

Praca oryginalna • Original Article

# Ocena funkcji wydalniczej nerek na podstawie eGFR u chorych na cukrzycę

## Valuation of the diabetics renal excretory functions, using estimated GFR

Małgorzata Łukasik, Lidia Trząsowska, Marek Łobos, Rafał Mastalerz, Marek Paradowski

Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej i Biochemii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

### Streszczenie

*Wprowadzenie.* Chorzy na cukrzycę wymagają monitorowania funkcji wydalniczej nerek.

*Celem badań była ocena funkcji wydalniczej nerek, określana z użyciem eGFR oraz oszacowanie wpływu czasu trwania choroby i nadciśnienia tętniczego na tę funkcję u chorych na cukrzycę z glikemią wyrównaną i niewyrównaną.*

*Metody.* Badaniami objęto 240 chorych na cukrzycę, podzielonych na dwie grupy: z glikemią wyrównaną ( $n=140$ ) i niewyrównaną ( $n=100$ ) na podstawie oznaczonego odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA1c). eGFR wyznaczono z wykorzystaniem dwóch wzorów: rozszerzonego MDRD i Cockcrofta-Gaulta. Analizowano również wpływ czasu trwania cukrzycy ( $<10$  i  $\geq 10$  lat) i współistnienia nadciśnienia tętniczego na wartość wskaźnika filtracji kłębuszkowej.

*Wyniki i wnioski.* Wyniki badań wykazały, że określanie wskaźnika eGFR jest przydatne do oceny funkcji wydalniczej nerek u pacjentów chorych na cukrzycę. Potwierdzono również, że czas trwania cukrzycy ( $<10$  lat-51%;  $\geq 10$  lat-49%) oraz towarzyszące w jej przebiegu nadciśnienie tętnicze mają istotny wpływ na upośledzenie funkcji wydalniczej nerek.

*Wśród chorych objętych badaniem zaobserwowano upośledzenie czynności wydalniczej nerek (spadek wartości przesączania kłębuszkowego na poziomie  $<60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> u 33% pacjentów z glikemią wyrównaną oraz u 31% w grupie chorych z glikemią niewyrównaną). Wskaźniki eGFR wyliczane w oparciu o wzory rozszerzony MDRD i Cockcrofta-Gaulta nie różnią się istotnie. W konkluzji stwierdzono, że wyliczanie eGFR z wykorzystaniem jednego z tych wzorów powinno stanowić podstawowe narzędzie wykorzystywane przez lekarzy w opiece nad pacjentem chorym na cukrzycę.*

### Summary

*Introduction* Diabetes requires renal excretory function monitoring.

*The objectives of research were, valuation of renal excretory functions using eGFR, estimation of the impact of disease duration and hypertension influence on this function in diabetics compensated and decompensated,*

*Methods:* 240 diabetes patients were tested and divided into two groups: glycaemic control patients ( $n=140$ ) and no glycaemic control patients ( $n=100$ ) based on HbA1c. eGFR was calculated using two equations: extended MDRD and Cockcroft-Gault. The influence of the duration of diabetes on eGFR was also analysed ( $<10$  years and  $\geq 10$  years) as well as co-prevalence of hypertension.

*Results and conclusion:* Test results proved that calculating eGFR is helpful in the evaluation of the excretory function of kidneys in diabetes patients. It was confirmed that the duration of diabetes ( $<10$  years-51%;  $\geq 10$  years-49%) as well as co-prevalent hypertension strongly influence and compromise the excretory function of kidneys. Compromised excretory function of kidneys was observed in the tested patients (a drop in glomerular filtration rate:  $<60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> in 33% patients using glycaemic control and in 31% patients not using glycaemic control). eGFR results calculated with extended MDRD and Cockcroft-Gault equations do not differ much. In conclusion, it was determined that calculating eGFR using one of these formulas ought to be a basic tool used by doctors in treating diabetes patients.

**Słowa kluczowe:** cukrzyca, eGFR, nadciśnienie tętnicze

**Key words:** diabetes, eGFR, hypertension

### Wstęp

Globalne występowanie cukrzycy obejmuje aktualnie ok. 220 mln ludzi, a z szacunkowych danych wynika, że

w roku 2030 będzie chorowało na tę chorobę już ponad 360 mln osób. Według WHO znaczenie cukrzycy, jako pierwotnej przyczyny zgonu jest niedoceniane. W 2008 roku była

bowiem przyczyną 9% zgonów w stosunku do ogólnej ich liczby. Natomiast już w 2006 roku ONZ uznała cukrzycę za pierwszą, niezakaźną epidemię współczesnej cywilizacji, która jest problemem interdyscyplinarnym i należy do chorób nieuleczalnych [1].

Według danych epidemiologicznych w Polsce cukrzyca jest drugą, najczęstszą po nadciśnieniu tętniczym, chorobą przewlekłą, na którą choruje ok. 2,5 mln dorosłych osób, czego około 0,8 mln nie leczy się. Wskaźnik umieralności na cukrzycę w Polsce oscyluje w granicach 13-14 osób na 100 tysięcy chorych.

