Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Iga Barska

Ocena albuminurii na tle innych wskaźników funkcji wydalniczej nerek u chorych na cukrzycę 1. i 2. typu

Rozprawa doktorska

Praca wykonana pod kierunkiem naukowym:
Prof. dr hab. n. med. Marka Paradowskiego

7. Streszczenie

Albuminuria jest czynnikiem rokowniczym utraty funkcji wydalniczej nerek u pacjentów chorujących na cukrzycową chorobę nerek (CChN) jak również w ocenie ryzyka śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u tych pacjentów. CChN rozwija się u 20 - 40% chorych na cukrzycę zarówno typu 1. jak i 2. wobec czego stanowi jedno z najpoważniejszych przewlekłych powikłań w cukrzycy. Ponadto CChN jest główną przyczyną schyłkowej niewydolności nerek w Polsce i na świecie.

„Złoty standardem" określania albuminurii jest jej laboratoryjne oznaczanie w dobowej zbiórce moczu (DZM). W związku z trudnościami metodycznymi zebrania DZM (generacja błędów przedanalitycznych) aktualnie zaleca się określanie albuminurii w postaci wskaźnika UACR (ang. *Urine Albumin-to-Creatinine Ratio*) w pojedynczej próbce moczu. Oznaczenie UACR polega na oznaczeniu stężeń albuminy i kreatyniny w moczu i wyliczeniu ilorazu tych stężeń w tej samej próbce moczu.

UACR wydaje się być dobrą alternatywą dla oznaczania albuminurii z dobowej zbiórki moczu, jednak w związku z wieloma trudnościami wiarygodnego określenia stopnia wydalania albumin (różne sposoby pozyskiwania pojedynczej zbiórki moczu, różne metody oznaczeń analitycznych i różne zakresy wartości określające to zjawisko) wydaje się celowe wystandaryzowanie metod oznaczeń albuminurii w próbce pojedynczej.

Biorąc pod uwagę powyższe spostrzeżenia postawiono za cel pracy:

Ocenę stopnia zaawansowania albuminurii u pacjentów chorych na cukrzycę, zarówno typu 1 (u dzieci) jak też typu 2 (u dorosłych) w różnych stadiach rozwoju cukrzycy i stopnia uszkodzenia nerek. Realizację tego celu postanowiono poprowadzić w kilku etapach:

- Badania przydatności klinicznej określania wydalania albumin z użyciem pojedynczych próbek moczu: pierwszej i drugiej rannej w porównaniu do tradycyjnej dobowej zbiórki moczu;
- Określenie wielkości wydalania albumin z moczem i częstości występowania patologicznej albuminurii;
- Analiza współzależności między stopniem zaawansowania albuminurii a czasem trwania cukrzycy, stopniem wyrównania glikemii, stopniem uszkodzenia nerek, nadciśnieniem tętniczym.

Do badań zakwalifikowano łącznie 89 osób. Pacjentów podzielono na 2 grupy, z czego grupę 1. stanowiło 59 osób dorosłych chorujących na cukrzycę typu 2. (DM2), natomiast

grupę 2. 30 dzieci z cukrzycą typu 1. (DM1). Byli to pacjenci pozostający pod stałą opieką ośrodków diabetologicznych w Łodzi i Zgierzu.

W grupie 1 obok DM2 współwystępowały następujące jednostki chorobowe: cukrzycowa choroba nerek (5%), przewlekła choroba nerek (7%), retinopatia (7%), neuropatia (7%), angiopatia nadciśnieniowa (14%), choroba niedokrwienna serca (22%), niewydolność serca (27%), dyslipedemie (31%), zespół metaboliczny (71%) oraz nadciśnienie tętnicze (73%). U pacjentów z grupy 2. nie współwystępowały żadne inne jednostki chorobowe.

Zarówno w grupie pacjentów z typem 2. cukrzycy jak i typem 1. wykluczono pacjentów z rozpoznaną chorobą nowotworową, chorobami wątroby, dializowanych ze schyłkową niewydolnością nerek, pacjentów w chorobach o ostrym przebiegu i innych chorób z towarzyszącym stanem zapalnym.

