych, uznanych jako historyczne [4]. Nawet w niedawno opublikowanych podręcznikach nefropatię cukrzycową definiuje się jako stale utrzymujące się wydalanie albumin w moczu przekraczające 0,3 g/d. (co odpowiada makroalbuminurii, a klinicznie obecności jawnego białkomoczu) u chorych na cukrzycę typu 1 lub 2, przy nieobecności innych chorób nerek i dróg moczowych [7, 8]. Taka definicja ogranicza rozpoznanie wczesnego stadium CChN, manifestującego się utrzymującą się mikroalbuminurią, w którym efekty leczenia nefroprotekcijnego są największe. Pominięcie utrzymującej się mikro-

albuminurii jako wskaźnika uszkodzenia nerek wyróżniałoby cukrzycową chorobę nerek wśród innych PChN, zdefiniowanych kryteriami KDOQI [1].

Jeden z pionierów badających uszkodzenie nerek w cukrzycy — C.E. Mogensen — stosował często termin „cukrzycowa choroba nerek” [9] i współtworzył pojęcia „zagrożająca (wczesna) nefropatia cukrzycowa” (manifestująca się mikroalbuminurią) i „jawna nefropatia cukrzycowa” (manifestująca się makroalbuminurią — białkomoczem). Pojęcia te nadal pojawiają się w piśmiennictwie nefrologicznym i można bronić ich zasadności. Natomiast proponowany przez C.E. Mogensena podział nefropatii cukrzycowej na 5 stadiów, z wyróżnieniem w niektórych z nich „podstadiów”, i oparty głównie na nasileniu albuminurii lub białkomoczu jest skomplikowany i nieprzystający do jasno zdefiniowanych współcześnie stadiów PChN czy CChN [1, 4]. Mimo że podział C.E. Mogensena był cytowany w wielu pracach naukowych i podręcznikach, ma on obecnie znaczenie historyczne. Warto jednak pamiętać, że w wielu jego pracach akcentował znaczenie zwiększonej albuminurii (mikroalbuminurii) jako wykładnika uszkodzenia nerek, a także jako wskaźnika szerzej pojmowanych uszkodzeń narządowych u chorych nie tylko na cukrzycę [10].

W świetle przedstawionych danych można uznać za uzasadnione przyjęcie rozpoznania „cukrzycowa choroba nerek” jako dobrego określenia szczególnej, często występującej postaci PChN wywołanej pierwotnie przez cukrzycę. Przebieg cukrzycowej choroby nerek i progresja upośledzenia czynności nerek do ich schyłkowej niewydolności przebiegają analogicznie jak innych PChN i wyjaśniają klasyfikację zaawansowania CChN tak samo jak chorób niecukrzycowych. Celem obecnej pracy było uzasadnienie znaczenia stosowania przez wszystkich nefrologów, jak również lekarzy innych specjalności wspólnej, jednolitej terminologii i kryteriów rozpoznania przewlekłych chorób nerek niezależne od pierwotnej ich przyczyny. Przyczyna uszkodzenia nerek powinna być dodatkowo wcześniej zdiagnozowana, gdyż interwencja terapeutyczna we wczesnym stadium zarówno niecukrzycowej, jak i cukrzycowej choroby nerek pozwala na skuteczne hamowanie progresji choroby.

►► Można uznać za uzasadnione przyjęcie rozpoznania „cukrzycowa choroba nerek” jako dobrego określenia szczególnej, często występującej postaci PChN wywołanej pierwotnie przez cukrzycę◄◄

## Piśmiennictwo

1. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39 (supl. 1): S17–S222.
2. Postępowanie w przewlekłej chorobie nerek. Wytyczne National Kidney Foundation (USA). *Medycyna Praktyczna*, wydanie specjalne 2004; 7: 1–56.
3. Rutkowski B., Małyszko J., Stompór T., Czekalski S. Epidemiologiczne, społeczne i farmakoekonomiczne znaczenie postępowania nefroprotekcijnego. W: Rutkowski B. (red.), Czekalski S., Myśliwiec M. *Nefroprotekcja. Podstawy patofizjologiczne i standardy postępowania terapeutycznego*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2006: 9–34.
4. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 49 (supl. 2): S1–S245.
5. Forman J.P., Brenner B.M. “Hypertension” and “microalbuminuria”: the bell tolls for thee. *Kidney Int.* 2006; 69: 22–28.
6. Czekalski S. *Cukrzycowa choroba nerek (nefropatia cukrzycowa) i inne choroby nerek w cukrzycy*. Termedia, Poznań 2007.
7. Parving H.H., Mauer M., Ritz E. *Diabetic nephropathy*. W: Brenner B.M. (red.). *The Kidney*, wyd. VII, Saunders, Philadelphia 2004: 1777–1818.
8. Sieradzki J. (red.). *Cukrzyca*. Via Medica, Gdańsk 2006: 744–824.
9. Mogensen C.E., Christiansen C.K., Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease with emphasis on stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983; 28: 6–11.
10. Mogensen C.E. (red.). *Microlalbuminuria. A marker for organ damage*. Wyd. 2, Science Press, London 1996.