Długotrwała hiperglikemia, występująca u osób z nierozpoznaną, lub nieprawidłowo kontrolowaną cukrzycą, prowadzi do niezapalnej wtórnej glomerulopatii - nefropatii cukrzycowej (ang. *Diabetic Nephropathy*, DN), będącej czynnościowym i strukturalnym uszkodzeniem nerek. Postępująca dysfunkcja nerek może prowadzić do schyłkowej choroby nerek. Główne objawy rozwijającej się DN to zwiększone wydalanie z moczem białek (w tym albuminy) oraz postępująca niewydolność nerek. Wymienione objawy ocenia się w badaniach laboratoryjnych oznaczając proteinurię i albuminurię (najczęściej w dobowej zbiorce moczu) oraz określając stężenie kreatyniny w osoczu/surowicy krwi. Od kilku lat w celu określenia funkcji wydalniczej nerek obok oznaczania kreatyniny zaleca się wyznaczenie wskaźnika filtracji kłębuszkowej eGFR (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*) [2, 3].

Oznaczenie to jest szczególnie przydatne w początkowym etapie postępującej dysfunkcji nerek, kiedy stężenie kreatyniny w surowicy pozostaje jeszcze w zakresie wartości prawidłowych, a już dochodzi do obniżenia filtracji kłębuszkowej. Stężenie kreatyniny w surowicy bowiem wzrasta powyżej wartości prawidłowych dopiero wtedy, gdy eGFR spadnie poniżej 70-75 ml/min/1,73m<sup>2</sup> [4].

Nefropatia cukrzycowa jest istotnym problemem diabetologii, rozwija się u około 35% chorych na cukrzycę typu 1 i 2. Wczesne rozpoznanie i leczenie DN jest trudne ze względu na bezobjawowy lub skąpoobjawowy przebieg, aż do stadium schyłkowej przewlekłej choroby nerek. Nierzadko objawy DN pojawiają się dopiero wtedy, gdy wartość eGFR spada poniżej 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (dotyczy to zachowania prawidłowej funkcji jedynie połowy nefronów). Rozpoznanie choroby dopiero w zaawansowanym stadium znacznie ogranicza możliwości podjęcia działań umożliwiających zahamowanie progresji choroby. Niejednokrotnie leczenie nerkozastępcze jest nieuniknione. Zarówno w Polsce, jak i na świecie DN wykrywana jest tyle za późno, że ok. 60% pacjentów już po 6 miesiącach od rozpoznania choroby wymaga leczenia nerkozastępczego [5, 6, 7, 8, 9].

Biorąc pod uwagę te zagadnienia postanowiono określić czynność wydalniczą nerek u pacjentów chorych na cukrzycę leczonych ambulatoryjnie. Wychodząc z założenia, że w cukrzycy istotny wpływ na funkcję nerek ma długość czasu trwania choroby, wyrównanie glikemii oraz często towarzyszące cukrzycy nadciśnienie tętnicze, postanowiono rów-

nież określić wpływ tych czynników na czynność wydalniczą nerek.

### Materiały i metody

Badaniem objęto grupę 240 pacjentów chorych na cukrzycę. (129 kobiet i 111 mężczyzn, w wieku od 22 do 87 lat) będących pod opieką POZ przy Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym im. WAM - Centralnym Szpitalu Weteranów w Łodzi. Szczegółową charakterystykę badanych pacjentów ujęto w tabeli I.

Tabela I. Dane demograficzne badanej populacji.

Typ glikemii	Glikemia wyrównana	Glikemia niewyrównana
Liczebność grupy	140	100
Płeć K/M	79/61	54/46
Wiek x (±SD), 22 - 87	68 (±10), 22 - 87	63 (±16), 22 - 87

Od badanych pacjentów pobierano krew z żyły odłokciowej do probówki-strzykawek systemu Sarstedt w dwóch wariantach: z antykoagulantem (K<sub>2</sub>EDTA) i biochemicznych na skrzep. Z próbki pobranej na K<sub>2</sub>EDTA uzyskiwano po denaturacji hemolizat, w którym analizator wykonywał automatycznie oznaczenia stężeń hemoglobiny całkowitej i glikowanej i wyliczał %HbA<sub>1c</sub>. Z próbek pobranych na skrzep uzyskiwano surowicę, w której oznaczano stężenie kreatyniny, mocznika i albuminy. Oznaczenie stężenia kreatyniny prowadzono metodą kinetyczną skompensowaną metodą Jaffe, zgodną z metodą referencyjną IDMS. Nieprecyzja oznaczeń kreatyniny określona współczynnikiem zmienności CV przyjętym w laboratorium dla stężeń poziomu 1. (wartości w normie) wynosiła 2,1% a dla poziomu 2. (wartości patologiczne) 1,3%. Oznaczenia stężeń mocznika i albuminy wykonywano w celu wyliczania poszerzonego MDRD. Do wszystkich powyższych oznaczeń wykorzystywano zestawy odczynnikowe firmy Beckman Coulter (nr katalogowe: HbA<sub>1c</sub> OSR6192, kreatynina OSR6178, mocznik OSR6134 i albumina OSR6102). Oznaczenia wykonano z użyciem analizatora OLYMPUS AU640.

U badanych pacjentów przeprowadzono równocześnie badania ankietowe, które pozwoliły ocenić stan ogólnego zdrowia, masę ciała, czas trwania cukrzycy oraz występowanie nadciśnienia tętniczego.

