

PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Wpływ cukrzycy na funkcję i rozwój chorób nerek

Influence of diabetes on the function and development of kidney disease

ANDRZEJ JAROSZYŃSKI^{1, A, B, D-F}, ANNA JAROSZYŃSKA^{2, A, B, D, E}¹ Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie² Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

A – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych, E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

Streszczenie Cukrzycowa choroba nerek (CChN) jest trudnym i niezwykle ważnym problemem epidemiologicznym i klinicznym, przyczyniającym się do zwiększonej śmiertelności osób chorujących na cukrzycę. Obecnie CChN stała się najczęstszą przyczyną schyłkowej niewydolności nerek. Dlatego też spowolnienie progresji uszkodzenia nerek wywołanej cukrzycą stanowi prawdziwe wyzwanie dla lekarzy praktyków. W pracy omówiono zagadnienia dotyczące patogenezy, przebiegu, diagnostyki oraz leczenia CChN.

Słowa kluczowe: cukrzycowa choroba nerek, przewlekła choroba nerek, dyslipidemia, albuminuria, nadciśnienie tętnicze.

Summary Diabetic nephropathy (DN) is a difficult and very important epidemiological and clinical problem, contributing to an increase in mortality of persons with diabetes. At the present time DN has become the leading cause of end-stage renal failure. Therefore, slowing the progression of kidney damage caused by diabetes is a real challenge for practitioners. The following article discusses the issues concerning the pathogenesis, course, diagnosis and treatment of DN.

Key words: diabetic nephropathy, chronic kidney disease, dyslipidemia, albuminuria, hypertension.

Wstęp

W ostatnich latach obserwuje się gwałtowny wzrost częstości występowania cukrzycy, a stan ten dotyczy nie tylko krajów uprzemysłowionych, ale również krajów rozwijających się. Dane szacunkowe wskazują, iż w 2010 r. na cukrzycę chorowało około 6% dorosłych osób (285 mln) na całym świecie. Oczekuje się, że liczba ta może wzrosnąć na przestrzeni najbliższych 20 lat do 439 mln (8% dorosłej populacji) [1].

Cukrzycowa choroba nerek (CChN) stanowi bardzo częste i niezwykle istotne z klinicznego punktu widzenia powikłanie cukrzycy, zarówno typu 1, jak i 2. Zmiany w nerkach, do których dochodzi w przebiegu CChN, mają charakter mikroangiopatii, chociaż występowanie makroangiopatii towarzyszącej cukrzycy może również modulować przebieg CChN. Obecność CChN wywiera bardzo duży wpływ na dalsze losy chorych i stanowi czynnik ryzyka rozwoju zarówno schyłkowej niewydolności nerek (*end-stage renal disease* – ESRD), jak i chorób sercowo-naczyniowych. Ostatnie kilkadziesiąt lat to lawinowy wzrost liczby pacjentów wymagających leczenia nerkozastępczego z powodu CChN, która to jednocześnie stanowi najczęstszą przyczynę ESRD [2].

Patogeneza

Patogeneza CChN jest złożona i stanowi wypadkową oddziaływania: czynników genetycznych, środowiska cukrzycowego i czynników środowiskowych [3–5].

Czynniki genetyczne odgrywają zróżnicowaną rolę w rozwoju cukrzycy – począwszy od wpływu na ryzyko zachorowania, przebieg kliniczny, aż do całkowitego uwarunkowania rozwoju choroby. Wiadomo, że warianty genetyczne predysponujące do wystąpienia złożonych form cukrzycy, czyli autoimmunologicznej cukrzycy typu 1 i wielogenowej cukrzycy typu 2, jedynie w niewielkim stopniu zwiększają ryzyko choroby i są powszechne także w populacji osób zdrowych [6].

