

Andrzej Oko, Magdalena Mostowska

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Cukrzycowa choroba nerek w stadium 3 i 4 przewlekłej choroby nerek

STRESZCZENIE

Cukrzycowa choroba nerek jest przewlekłym powikłaniem cukrzycy zaliczanym do mikroangiopatii. Występuje u 30–40% chorych na cukrzycę typu 1 i 2. Oprócz niemodyfikowalnych czynników genetycznych ogromną rolę w jej rozwoju odgrywają czynniki modyfikowalne — hiperglikemia, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, otyłość i palenie tytoniu. Ograniczenie lub eliminacja wymienionych niekorzystnych czynników (nefroprotekcja) może znacznie opóźnić wystąpienie cukrzycowej choroby nerek, zmniejszyć progresję, a nawet jej zapobiec. Równie ważne jak skuteczne zapobieganie rozwojowi cukrzycowej choroby nerek, jest jej wczesne rozpoznawanie i leczenie. Badania przesiewowe w celu wczesnego wykrycia nefropatii cukrzycowej (albuminuria, eGFR) powinny być wykonywane

corocznie u pacjentów z cukrzycą typu 2 od chwili rozpoznania cukrzycy i corocznie po 5 latach od rozpoznania cukrzycy typu 1.

Wczesne włączenie leczenia nefroprotekcijnego i odpowiednia edukacja chorego umożliwią nie tylko zmniejszenie progresji lub nawet zahamowanie procesu uszkodzenia nerek, ale również zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego i ryzyka zgonu, przyczyniając się do poprawy rokowania u pacjentów z cukrzycową chorobą nerek. Wczesne kierowanie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek do nefrologa (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) pozwala na właściwe leczenie i kontrolę przebiegu choroby, a w razie konieczności — wybór optymalnej metody leczenia nerkozastępczego.

Forum Nefrologiczne 2008, tom 1, nr 2, 87–90

Słowa kluczowe: cukrzycowa choroba nerek, nefroprotekcja, profilaktyka nefropatii cukrzycowej

► U około 20–30% chorych już w chwili rozpoznania cukrzycy typu 2 stwierdza się wskaźniki uszkodzenia nerek i spełnione kryteria rozpoznania cukrzycowej choroby nerek nawet w stadium 3 ◀◀

WSTĘP

Cukrzycowa choroba nerek ujawnia się klinicznie u około 30–35% chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2 na podłożu nieokreślonej dotychczas wielogenowej predyspozycji przy współdziałaniu niezadowalającej kontroli metabolicznej cukrzycy [1]. W populacji cukrzyca typu 2 występuje co najmniej 9-krotnie częściej niż cukrzyca typu 1, a ponadto ujawnienie się kliniczne cukrzycy typu 2 jest poprzedzone wieloletnim subklinicznym rozwojem choroby przebiegającej pod postacią otyłości, zespołu insulinooporności czy zespołu metabolicznego. Mimo różnych definicji zespołu metabolicznego, a także krytyki samego pojęcia zespołu [2],

współistnienie jego składowych (otyłość centralna, dyslipidemia, podwyższone ciśnienie tętnicze, podwyższona glikemia na czczo) jest czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy, uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego i przewlekłej choroby nerek. Wieloletnie współdziałanie tych czynników ryzyka powoduje, że u około 20–30% chorych już w chwili rozpoznania cukrzycy typu 2 stwierdza się wskaźniki uszkodzenia nerek i spełnione kryteria rozpoznania cukrzycowej choroby nerek nawet w stadium 3 (szacowany stopień przesączania kłębuszkowego [eGFR, *estimated glomerular filtration rate*] < 60 ml/min/1,73 m²). Uzasadnione są więc coroczne badania przesiewowe w kierunku cukrzycowej choroby nerek u wszystkich chorych

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. med. Andrzej Oko
Oddział Kliniczny Nefrologii,
Transplantologii i Chorób
Wewnętrznych S.P.S.U. nr 2
im. H. Święcickiego UM
ul. Przybyszewskiego 49,
60–355 Poznań
tel.: (061) 869 13 14

►► Późne kierowanie pacjentów z cukrzycową chorobą nerek do nefrologa, jak również lekceważenie takiego skierowania przez pacjentów stają się przyczynami częstego rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego ze wskazań nagłych◄◄

na cukrzycę typu 2 od chwili rozpoznania cukrzyki. Zagadnienie to ilustruje przypadek 1.