Ocenę czynności wydalniczej nerek poprowadzono w oparciu o oznaczone stężenia kreatyniny, mocznika i albuminy, które posłużyły do wyliczenia 2 powszechnie stosowanych wskaźników przesączania kłębuszkowego (eGFR): Cockcrofta-Gaulta i rozszerzonego MDRD [10]. Wzory podano poniżej:

wzór MDRD (**Modification Diet in Renal Disease**) rozszerzony:

$$eGFR=170 \times (CREA/88,4)^{-0,999} \times \text{wiek}^{-0,176} \times \\ \times (\text{UREA} \times 2,8)^{-0,170} \times (\text{ALB} \times 0,1)^{0,318} *$$

\*mnożnik dla kobiet =0,762

wzór Cockcrofta-Gaulta

$$eGFR = \frac{(140 - \text{wiek}) \times \text{masa ciała}}{72 \times (\text{CREA}/88,4)} \quad **$$

\*\*mnożnik dla kobiet =0,85

Badanych pacjentów podzielono w oparciu o aktualne zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego dotyczące jednego z głównych kryteriów wyrównania metabolicznego cukrzycy (wartości odsetka hemoglobiny glikowanej) [11] na 2 główne grupy: grupę A 140 chorych z glikemią wyrównaną (wartość odsetka HbA1c  $\leq$  7%) i grupę B 100 osób z glikemią niewyrównaną (HbA1c  $>$ 7%). Ze względu na ograniczony budżet dokonano klasyfikacji pacjentów do poszczególnych grup na podstawie pojedynczego oznaczenia HbA1c, a zatem wyrównania glikemii w momencie prowadzonych badań.

Charakterystykę badanych pacjentów zamieszczono w tabelach II i III.

Tabela II. Wyliczona wartość BMI w grupach badanych pacjentów.

Glikemia	Masa ciała prawidłowa	Otyłość lub nadwaga
Wyrównana	17%	83%
Niewyrównana	23%	76%

Tabela III. Nadciśnienie tętnicze w badanych grupach.- dotyczy ryc.3.

Glikemia	Nadciśnienie tętnicze	Brak nadciśnienia tętniczego
Wyrównana	76	24
Niewyrównana	70	30

W obrębie obu badanych grup pacjentów dokonano podziału na podgrupy, biorąc za podstawę czas trwania cukrzycy oraz współistniejące nadciśnienie tętnicze.

Grupę A (z glikemią wyrównaną) podzielono na 4 podgrupy:

- podgrupę AI (n=17) – chorzy na cukrzycę krócej niż 10 lat, bez nadciśnienia tętniczego,
- podgrupę AII (n=72) – chorzy na cukrzycę krócej niż 10 lat, z nadciśnieniem tętniczym,
- podgrupę AIII (n=18) – chorzy na cukrzycę co najmniej 10 lat, bez nadciśnienia tętniczego,
- podgrupę AIV (n=33) - chorzy na cukrzycę co najmniej 10 lat, z nadciśnieniem tętniczym.

Grupę B (z glikemią niewyrównaną) podzielono również na 4 podgrupy stosując analogiczny jak w podziale grupy A algorytm podziału ze względu na długość trwania cukrzycy i obecność lub brak nadciśnienia tętniczego: podgrupa BI (n=9), BII (n=24), BIII (n=21), BIV (n=46).

Typy rozkładów empirycznych w badanych grupach badano testem Kołogomorowa-Smirnowa i Lilliefors'a oraz Shapiro-Wilka. We wszystkich badanych grupach uzyskano rozkład

zgodny z rozkładem normalnym, istotność różnic między badanymi grupami oceniano więc z użyciem testu t- Studenta dla zmiennych niezależnych. Obliczono średnią arytmetyczną, odchylenie standardowe, znaleziono minimum oraz maximum. Z użyciem testu korelacji liniowej Pearsona przebadano współzależności pomiędzy wartościami eGFR w grupie pacjentów z glikemią wyrównaną oraz niewyrównaną. Test ten oparty był o ocenę wartości eGFR wyliczonej ze wzorów Cockcrofta-Gaulta i rozszerzonego MDRD. Wszystkie opracowania statystyczne wykonano w programie StatSoft, Inc. (2009), STATISTICA (*data analysis software system*), version 7.1.30.0, numer licencji AXXP5077848128FA.

## Wyniki

Dane uzyskane z przeprowadzonego badania ankietowego przedstawiono w tabeli numer I oraz na rycinach od 1 do 3. Wyniki przeprowadzonych badań, zamieszczone w tabeli IV oraz na rycinach od 1 do 4, wykazały znamiennej istotność różnic pomiędzy badaną grupą chorych na cukrzycę krócej niż 10 lat, bez nadciśnienia tętniczego, a grupą chorych na cukrzycę co najmniej 10 lat (w grupie pacjentów z glikemią wyrównaną, grupa A) oraz krócej niż 10 lat (w grupie chorych z glikemią niewyrównaną, grupa B) z towarzyszącym jej nadciśnieniem tętniczym. Średnie wartości przesączania kłębuszkowego wskazały, że znacznie wyższe wartości filtracji kłębuszkowej nerek, określone wartością eGFR wg wzoru MDRD, występują w grupie pacjentów chorujących na cukrzycę krócej niż 10 lat bez nadciśnienia tętniczego.