Materiał do badań stanowiła krew i mocz. Krew pobierano od pacjentów grupy 1. i 2. pierwszego dnia po przyjęciu do szpitala rano na czczo z żyły odłokciowej do 2 probówek podciśnieniowych aspiracyjno-próżniowych firmy Sarstedt: na skrzep i z antykoagulantem EDTA. U pacjentów z grupy 1. bezpośrednio po pobraniu i wykrzepianiu separowano surowicę, przelewano ją do probówek typu eppendorf i mrożono w temperaturze -70°C. Czas przechowywania próbek przed oznaczeniem wynosił do 6 miesięcy. U pacjentów z grupy 2. bezpośrednio po pobraniu i wykrzepieniu separowano surowicę. Parametry biochemiczne w surowicy krwi żylnej zostały oznaczone na miejscu (czas od pobrania do oznaczenia mieścił się w zakresie od 0,5 do 4 h). Po pobraniu krwi na EDTA w obu grupach wykonano bezpośrednio pełną morfologię krwi oraz oznaczono stężenie hemoglobiny glikowanej HbA1c. Po rozmrożeniu próbek surowicy oznaczono stężenia następujących parametrów biochemicznych: glukozy (GLU), mocznika (UREA), kreatyniny (KREAT), kwasu moczowego (UA), białka całkowitego (TPROT), albuminy (ALB), cholesterolu całkowitego (TCH), cholesterolu w jego frakcjach HDL i LDL (odpowiednio HDL-C i LDL-C), białka C-reaktywnego (CRP) i jonów potasu (Na^+), sodu (Na^+) i chloru (Cl^-), oraz aktywność enzymów: aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT).

U wszystkich badanych pacjentów z oznaczonego stężenia kreatyniny wyliczano współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR). W tym celu u osób dorosłych wykorzystano wzór MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) oraz GFR CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*). U dzieci zastosowano wzór Schwartza.

Badanie morfologii krwi wykonano przy użyciu automatycznego analizatora 5-*diff* firmy SYSMEX model 1000i. Oznaczenia stężenia hemoglobiny glikowanej wykonano przy użyciu analizatora Cobas Integra firmy Roche.

Oznaczenia biochemiczne powyższych oznaczeń zarówno we krwi jak i moczu dokonano przy użyciu analizatora OLYMPUS AU680 firmy Beckman Coulter.

Mocz do badania od pacjentów pozyskiwano w 2 wariantach. U wszystkich badanych pacjentów (grupy 1. i 2., n=89) zbierano dobową zbiórkę moczu (DZM) i drugą ranną próbkę moczu (2RP). Ponadto u części chorych z grupy 1. (n=20), określanej jako podgrupa 1A, pobierano, poza próbkami: DZM i 2RP, dodatkowo 1. ranną próbkę moczu (1RP). W pobranych próbkach moczu (DZM, 2RP i 1RP) oznaczano albuminę i kreatyninę i wyznaczono współczynnik UACR. Wyniki wyrażono w miligramach albuminy na milimol kreatyniny (mgALB/1mmoLKREAT). Wyniki badań opracowano statystycznie.

W badaniach wykazano, że 2RP jest próbką równocenną z DZM oraz z 1RP dla oceny albuminurii. Ponadto daje możliwość uzyskania lepszej standaryzacji oznaczeń. Użyteczność tej próbki potwierdza także łatwiejszy sposób jej pozyskiwania niż DZM. Równocenność porównywanych próbek moczu: z DZM i 2RP potwierdza uzyskana w grupie 1. dorosłych pacjentów chorych na cukrzycę typu 2. (n=59) wysoka korelacja między UACR określonym z DZM a wyliczonym z 2RP (r = 0,9078).

U badanych pacjentów grupy 1. chorych na cukrzycę typu 2 (n=59) wykazano prawidłową albuminurię u 53% w DZM (n=31) i u 57% w 2RP (n=34). Zwiększone wydalanie albumin z moczem określane jako UACR wyliczane z DZM występowało u 27% osób (n=16) a obliczane z 2RP u 24% badanych (n=14). Jawny białkomocz określany z DZM i 2RP występował odpowiednio u 20% (n=12) i 19% (n=11). Najwyższą korelację uzyskano w grupie pacjentów z jawnym białkomoczem, współczynnik korelacji wynosił r = 0,8951, niższą korelację zaobserwowano u pacjentów ze zwiększoną albuminurią (r = 0,8500), natomiast najsłabszą korelację uzyskano u pacjentów z prawidłową albuminurią (r = 0,5718). W grupie 2, w której uzyskano prawidłowe wydalanie albumin z moczem współczynnik korelacji wynosił (r = 0,4708). Potwierdza to, że w przypadku niższych wartości UACR rozrzut między wynikami jest większy niż w przypadku wyższych wartości.

U dorosłych pacjentów chorych na cukrzycę typu 2. wykazano dodatnią na niskim poziomie korelację między stopniem albuminurii określanej jako UACR a czasem trwania cukrzycy (dla próbek z DZM i 2RP współczynniki korelacji r wynosiły odpowiednio 0,3097

i 0,4355). W grupie dzieci chorych na cukrzycę typu 2. takich współzależności nie stwierdzono.

Nie wykazano istotnej korelacji ($p > 0,05$) między stopniem albuminurii określanej jako UACR a stopniem wyrównania gospodarki węglowodanowej jako odsetek HbA1c (dla próbek z DZM i 2RP współczynniki korelacji r wynosiły odpowiednio -0,1814 i -0,2230).