Wczesne rozpoznawanie cukrzycowej choroby nerek umożliwia skuteczne hamowanie progresji choroby, z reguły wymagając współdziałania specjalistów w wielu dziedzinach medycyny, w tym nefrologów [3]. Późne kierowanie pacjentów z cukrzycową chorobą nerek do nefrologa, jak również lekceważenie takiego skierowania przez pacjentów stają się przyczynami częstego rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego ze wskazań nagłych [4], które uniemożliwia wybór optymalnej opcji terapeutycznej [1] i pogarsza rokowanie. Problem ten przedstawia przypadek 2.

PRZYPADK 1

Pacjent M.M., lat 57, został skierowany przez lekarza rodzinnego do konsultanta nefrologa z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego i podejrzenia niewydolności nerek. Załączono wyniki badań: badanie ogólne moczu: ciężar właściwy — 1,021 g/ml, białko — 0,4 g/l, glukoza — ujemna, erytrocyty — 2–5, leukocyty — 0–2, liczne nabłonki płaskie, morfologia — wynik w normie, kreatynina — 1,6 mg/dl, OB — 4 mm/godz.

Nadciśnienie tętnicze rozpoznano przed dziesięcioma laty. Zalecono brinerdin 2 × 1 tabl. Po kilku dniach chory odstawił lek z powodu osłabienia i pogorszenia samopoczucia. Przed pięcioma laty skierowano go do sanatorium z powodu duszności wysiłkowej, nadciśnienia tętniczego (169/95 mm Hg), otyłości (wskaźnik masy ciała [BMI, *body mass index*] = 32,7 kg/m²). Uzyskano redukcję masy ciała o 5 kilogramów, stosowano atenolol 50 mg i hydrochlorotiazyd 25 mg. Uzyskano ciśnienie tętnicze 140/95 mm Hg. Chory kontynuował leczenie z przerwami. Od roku pogorszenie tolerancji wysiłku, bóle głowy, bóle w okolicy lędźwiowej ustępujące po niesteroidowych lekach przeciwzapalnych lub paracetamolu. Od kilku miesięcy chromanie przestankowe (po przejściu 300 m), zwiększona objętość moczu, wzmożone pragnienie. Aktualne leczenie: atenolol 2 × 50 mg, hydrochlorotiazyd 2 × 25 mg, urosept.

Choroby towarzyszące: zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa, stan po złamaniu podudzia prawego uniemożliwiający większą aktywność fizyczną. Pali 20 papierosów dziennie od 30 lat, alkohol pije okazjonalnie. Zawód — ekonomista.

Wywiad rodzinny: ojciec zmarł w wieku 59 lat z powodu zawału serca, matka chorowała na cukrzycę typu 2, nadciśnienie tętnicze, otyłość. Zmarła „na serce” w wieku 69 lat.

Badanie przedmiotowe (odchylenia): masa ciała — 140 kg, wzrost — 175 cm, BMI — 33 kg/m², ciśnienie tętnicze — 165/100 mm Hg, niewielkie obrzęki wokół kostek, żyłki podudzi, brak tętna na tętnicy grzbietowej prawej stopy, słabo wyczuwalne na tętnicy grzbietowej lewej stopy.

Badania laboratoryjne i obrazowe wykonane w klinice: glikemia na czczo — 128 mg/dl, w doustnym teście obciążenia glukozą po 2 godzinach glikemia — 240 mg/dl, badanie ogólne moczu: białko — 0,4 g/l (w badaniu kolejnym 0,5 g/l), leukocyty — 2–3, erytrocyty — 1–2, bakterie nieliczne, mocznik — 78 mg/dl, kreatynina — 1,6 mg/dl, eGFR (wzór MDRD, *modification of diet in renal disease study*) — 54 ml/min/1,73 m², Na⁺ — 138 mmol/l, K⁺ — 4,6 mmol/l, białko całkowite — 5,7 mg/dl, albuminy — 2,9 mg/dl, cholesterol całkowity — 253 mg/dl, cholesterol frakcji LDL — 40 mg/dl, triglicerydy (TG, *triglyceride*) — 168 mg/dl, białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*) oraz gospodarka wapniowo-fosforanowa w normie. Badanie USG jamy brzusznej — nerki prawidłowego kształtu i wymiarów, bez zastoju i ech złożów. Aorta poszerzona, sklerotyczna. Pozostałe narządy bez zmian. Badania EKG i ECHO — cechy koncentrycznego przerostu lewej komory, frakcja wyrzutowa — 54%. Badanie dna oka — retinopatia cukrzycowa prosta.