Wykazano również istotność różnic w wartościach rozszerzonego MDRD pomiędzy grupą chorych na cukrzycę krócej niż 10 lat z nadciśnieniem tętniczym (grupa A) oraz bez nadciśnienia tętniczego (grupa B), a grupą chorych na cukrzycę co najmniej 10 lat z nadciśnieniem tętniczym. Okazało się, że wartości przesączania kłębuszkowego w badanych grupach były istotnie wyższe u pacjentów chorych na cukrzycę krócej niż 10 lat z nadciśnieniem tętniczym w grupie pacjentów z glikemią wyrównaną oraz bez nadciśnienia tętniczego w grupie pacjentów z glikemią niewyrównaną.

Ponadto wykazano istotność różnic rozszerzonego MDRD w grupie pacjentów chorych na cukrzycę co najmniej 10 lat (grupa B) oraz krócej niż 10 lat (grupa A) z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu do grupy chorych na cukrzycę co najmniej 10 lat bez nadciśnienia tętniczego. Stwierdzono znamiennej wyższą filtrację kłębuszkową u pacjentów chorych na cukrzycę co najmniej 10 lat bez nadciśnienia tętniczego.

Analiza statystyczna oparta na eGFR wyliczonym przy użyciu wzoru Cockcrofta-Gaulta wykazała istotne różnice wyłącznie w grupie chorych na cukrzycę z glikemią niewyrównaną. Znamiennej wykazano pomiędzy grupą pacjentów chorych na cukrzycę krócej niż 10 lat bez nadciśnienia tętniczego, a grupami: chorych na cukrzycę krócej niż 10 lat ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym oraz grupą chorych co najmniej 10 lat, również z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym. Średnie wartości przesączania kłębuszkowego

wskazały wyższe wartości filtracji kłębuszkowej nerek wśród pacjentów chorujących na cukrzycę krócej niż 10 lat i bez nadciśnienia tętniczego.

Analiza danych w grupie chorych na cukrzycę co najmniej 10 lat bez nadciśnienia tętniczego, a grupą pacjentów chorujących na cukrzycę również co najmniej 10 lat, ale ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym wykazała, że znamienne wyższa filtracja kłębuszkowa, wyliczona w oparciu o wzór

Cockrofta-Gaulta występowała w grupie pacjentów z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym.

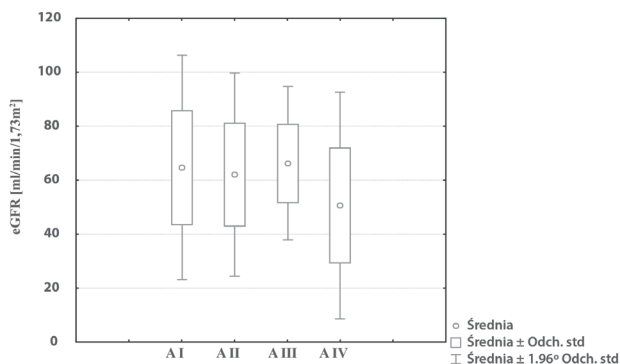
Podstawową statystykę opisową dla grupy chorych z glikemią wyrównaną (A) przedstawia tabela IV oraz na rycinie 1. Analogiczne dane dotyczące grupy pacjentów z glikemią niewyrównaną (B) przedstawiono w tabeli V oraz na rycinie 2.

W dalszej części analizy statystycznej szukano współzależności między wyliczonymi wartościami eGFR a użyciem

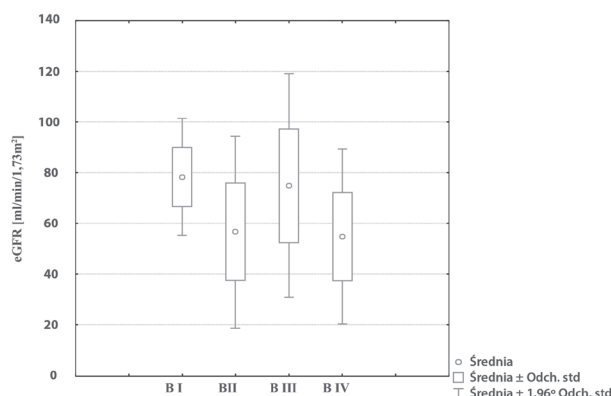
Tabela IV. Podstawowa statystyka opisowa wyliczonych wartości eGFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) za pomocą wzoru rozszerzonego MDRD i Cockrofta-Gaulta w grupie A chorych z glikemią wyrównaną.