Hiperglikemia i związane z nią środowisko cukrzycowe powodują zmianę czynności i struktury nerek u wszystkich

chorych na cukrzycę, niemniej jednak tylko u około 30% osób predysponowanych genetycznie zmiany te są nasilone od samego początku i mają charakter postępujący, prowadząc do bardziej zaawansowanych stadiów CChN. U większości jednak, czyli pozostałych 70%, nie dochodzi do dalszego rozwoju choroby. Utajony przebieg schorzenia nie powoduje zmian klinicznych charakterystycznych dla jawnej nefropatii cukrzycowej [7]. Hiperglikemia bierze udział w patogenezie CChN powodując:

- bezpośrednie oraz pośrednie zmiany metaboliczne;
- zmiany hemodynamiczne, prowadzące do hiperfiltracji kłębuszków nerkowych.

Hiperglikemia bezpośrednio indukuje stres oksydacyjny, pobudza układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), aktywuje jądrowy czynnik NF-κB, czego następstwem jest zwiększona ekspresja kinazy białkowej C oraz licznych czynników wzrostu, w tym transformującego czynnika wzrostu beta (TGF-beta). Ten ostatni czynnik odgrywa jedną z kluczowych ról w patogenezie CChN [4].

Pośrednie działanie hiperglikemii prowadzi do aktywacji szlaków polioliowego i heksozaminowego oraz zwiększonego wytwarzania końcowych produktów zaawansowanej glikacji (*advanced glycation end-products* – AGE) [4, 5]. Hiperglikemia zaburza również hemodynamikę przepływu krwi przez kłębuszki nerkowe. Powoduje rozszerzenie tętniczki doprowadzającej kłębuszka, co zaburza autoregulację kłębuszkowego przepływu krwi, prowadzi do przeniesienia ciśnienia układowego na wewnątrz-kłębuszkowe, czego następstwem jest hiperfiltracja [3, 8].

Wszystkie wymienione powyżej czynniki prowadzą do uszkodzenia i apoptozy komórek. Najważniejsze zmiany morfologiczne polegają na pogrubieniu błon podstawnych kłębuszków nerkowych, zwiększeniu liczby macierzy mezangium oraz umiarkowanym zwiększeniu liczby komórek mezangium [3–5].

Naturalny przebieg

Hiperfiltrację kłębuszkową stanowiącą pierwszy przejaw zmian w nerkach wywołanych cukrzycą można stwierdzić u niemal wszystkich chorych na cukrzycę już w bardzo

wczesnym jej okresie. Mikroalbuminuria, będąca pierwszym biochemicznym wyznacznikiem CChN, występuje u 30–50% pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz u około 20–30% chorych dotkniętych cukrzycą typu 2 już w momencie rozpoznania choroby [1]. Następnie u około 3% chorych rocznie, u których występuje mikroalbuminuria, dochodzi do rozwoju makroalbuminurii. U około 20% pacjentów z CChN rozwija się zespół nerczycowy. Wystąpienie makroalbuminurii znacznie zwiększa ryzyko progresji przewlekłej choroby nerek do kolejnych etapów, prowadzących w konsekwencji do ESRD [9].

Diagnostyka

Rozpoznanie CChN ustala się na podstawie wykazania utrzymującej się albuminurii lub białkomoczu, przy braku klinicznych i laboratoryjnych objawów innej choroby nerek i przy współistnieniu retinopatii cukrzycowej [2, 10]. Definicje wydalania albumin z moczem przedstawiono w tabeli 1.

Prawidłowe dobowe wydalanie albumin z moczem	< 30 mg/24 godz.
Albuminuria w moczu dobowym	30–300 mg/24 godz.
Albuminuria w moczu zbieranym w określonym czasie	20–200 µg/min
Albuminuria w pojedynczej porcji moczu	> 20 mg/dl
Albuminuria w pojedynczej porcji moczu w odniesieniu do stężenia kreatyniny w tej porcji moczu (<i>urine albumin-to-creatinine ratio</i> – UACR)	
Kobiety	3,5–35 mg/1 mmol
Mężczyźni	2,5–25 mg/1 mmol

Należy pamiętać, że wydalanie albumin ponad prawidłowe wartości może zwiększać:

- wysiłek fizyczny w ciągu doby poprzedzającej wykonanie badania,
- zakażenie, gorączkę,
- niewydolność serca,
- znaczną hiperglikemię,
- ciążę,
- wysokie ciśnienie tętnicze,
- zakażenie układu moczowego i krwiomocz [2, 10].