PRZYPADK 2

Pacjent N.N., lat 64, został przyjęty do kliniki nefrologii z powodu występującej od miesiąca stałej duszności spoczynkowej, masywnych obrzęków kończyn dolnych, znacznego osłabienia oraz suchego kaszlu od kilku dni. Rozpoznanie wstępne lekarza poradni kardiologicznej — cukrzyca typu 2. Nadciśnienie tętnicze. Choroba niedokrwienności serca. Stan po zawale serca i zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery bypass grafting*). Podejrzenie zespołu nerczycowego.

Cukrzycę typu 2 rozpoznano 13 lat temu. Początkowo leczona dietą, później doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, a od roku insuliną. Nadciśnienie tętnicze od 10 lat leczone przez kilku lekarzy. Podczas leczenia częste zmiany preparatów i dawek leków. Retinopatia proliferacyjna w trakcie laseroterapii. Siedem lat temu zawał serca i CABG. Pięć lat temu operacja wszczepienia pomostu żylnego udowo-podkolanowego z powodu tętniaka tętnicy podkolanowej prawej.

►► U wielu pacjentek konieczne jest także stosowanie leków hipotensyjnych. Największe i najdłuższe doświadczenie obejmuje stosowanie metyldopy — uważa się, że lek ten jest bezpieczny◄◄

Podwyższone stężenie kreatyniny od około półtora roku. Wynik ostatniego badania (sprzed miesiąca) — 3 mg/dl. Białkomocz 3 g/d. stwierdzony podczas pobytu w klinice diabetologii rok temu. Obrzęki kończyn dolnych od 2 lat.

Pacjent był pod opieką trzech poradni — kardiologicznej, diabetologicznej i okulistycznej. Mimo zaleceń nie zgłosił się do poradni nefrologicznej.

Wywiad rodzinny: matka — cukrzyca typu 2, zmarła z powodu śpiączki hipermolalnej, ojciec — choroba niedokrwienna serca (ChNS), zmarł z powodu zawału serca, brat — cukrzyca typu 2, siostra — ChNS, stan po CABG.

Aktualne leczenie: insulina NovoMix 30 — 12 j. przed śniadaniem, insulina Insulatard — 6 j. o godzinie 22, insulina NovoRapid — od 3 do 6 j. przed obiadem i kolacją, furosemid 40 mg — rano, nitrendypina 20 mg — 2 × 1 tabl., doksazosyna 2 mg — 1 × 1 tabl., vivacor 12,5 mg — 1 × 1 tabl., polocard 75 mg — 1 × 1 tabl., areplex 75 mg — 1 × 1 tabl., xartan 50 mg — 1 × 1 tabl., calcium dobesilate — 2 × 1 g.

Badanie przedmiotowe (odchylenia): masa ciała — 85 kg, wzrost — 173 cm, BMI = 28,4 kg/m², ciśnienie tętnicze — 180/85 mm Hg, stłumienie odgłosu opukowego i osłabienie szmeru pęcherzykowego do wysokości 7. żebra po stronie lewej, obustronnie nad polami płucnymi rozlane rzęzenie drobnobańkowe, masywne obrzęki kończyn dolnych bardziej nasilone po stronie prawej, brak tętna na tętnicach grzbietowych obu stóp.

Badania laboratoryjne i obrazowe wykonane w klinice: zbiórka moczu z 2 godzin — 100 ml, glikemia — 222 mg/dl, badanie ogólne moczu: ciężar właściwy — 1,010 g/ml, pH — 5, białko — 2,79 g/l, glukoza — ujemna, leukocyty — 15–20 + zlepy, erytrocyty — 5–7 wyługowane, bakterie nieliczne, stężenie w surowicy: mocznika — 154 mg/dl, kreatyniny — 4,3 mg/dl, eGFR (MDRD) — 20,6 ml/min/1,75 m², Na⁺ — 142 mmol/l, K⁺ — 5,0 mmol/l, gazometria włósniczkowa: pH — 7,39, HCO₃⁻ — 19,5 mmol/l, BE — (-4,2) mmol/l, białko całkowite — 5,9 g/dl, albuminy — 2,7 g/dl, CRP — 11,9 mg/l, gospodarka wapniowo-fosforanowa i cholesterol w normie. Badanie USG jamy brzusznej — aorta brzuszna na odcinku 6,5 cm przed podziałem poszerzona do 3 cm z pojedynczą skrzepliną przyścienną wielkości 5 cm. Nerki prawidłowej budowy i kształtu, bez zastoju i ech złogów. Badanie

RTG klatki piersiowej — wzmożony rysunek zrębu obu płuc, cechy zastoju. Płyn w lewej jamie opłucnowej.