Parametry statystyczne	Wartości statystyczne eGFR w grupach wyliczone z wzorów: MDRD (1) i Cockrofta-Gaulta (2)			
	AI	AII	AIII	AIV
Liczba chorych w grupie (N)	17	72	18	33
Średni czas trwania cukrzycy (lata)	3	4	17	18
Średnia ( $\bar{x}$ )	1). <sup>1)</sup> 63,8 2). 67,4	1). <sup>2)</sup> 60,3 2). 69,2	1). <sup>3)</sup> 65,9 2). 68,8	1). <sup>1)2)3)</sup> 52,4 2). 58,5
Odchylenie standardowe (SD)	1). 20,9 2). 31,0	1). 20,3 2). 31,9	1). 14,4 2). 26,4	1). 20,5 2). 22,4
Minimum (MIN)	1). 26,0 2). 26,4	1). 15,7 2). 18,8	1). 32,3 2). 30,4	1). 14,4 2). 22,3
Maximum (MAX)	1). 118,3 2). 150,0	1). 11,0 2). 212,0	1). 89,4 2). 127,3	1). 85,0 2). 102,3
Liczba (%) chorych z eGFR > 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1). 1 (5,9) 2). 2 (11,8)	1). 3 (4,2) 2). 14 (19,5)	1). 0 2). 3 (16,7)	1). 0 2). 3 (9,1)
Liczba (%) chorych z eGFR 60 – 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1). 10 (58,8) 2). 6 (35,3)	1). 37 (51,4) 2). 29 (40,3)	1). 13 (72,2) 2). 8 (44,5)	1). 17 (51,5) 2). 11 (33,3)
Liczba (%) chorych z eGFR 30 - 59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1). 5 (29,4) 2). 7 (41,2)	1). 26 (36,1) 2). 25 (34,7)	1). 5 (27,8) 2). 7 (38,9)	1). 16 (48,5) 2). 19(57,6)
Liczba (%) chorych z eGFR < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1). 1 (5,9) 2). 2 (11,8)	1). 6 (8,3) 2). 4 (5,5)	1). 0 2). 0	1). 0 2). 0

Znamienność różnic między grupami dla eGFR z rozszerzonego wzoru MDRD: <sup>1)</sup> AI i AIV na poziomie istotności (p=0,0331); <sup>2)</sup> AII i AIV na poziomie istotności (p=0,0078); <sup>3)</sup> AIII i AIV na poziomie istotności (p=0,0086)



Rycina 1. Graficzne przedstawienie podstawowej statystyki opisowej wyliczonych wartości eGFR za pomocą wzoru rozszerzonego MDRD, dla populacji chorych na z glikemią wyrównaną.



Rycina 2. Graficzne przedstawienie podstawowej statystyki opisowej wyliczonych wartości eGFR za pomocą wzoru rozszerzonego MDRD, dla populacji chorych na cukrzycę z glikemią niewyrównaną.



Tabela V. Podstawowa statystyka opisowa wyliczonych wartości eGFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) za pomocą wzoru MDRD rozszerzonego i Cockrofta-Gaulta w grupie A chorych z glikemią niewyrównaną.

Parametry statystyczne	Wartości statystyczne eGFR w grupach wyliczone z wzorów: MDRD (1) i Cockrofta-Gaulta (2)			
	BI	BII	BIII	BIV
Liczba chorych w grupie (N)	9	24	21	46
Średni czas trwania cukrzycy (lata)	5	5	15	20
Średnia ( $\bar{X}$ )	1). <sup>4)5)</sup> 78,5	1). <sup>4)6)</sup> 56,9	1). <sup>6)</sup> 75	1). <sup>5)</sup> 55
	2). <sup>7)8)</sup> 84,5	2). <sup>7)</sup> 61,4	2). <sup>9)</sup> 79,4	2). <sup>8)9)</sup> 63,1
Odchylenie standardowe (SD)	1). 11,7	1). 19,2	1). 22,4	1). 17,5
	2). 17,5	2). 25,5	2). 33,3	2). 22,3
Minimum (MIN)	1). 61,5	1). 17,5	1). 21,2	1). 20,6
	2). 55,9	2). 19,1	2). 19,8	2). 26,9
Maximum (MAX)	1). 93,2	1). 90,2	1). 118,5	1). 93,9
	2). 108	2). 107,1	2). 151,6	2). 116,9
Liczba (%) chorych z eGFR > 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1). 2 (22,2)	1). 1 (4,2)	1). 5 (23,8)	1). 1 (2,2)
	2). 4 (44,4)	2). 3 (12,5)	2). 8 (38,1)	2). 7 (15,2)
Liczba (%) chorych z eGFR 60 – 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1). 7 (77,7)	1). 13 (54,2)	1). 11 (52,4)	1). 20 (43,5)
	2). 3 (33,3)	2). 9 (37,5)	2). 7 (33,3)	2). 15 (32,6)
Liczba (%) chorych z eGFR 30 - 59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1). 0	1). 7 (29,2)	1). 4 (19,0)	1). 20 (43,5)
	2). 2 (22,2)	2). 8 (33,3)	2). 4 (19,0)	2). 23 (50,0)
Liczba (%) chorych z eGFR < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1). 0	1). 3 (12,5)	1). 1 (4,8)	1). 5 (10,9)
	2). 0	2). 4 (16,7)	2). 2 (9,5)	2). 1 (2,2)

Znamiennosć różnic między grupami dla eGFR z rozszerzonego wzoru MDRD: <sup>4)</sup> BI i BII na poziomie istotności (p=0,0036); <sup>5)</sup> BI i BIV na poziomie istotności (p=0,0213); <sup>6)</sup> BII i BIII na poziomie istotności (p=0,0057); Znamiennosć różnic między grupami dla eGFR z wzoru Cockrofta-Gaulta: <sup>7)</sup> BI i BII na poziomie istotności (p=0,0183); <sup>8)</sup> BI i BIV na poziomie istotności (p=0,0090); <sup>9)</sup> BIII i BIV na poziomie istotności (p=0,0215)