U większości chorych na cukrzycę zmiany powinny być przypisywane CChN, 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 [2, 10].

Pacjent z cukrzycą powinien być badany corocznie pod kątem występowania CChN:

- badania przesiewowe w cukrzycy typu 1 należy rozpocząć 5 lat po rozpoznaniu,
- w cukrzycy typu 2 należy rozpocząć zaraz po rozpoznaniu [2, 10].

Badania przesiewowe powinny obejmować [2, 10]:

- pomiar wydalania albumin (*albumin excretion rate* – ACR) w pojedynczej próbce moczu,
- oszacowanie GFR (eGFR).

O innej niż CChN przyczynie nefropatii (uszkodzenia nerek) należy myśleć w każdym przypadku, jednakże szczególnie gdy:

- nie stwierdza się retinopatii cukrzycowej,

- występują objawy lub wykładniki choroby ogólnoustrojowej,
- stwierdza się aktywny osad moczu,
- szybko zwiększa się białkomocz lub przyjmuje on nasilenie zespołu nerczycowego,
- występuje oporne na leczenie nadciśnienie tętnicze – brak uzyskania wartości docelowych po zastosowaniu maksymalnych dawek leków z dwóch grup,
- obecny jest szybki spadek eGFR,
- po rozpoczęciu leczenia inhibitorami enzymu konwertującego (ACEi) lub antagonistami receptora dla angiotensyny II (ARB) dochodzi do redukcji eGFR $>$ 30% w okresie 2–3 miesięcy [2].

Leczenie

Kontrola glikemii

Kontrola glikemii stanowi kluczowe działanie terapeutyczne mające na celu opóźnienie progresji PChN w przebiegu CChN. Wykazano, że optymalna kontrola glikemii spowalnia utratę czynności wydalniczej nerek, a korzyści utrzymują się nawet kilka lat po zaprzestaniu intensywnej kontroli glikemii [11–13]. Najnowsze wytyczne określiły, iż w celu zapobiegania lub spowolnienia CChN docelowy odsetek HbA_{1c} u większości dorosłych pacjentów powinien wynosić $<$ 7%. W przypadku osób, u których występowały epizody ciężkiej hipoglikemii, pacjentów z zaawansowanymi powikłaniami naczyniowymi, chorobami serca oraz gdy oczekiwana długość życia jest krótka, dopuszcza się stężenie HbA_{1c} $<$ 8% [10]. W kontroli glikemii trudną do przezeńnienia rolę odgrywa edukacja chorych [14].

Nadciśnienie tętnicze

Docelowe ciśnienie tętnicze u chorych z CChN oraz normoalbuminurią ($<$ 30 mg/d) wynosi $<$ 140/90 mm Hg. W grupie pacjentów z albuminurią ($>$ 30 mg/d) docelowe wartości ciśnienia wynoszą natomiast $<$ 130/80 mm Hg. Nie wykazano jednakże, aby dalsze obniżanie ciśnienia skurczowego ($<$ 120 mm Hg) przynosiło jakiegokolwiek korzyści. W terapii chorych z albuminurią w granicach 30–300 mg/d sugeruje się, iż lekami pierwszego wyboru powinny być leki z grupy ACEi lub ARB. W przypadku pacjentów z CChN, u których albuminuria $>$ 300 mg/d, rekomenduje się preparaty z grupy ACEi lub ARB jako leki z wyboru w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Nie ma natomiast dowodów, aby łączyć leki z obu wymienionych grup, mając jednocześnie świadomość, że wspólne podawanie ACEi oraz ARB może wiązać się z częstszymi działaniami niepożądanymi [2, 15–17].