KOMENTARZ

Przypadek 1 ilustruje powszechne zjawisko niedostrzegania przez wielu lekarzy czynników ryzyka cukrzycy typu 2 u pacjentów pozostających pod ich opieką. Zaleca się, aby badanie przynajmniej przygodnej glikemii lub glikemii na czczo (jako badanie przesiewowe w kierunku cukrzycy) było wykonywane co roku u osób z nadwagą (BMI ≥ 25 kg/m², z cukrzycą występującą u rodziców bądź rodzeństwa, z małą aktywnością fizyczną, z nadciśnieniem tętniczym (> 140/90 mm Hg), z chorobą układu sercowo-naczyniowego [5]. Wszystkie wymienione czynniki ryzyka występowały w opisanym przypadku, niektóre od wielu lat, ale nie zostały uwzględnione. Można przypuszczać, że postępowanie według zaleceń [5] u pacjenta pozwoliłyby znacznie wcześniej rozpoznać cukrzycę i wdrożyć postępowanie nefroprotektoryjne. Należy pamiętać, że u kobiet dodatkowymi czynnikami ryzyka cukrzycy są przebyta cukrzyca ciężarnych, urodzenie dziecka o masie ciała > 4 kg, zespół policystycznych jajników, a u obu płci — dyslipidemia [5].

U opisanego pacjenta pośrednim dowodem, że cukrzyca została późno rozpoznana, było stwierdzenie retinopatii cukrzycowej, a także makroangiopatii (chromanie przestankowe). W momencie rozpoznania cukrzycy stwierdzono również utrzymującą się mikroalbuminurię i wartość eGFR < 60 ml/min/1,75 m². Były więc podstawy do rozpoznania cukrzycowej choroby nerek w stadium 3 [6]. W stosowanej tradycyjnej polskiej terminologii odpowiada to jawnej wyrównanej niewydolności nerek [7]. W tym kontekście rozpoznanie podejrzenia niewydolności nerek przez lekarza rodzinnego było zasadne.

Rozwojowi cukrzycy przy współistnieniu objawów zespołu metabolicznego sprzyjało prawdopodobnie wieloletnie stosowanie niewłaściwej terapii obniżającej ciśnienie tętnicze. Istnieją kliniczne dowody, że ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 jest większe przy przewlekłym stosowaniu β-adrenolityków (zwłaszcza niekardioselektywnych) w połączeniu z tiazydowymi lekami moczopędnymi [1]. U chorego z zespołem metabolicznym i z wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy należało zastosować inhibitory konwertazy angiotensyny lub leki bloku-

► U kobiet dodatkowymi czynnikami ryzyka cukrzycy są przebyta cukrzyca ciężarnych, urodzenie dziecka o masie ciała > 4 kg, zespół policystycznych jajników, a u obu płci — dyslipidemia◄◄

jące receptory AT₁ angiotensyny (ARB, *angiotensin receptor blockers*), które są pozbawione niekorzystnych efektów metabolicznych. Ponadto przy współistnieniu choroby tętnic obwodowych należy unikać β-adrenolityków oraz diuretyków tiazydowych [5]. U opisanego chorego ciśnienie tętnicze nie było właściwie kontrolowane w znacznej mierze w skutek złej współpracy chorego z lekarzem.

Ustalenie przez nefrologa rozpoznania cukrzycy nie jest zjawiskiem wyjątkowym, lecz świadczącym o niedostatecznej wiedzy lekarzy pierwszego kontaktu. Koniecznością jest kontynuowanie edukacji zarówno lekarzy rodzinnych, jak i pacjentów w zakresie celowości badań przesiewowych w kierunku cukrzycy u chorych z grup ryzyka. Należy również pamiętać, że u 20–30% chorych na cukrzycę typu 2 już w chwili rozpoznania może występować cukrzycowa choroba nerek lub współistnieć inna przewlekła choroba nerek [1]. Zobowiązuje to do corocznych badań przesiewowych dla wykrycia uszkodzenia nerek (ocena albuminurii i eGFR).