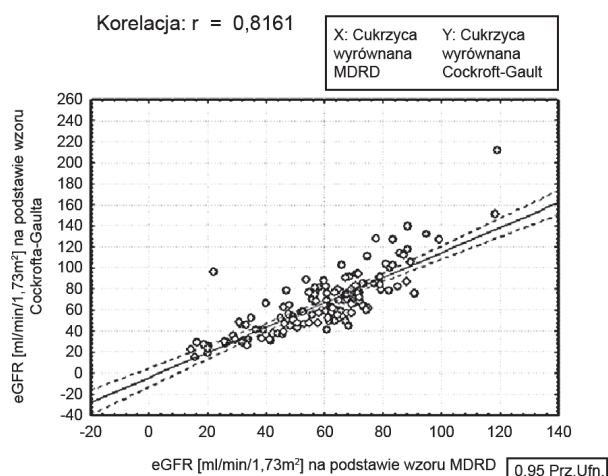
2 wzorów: rozszerzonego MDRD i Cockrofta-Gaulta w badanych grupach. Analiza ta wykazała, że pomiędzy wartościami eGFR wyliczonymi z dwóch podanych wzorów istnieje istotna korelacja w grupie A (r=0,8161; p≤0,0500) oraz B (r=0,8408; p≤0,0500).

Graficzne przedstawienie testu korelacji liniowej Pearsona

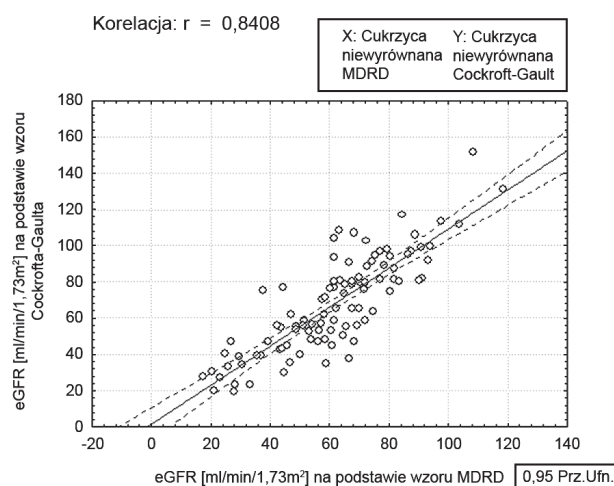
zawiera rycina 3 dla glikemii wyrównanej oraz rycina 4 dla glikemii niewyrównanej.

### Dyskusja

W trakcie analizy wyników badań zaobserwowano, że wartość eGFR wyliczona na podstawie wzoru MDRD u



Rycina 3. Zależność pomiędzy eGFR wyliczonym w oparciu o wzór poszerzony MDRD i wzór Cockrofta-Gaulta w grupie z glikemią wyrównaną.



Rycina 4. Zależność pomiędzy eGFR wyliczonym w oparciu o wzór rozszerzony MDRD i wzór Cockrofta-Gaulta w grupie z glikemią niewyrównaną.

większości pacjentów jest nieznacznie niższa od wartości eGFR wyliczonej ze wzoru Cockcrofta-Gaulta, średnio o 7 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Z przytoczonych danych wynika, że wzór rozszerzony MDRD pozwala na wykrycie większej liczby pacjentów, u których występuje obniżona wartość filtracji kłębuszkowej. Podobne wyniki uzyskali Klocek i wsp. [12] w badaniu przeprowadzonym wśród 299 hospitalizowanych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Takie spostrzeżenie, zobligowało nas podczas analizy statystycznej wyników badań do skupienia uwagi głównie na wartościach eGFR wyliczonych z rozszerzonego wzoru MDRD. Takie działanie jest zgodne z aktualnymi zaleceniami PTD, wskazującymi wzór MDRD jako zasadnicze narzędzie szacowania GFR w ocenie ryzyka nerkowego i sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę.

Z przeprowadzonych badań jednoznacznie wynika, że nadciśnienie tętnicze jest istotnym czynnikiem wpływającym na wartość filtracji kłębuszkowej. W badaniach zaobserwowano, że zarówno u chorych z glikemią wyrównaną, jak i pacjentów z glikemią niewyrównaną obniżenie wartości eGFR występuje częściej i ma znacznie bardziej gwałtowny przebieg u osób ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym. Wyniki własne potwierdzają badania przeprowadzone przez Grabysa i wsp. [13] u osób z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, chorobą niedokrwienną serca i zespołem metabolicznym, które udowodniły, że długotrwałe nadciśnienie tętnicze upośledza funkcję nerek, prowadząc do rozwoju przewlekłej choroby nerek. Autorzy podkreślają, że rozpoznanie przewlekłej choroby nerek oparli o wyliczenie wartości przesączania kłębuszkowego za pomocą wzoru MDRD, ponieważ stężenie kreatyniny w surowicy w analizowanej grupie chorych w większości przypadków było prawidłowe.

W populacji chorych z glikemią wyrównaną wykazano, że pogorszenie funkcji wydalniczej nerek występowało u osób, które chorowały co najmniej 10 lat, z dodatkowo towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym.