Odnotowano ujemną na niskim poziomie korelację między stopniem albuminurii określanej jako wg. UACR a współczynnikiem przesączania kłębuszkowego GFR zarówno dla równania MDRD jaki i dla równania CKD-EPI, przy czym dla równania CKD-EPI uzyskano wyższe współczynniki korelacji. Między UACR w DZM a GFR MDRD uzyskano współczynnik korelacji r = -0,2955, a w 2RP r = -0,3151. Natomiast między UACR w DZM a GFR CKD-EPI r = -0,3093, a w 2RP r = -0,3541.

Na podstawie testu U Manna Whitney'a nie wykazano różnic istotnych statystycznie między podgrupą pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i bez nadciśnienia tętniczego. W badanej grupie pacjentów współwystępowanie nadciśnienia tętniczego nie miało wpływu na stopień albuminurii.

Wyniki badań przeprowadzonych u 59 pacjentów dorosłych chorych na cukrzycę typu 2. pozwoliły na wyprowadzenie poniższych wniosków:

1. Wykazano, że dla oceny albuminurii, druga ranna porcja moczu jest próbką równocenną z uznaną i powszechnie wykorzystywaną do tego celu dobową zbiórką moczu oraz pierwszą ranną porcją moczu. Tym samym druga ranna porcja moczu jako klinicznie użyteczna może być stosowana naprzemiennie z dobową zbiórką moczu lub pierwszą ranną porcją moczu w zależności od okoliczności i możliwości pobrania moczu do badań.
2. Dodatkową zaletą wykorzystania drugiej rannej próbki moczu do oceny albuminurii jest łatwiejszy sposób jej pozyskiwania i zastosowania lepszej standaryzacji oznaczeń w porównaniu do próbek uzyskanych z pierwszej rannej porcji, a szczególnie dobowej zbiórki moczu.
3. Stwierdzono, że próbka z drugiej rannej porcja moczu jest szczególnie użyteczna u pacjentów z rozpoznanymi wcześniej zwiększoną albuminurią i jawnym białkomoczem. Jako łatwo uzyskiwana i wystandaryzowana może być stosowana do monitorowania albuminurii z pobieraniem moczu w warunkach domowych.

Wskazuje na to wysoka korelacja wyników albuminurii uzyskana z tej próbki i wyników z dobowej zbiórki (r = 0,8500 dla próbek ze zwiększoną albuminurią i r = 0,8951 dla próbek z jawnym białkomoczem).

4. Wykazano albuminurię o różnym stopniu nasilenia. W zależności od stosowanych próbek moczu: z dobowej zbiórki i drugiej rannej stwierdzono prawidłową albuminurię (odpowiednio u 53% (31 pacjentów) i 57% (34 pacjentów), zwiększone wydalanie albumin (odpowiednio u 27 % (16) i 24 % (14) i jawny białkomocz (odpowiednio u 20% (12) i 19% (11). Tym samym stwierdzono, że zwiększona albuminuria o różnym nasileniu występuje odpowiednio u 47% chorych (28) i 43% (25), wskazująca na uszkodzenie nerek różnego stopnia.
5. Zaobserwowano, że U 14% pacjentów (n=8) występowała prawidłowa wysoka albuminuria (UACR w zakresie 1 – 3 mmol/L), co jest cenną informacją dla lekarza mogącą wskazywać już na postępujące uszkodzenie nerek .
6. Czas trwania cukrzycy oraz funkcja wydalnicza nerek określana jako GFR mają wpływ na rozwój albuminurii. Świadczą o tym wykazane: dodatnia korelacja między czasem trwania cukrzycy i wielkością albuminurii oraz ujemna korelacja między wartością GFR i nasileniem albuminurii.
7. Nie wykazano jednoznacznie wpływu stopnia wyrównania glikemii i nadciśnienia tętniczego na wartość albuminurii.

Wyniki badań przeprowadzonych u 30 dzieci chorych na cukrzycę typu 1. pozwoliły na wyprowadzenie następującego wniosków:

1. U wszystkich dzieci stwierdzono prawidłowe wydalanie albumin z moczem.
2. Dla oznaczania albuminurii nie wykazano równocenności z próbek uzyskanych z drugiej rannej porcji moczu i dobowej zbiórki moczu. Brak przypadków zwiększonej albuminurii i zbyt mała liczba badanych dzieci nie pozwalają na potwierdzenie wniosków uzyskanych w badaniu pacjentów dorosłych chorych na cukrzycę typu 2.

PEŁNOMOCNIK DYREKTORA
ds. diagnostyki laboratoryjnej
Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego
im. Wojskowej Akademii Medycznej-
Centralnego Szpitala Weteranów
ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź
Prof. dr hab. n. med. Marek Paradowski

Iga Barska