Wdrożenie leczenia cukrzycy u opisanego pacjenta zgodnie z aktualnymi wytycznymi [5], zastąpienie dotychczasowego leczenia nadciśnienia tętniczego przez stopniowo zwiększaną dawkę ARB o długim czasie działania z dołączeniem indapamidu SR, a następnie niedydropirydynowego antagonisty wapnia pozwoliło na zadowalające wyrównanie glikemii, uzyskanie ciśnienia tętniczego < 130/80 mm Hg, zmniejszenie albuminurii o 30% i poprawę parametrów gospodarki lipidowej. Skierowano chorego do specjalistów angiologia i diabetologa (opieka łączona, decyzja o zabiegu na naczyniach kończyn dolnych i stosowaniu aspiryny).

Przypadek 2 ilustruje częste zjawisko zbyt późnego kierowania pacjentów z cukrzycową chorobą nerek do nefrologa [4]. Ocena przebiegu choroby wskazuje, że nie podej-

mowano właściwego postępowania nefroprotekcijnego, zwracając uwagę na kontrolę glikemii, leczenie retinopatii i powikłań sercowo-naczyniowych. Tymczasem wiadomo, że postępowanie nefroprotekcyjne jest równoważne ze skuteczną kardioprotekcją [1, 3]. Z dokumentacji przypadku wynika, że pierwsza wzmianka o zaleceniu konsultacji nefrologicznej pojawiła się przy znacznym upośledzeniu czynności nerek, a pacjenta nie poinformowano o konsekwencjach postępującego upośledzenia czynności nerek oraz o możliwościach terapii nerkozastępczej. W tak zaawansowanym stadium 4 cukrzycowej choroby nerek (eGFR 20,6 ml/min/1,73 m²) i przy rozwiniętych powikłaniach ze strony układu sercowo-naczyniowego, możliwości leczenia nefroprotekcijnego były już praktycznie żadne. Nie można było również wybrać optymalnej metody leczenia nerkozastępczego ani odpowiednio przygotować do niej chorego [1]. Niewłaściwe było również leczenie nadciśnienia tętniczego (leki z 5 grup, każdy stosowany w małej dawce). Zlekceważenie wskazań do konsultacji nefrologicznej i stałej opieki nefrologicznej, które są bezwzględnie zalecane u chorych na cukrzycę z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² [7], spowodowało zdecydowane pogorszenie rokowania w opisanym przypadku. Należy zwrócić uwagę, że przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu terapii nerkozastępczej najważniejsze znaczenie ma dokładna ocena kliniczna chorego, a badania dodatkowe mają jedynie znaczenie pomocnicze.

Opisany przypadek stanowi również dobrą ilustrację licznych, zaawansowanych powikłań narządowych cukrzycy współistniejących z reguły u chorych w 4 i 5 stadium cukrzycowej choroby nerek. Zdarzenia sercowo-naczyniowe u takich chorych stanowią najczęstszą przyczynę zgonów.

►► Przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu terapii nerkozastępczej najważniejsze znaczenie ma dokładna ocena kliniczna chorego, a badania dodatkowe mają jedynie znaczenie pomocnicze◀◀

Piśmiennictwo

1. Czekalski S. Cukrzycowa choroba nerek (nefropatia cukrzycowa) i inne choroby nerek w cukrzycy. Termedia, Poznań 2007.
2. Sieradzki J. (red.). Cukrzyca. Via Medica, Gdańsk 2006.
3. Czekalski S., Rutkowski B., Oko A., Pawlaczek K. Nefroprotekcja u chorych na cukrzycę. W: Rutkowski B., Czekalski S., Myśliwiec M. (red.). Nefroprotekcja. Podstawy patofizjologiczne i standardy postępowania terapeutycznego. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2006; 57–58.
4. Zaremba-Drobnik D., Bączek P., Wasik-Olejnik A. i wsp. Diabetic patients are referred to late to renal replacement therapy. *Am. Acad. Med. Gedan.* 2003; 33 (supl. 1): 37–42.
5. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2007. *Diabetologia Praktyczna* 2007; 8: (supl. A).
6. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 49 (supl. 2).
7. Rutkowski B. Przewlekła choroba nerek — klasyfikacja, epidemiologia i diagnostyka. *Forum Nefrologiczne* 2008; 1: 1–6.