Badania, które dotyczyły populacji osób chorych na cukrzycę z glikemią niewyrównaną pozwoliły zaobserwować, że pogorszenie filtracji kłębuszkowej nerek występowało wtedy, gdy hiperglikemia trwała krócej niż 10 lat i współistniało nadciśnienie tętnicze. Badania udowodniły także, że znaczne upośledzenie czynności wydalniczej nerek występowało u pacjentów chorujących na cukrzycę co najmniej 10 lat z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym.

Wyniki badań wykazują, że wartość eGFR powyżej 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup> wyliczoną z rozszerzonego wzoru MDRD obserwowano jedynie u 5% pacjentów, a w przypadku wzoru Cockcrofta-Gaulta taką wartość uzyskano u 18% pacjentów. Powyższa wartość eGFR uznawana jest za wskaźnik prawidłowej funkcji nerek i jest zrozumiałe, że występuje u pacjentów chorych na cukrzycę w tak niewielkim procencie.

Zgodnie z obowiązującymi standardami sugerowanymi przez K/DOQI i przyjętymi również w Polsce wartość eGFR poniżej 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, jest jednym z czynników pozwalających na rozpoznanie u pacjenta DN [10, 14]. W niniejszej pracy

wyniki takie stwierdzono przy użyciu wzoru rozszerzonego MDRD u 42%, a w oparciu o wzór Cockcrofta-Gaulta u 45% pacjentów z glikemią wyrównaną i niewyrównaną.

Kopeć i wsp. [15] uzyskali największą precyzję wyników dla eGFR wyliczonego w oparciu o wzór MDRD w porównaniu z innymi dostępnymi metodami oceny przesączania kłębuszkowego: według wzoru Cockcrofta-Gaulta oraz na podstawie klirensu kreatyniny obliczanego z dobowej zbiórki moczu. W opisywanej przez Grabysa i wsp. [13] populacji pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek byli istotnie starsi od pozostałych chorych.

W toku prowadzonych badań wykazano, że zarówno wiek, jak i nadciśnienie tętnicze ujemnie korelowały ze spadkiem szacunkowej wartości przesączania kłębuszkowego, co potwierdza tezę, że z wiekiem zmniejsza się stopniowo eGFR, szczególnie u osób, u których występuje nadciśnienie tętnicze.

Bajakowska-Fiedziukiewicz i wsp. [16] w badaniach poświęconych przewlekłym powikłaniom cukrzycy typu 2. wykazali, że choroba ta przyczynia się do rozwoju nadciśnienia tętniczego. W badanej populacji 600 osób, u 75% chorych występowało nadciśnienie tętnicze, które u niewielkiego procenta pacjentów udało się utrzymać poniżej wartości 130/80 mmHg. W badanej grupie pacjentów informacje o współistnieniu nadciśnienia tętniczego w przebiegu cukrzycy uzyskano wyłącznie na podstawie wywiadu z pacjentem. Znacząca liczba przypadków z nierozpoznanym nadciśnieniem tętniczym w Polsce może sugerować większą liczbę pacjentów z nadciśnieniem w badanej populacji, a zatem gorsze znaczenie prognostyczne dla funkcji wydalniczej nerek.

Silny związek pomiędzy upośledzeniem filtracji kłębuszkowej nerek, przebiegającej z białkomoczem, a rozwojem cukrzycy i chorób sercowo-naczyniowych został wykazany przez Megisa i wsp. [17] w badaniach *Framingham Offspring Study*. Jak podają Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego ogólne kryterium wyrównania gospodarki węglowodanowej, odnoszące się do HbA1c, wynosi  $\leq 7\%$  [11]. Zgodnie z tymi wytycznymi jednorazowe oznaczenie hemoglobiny glikowanej wskazywało, że wartość ta dotyczy 58% badanych pacjentów.

Do oceny wskaźnika eGFR stosowano dwa wzory: rozszerzony MDRD i Cockcrofta-Gaulta. Wzór Cockcrofta-Gaulta wykorzystuje się głównie u chorych w podeszłym wieku oraz u pacjentów z niewielkim i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. W początkowych stadiach przewlekłej choroby nerek wzór ten pozwala w wiarygodny sposób przedstawić wartość eGFR, jeśli nie współistnieje hiperfiltracja. Jednak w bardziej zaawansowanych stadiach choroby uzyskane wartości mogą być zawyżone nawet o 100% [10, 13].

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego [10] wzór MDRD jest częściej niż wzór Cockcrofta-Gaulta stosowany w polskich medycznych laboratoriach diagnostycznych. Laboratoria korzystają zarówno z formy skróconej (wyliczanie ze stężenia kreatyniny) oraz rozszerzonej. W pracy stosowano postać rozszerzoną, wykorzystu-

jąca stężenie kreatyniny, mocznika i albuminy. Wyniki niniejszej pracy wskazują na równocześnieść obu porównywanych wzorów i tym samym potwierdzają ich kliniczną przydatność w ocenie funkcji wydalniczej nerek u chorych na cukrzycę. Roczne obserwacje wartości eGFR u 263 pacjentów z cukrzycą typu 2, które przeprowadzili Zoppini i wsp. [18], dowiodły, że istnieją liczne czynniki powodujące znaczny spadek przesączania kłębuszkowego. Najbardziej wyraźne obniżenie wartości eGFR obserwowano u pacjentów ze współistniejącą albuminurią. Dodatkowo nadciśnienie tętnicze, podwyższona wartość odsetka HbA1c, dłuższy czas trwania cukrzycy oraz otyłość zostały szczególnie wyróżnione i uznane za czynniki bezpośrednio obniżające wartość eGFR.