Zaburzenia lipidowe

Zaburzenia lipidowe odgrywają istotną rolę w patogenezie powikłań cukrzycy, w tym chorób układu sercowo-naczyniowego. Sugeruje się również, że zaburzenia lipidowe mogą uczestniczyć w patogenezie i progresji PChN spowodowanej CChN. Wyniki większości przeprowadzonych w ostatnim czasie metaanaliz nie wykazały jednakże, aby leczenie statynami hamowało w istotny z klinicznego punktu widzenia sposób rozwoju przewlekłej choroby nerek [18]. Aktualne wytyczne leczenia zaburzeń lipidowych u chorych z cukrzycą zalecają stosowanie statyn niezależnie od wyjściowego stężenia lipidów u chorych z cukrzycą powyżej 40. roku życia oraz bez względu na wiek, gdy cukrzyca towarzyszy choroba niedokrwienna serca lub współistnieją inne czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca. U pozostałych chorych ($<$ 40. roku życia) o mniejszym ryzyku sercowo-naczyniowym leczenie hipolipemizujące jest zalecane w przypadku, gdy stężenie cholesterolu LDL w surowicy $>$ 100 mg/dl [10, 19, 20].

Albuminuria

Albuminuria stanowi uznany czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z CChN. Dodatkowo, stanowi również czynnik predykcyjny progresji przewlekłej choroby nerek wywołanej cukrzycą do okresu schyłkowego. Obecne wytyczne KDOQI zalecają stosowanie leków interferujących z układem RAA (ACEi lub ARB) u chorych, u których albuminuria > 30 mg/g kreatyniny. Korzyści wynikające z podawania tych leków u chorych z prawidłowymi warto-

ściami albuminurii bez nadciśnienia tętniczego nie zostały udowodnione [2, 15, 17].

Podsumowanie

Należy mieć nadzieję, że lepsze zrozumienie patogenezы CChN oraz dokonujący się postęp w terapii chorych na cukrzycę przyczyni się do skuteczniejszego leczenia oraz zahamowania wzrostu częstości występowania powikłań nerkowych w tej chorobie.

Piśmiennictwo

1. Shaw J, Sicree R, Zimmet P. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabet Res Clin Pract* 2010; 87: 4.
2. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 850–886.
3. Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G. The RAAS in the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 319–330.
4. Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Clin Sci* 2013; 124: 139–152.
5. Drong A, Lindgren C, McCarthy M. The genetic and epigenetic basis of type 2 diabetes and obesity. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92: 707–715.
6. Malecki M. Genetics of type 2 diabetes mellitus. *Diabet Res Clin Pract* 2005; 68: S10–S21.
7. Hattersley A. Molecular genetics goes to the diabetes clinic. *Clin Med* 2005; 5: 476–481.
8. Calcutt N, Cooper M, Kern T, et al. Therapies for hyperglycaemia-induced diabetic complications: from animal models to clinical trials. *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8: 417–423.
9. Parving H, Mauer M, Ritz E. *Diabetic nephropathy*. In: Brenner BM, editor. *The Kidney*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2004: 1777–1818.
10. Standards of medical care in diabetes. *Diabet Care* 2012; 35(Suppl. 1): 11–63.
11. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy. The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *JAMA* 2003; 290: 2159–2167.
12. Wang P, Lau J, Chalmers T. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993; 341: 1306–1309.
13. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572.
14. Matej-Butrym A, Butrym M, Jaroszyński A. Analysis of the causes of non-adherence to medical recommendations by patients with type 2 diabetes. *Fam Med Prim Care Rev* 2011; 13: 449–451.
15. Heerspink H, Zeeuw D. The kidney in type 2 diabetes therapy. *Rev Diabet Stud* 2011; 8: 392–402.
16. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575–1585.
17. KDIGO Clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Inter* 2012; Suppl. 2: 340–414.
18. Upadhyay A, Earley A, Lamont J, et al. Lipid-lowering therapy in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157: 251–262.
19. Palmer S, Craig J, Navaneethan S, et al. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157: 263–275.
20. Jenkins M, Goldsmith D. Statins and kidney disease: is the study of heart and renal protection at the cutting edge of evidence? *Curr Opin Cardiol* 2012; 27: 429–440.

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Andrzej Jaroszyński
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej UM
ul. Staszica 11
20-081 Lublin
Tel.: 81 532-34-43
E-mail: jaroszynskiaj@interia.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 15.02.2013 r.

Po recenzji: 10.03.2013 r.

Zaakceptowano do druku: 25.03.2013 r.