Wyniki pracy są zbieżne z rezultatami tych autorów. Wykazały bowiem, że czynniki powyższe, głównie czas trwania choroby oraz nadciśnienie tętnicze mają istotny wpływ na filtrację nerkową. Zdajemy sobie jednak sprawę, że dla pełnego potwierdzenia wykazanych zjawisk liczba badanych osób powinna być kilkakrotnie większa. Będzie to celem naszej kolejnej pracy.

#### Wnioski

W grupie badanej chorych na cukrzycę czas trwania choroby oraz towarzyszące w jej przebiegu nadciśnienie tętnicze wykazują ujemny, istotny wpływ na upośledzenie funkcji wydalniczej nerek.

Wartości wyliczanego wskaźnika eGFR z użyciem obu porównywanych wzorów: poszerzonego MDRD i Cockcrofta-Gaulta są przydatne klinicznie dla rozpoznawania upośledzonej funkcji wydalniczej nerek u chorych na cukrzycę.

#### Piśmiennictwo

1. Chojnowski P, Wasyluk J, Grabska-Liberek I. Cukrzyca – epidemiologia i patogenezę. *Post Nauk Med* 2009; 6: 420-428.
2. Czech A. Postępy w diagnostyce i leczeniu ostrych oraz przewlekłych powikłań cukrzycy. *Przew Lek* 2009; 1: 14-21.
3. Sato Y, Yano Y, Fujimoto S, et al. Glycohemoglobin not as predictive as fasting glucose as a measure of prediabetes in predicting proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3862-8. doi: 10.1093/ndt/gfs324.
4. Faryna M, Bobilewicz D, Jabłońska M i wsp. Szacunkowe przesączanie kłębuszkowe (eGFR) a klirens kreatyniny. *Diagn Lab* 2008; 44: 431-438.
5. Beauvieux M-C, Le Moigne F, Lasseur C, et al. New Predictive Equations Improve Monitoring of Kidney Function In Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1988-1994.
6. Chudleigh RA, Dunseath G, Evans W, et al. How Reliable Is Estimation of Glomerular Filtration Rate at Diagnosis of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 300-305.
7. Czekalski S. Nefropatia cukrzycowa czy cukrzycowa choroba nerek? *Forum Nefr* 2008; 1: 53-56.
8. Muszyńska A, Mastalerz-Migas A, Pokorna-Katwak D i wsp. Wczesne wykrywanie przewlekłej choroby nerek (PChN) w praktyce lekarza rodzinnego. *Przewodnik Lekarza* 2010; 2: 70-73.
9. Rutkowski B. Aktualne problemy diagnostyki chorób nerek. *Forum Nefro* 2009; 2: 45-49.
10. Król E, Rutkowski B. Przewlekła choroba nerek – klasyfikacja, epidemiologia i diagnostyka. *Forum Nefro* 2008; 1: 1-6.

11. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2012 ([www.dk.via-medica.pl](http://www.dk.via-medica.pl)).
12. Klocek M, Mazur A, Chmielewska J i wsp. Różnice w przesączaniu kłębuszkowym obliczanym według wzoru MDRD lub Cockcrofta-Gaulta u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i nadciśnieniem tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze* 2009; 13: 97-105.
13. Grabysa R, Cholewa M. Upośledzona filtracja kłębuszkowa, jako marker przewlekłej choroby nerek u chorych na nadciśnienie tętnicze. *Pol Merk Lek* 2008; 144.
14. Król E. Pogorszenie czynności nerek, czyli co należy wiedzieć w wypadku stwierdzenia obniżonego przesączania kłębuszkowego. *Forum Nefro* 2009; 2: 112-119.
15. Kopeć J, Januszek M, Wieczorek-Surdacka E i wsp. Przewlekła choroba nerek w materiale Poradni Nefrologicznej. Część II. Porównanie trzech różnych metod oceny filtracji kłębuszkowej. *Przegląd Lekarski* 2009; 66: 1011-1019.
16. Bajkowska-Fiedziukiewicz A, Mikołajczyk-Swatko A, Cypryk K. Przewlekłe powikłania w populacji chorych na cukrzycę typu 2. *Prz Menopauzalny* 2009; 3: 170-174.
17. Meigs JB, D'Agostino RB, Nathan D, et al. Longitudinal Association of Glycemia and Microalbuminuria. *Diabetes Care* 2008; 25: 977-983.
18. Zoppini G, Targher G, Chonchol M I, et al. Predictors of estimated GFR decline in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Mar; 7: 401-8.

#### Adres do korespondencji:

mgr Małgorzata Łukasik  
Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej i Biochemii Klinicznej  
Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego  
im. Wojskowej Akademii Medycznej - Centralny Szpital Weteranów  
90-549 Łódź, ul. Żeromskiego 113  
tel: +48 42 6393650  
e-mail: m.malgorzata.lukasik@gmail.com

Zaakceptowano do publikacji: 23.01.2014