

Tomasz Stompór, Agata Winiarska

Katedra Chorób Wewnętrznych, Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych, Wydział Lekarski,
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Oddział Kliniczny Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie

Dlaczego badanie UACR jest ważne w pracy specjalisty medycyny rodzinnej? Przykład pacjenta z codziennej praktyki

Skąd się bierze albumina w moczu?

Wbrew powszechnemu pogładowi prawidłowa błona filtracyjna kłębuszka nerkowego nie jest idealnie szczelna dla albuminy. Białko to przechodzi przez nieuszkodzoną barierę filtracyjną (przypomnijmy – składają się na nią śródbłonek, błona podstawna kłębuszka, na której spoczywają komórki śródbłonna od strony światła kapilary oraz podocyty, a ściślej – delikatne struktury błonowe łączące ze sobą sąsiadujące wypustki wyrostków stopowatych kotwiczących podocyty do błony podstawnej, tzw. błonki szczelinowe). Ilość przesączanej albuminy zależy nie tylko od stanu morfologicznego i czynnościowego owej bariery, lecz także od ciśnienia panującego w kapilarach kłębuszkowych, czynności i morfologii komórek mezangialnych wypełniających przestrzeń pomiędzy kapilarami kłębuszkowymi, ilości pozakomórkowej macierzy białkowej syntetyzowanej przez te komórki i wreszcie – od napięcia ścian tętniczek odpowiedzialnych za perfuzję kłębuszka – doprowadzającej i odprowadzającej [1]. Można powiedzieć, że „na szczęście” bariera filtracyjna przepuszcza albuminę, ponieważ jest ona krytycznie potrzebna cewkom nerkowym bliższym. Komórki cewek proksymalnych są wyjątkowo energochłonnymi komórkami nerki, ponieważ mają do wykonania ogromną pracę polegającą na resorp-

cji zwrotnej większości substancji przesączanych w kłębuszku, a więc: aminokwasów, glukozy, sodu, fosforanów, wapnia, magnezu, wodorowęglanów, peptydów i białek drobnocząsteczkowych (wrodzony lub nabyty defekt tych czynności skutkuje mającym niezwykle poważne konsekwencje zespołem Fanconiego). Większość procesów resorpcji zwrotnej wymaga ATP, stąd bardzo liczne, zlokalizowane przypadkowo mitochondria. Intensywna praca tych komórkowych „elektrowni” jest jednak związana z generowaniem dużej ilości wolnych rodników tlenowych, dlatego komórki cewek proksymalnych potrzebują szeregu mechanizmów ochrony przed stresem oksydacyjnym. Jednym z nich jest albumina. Białko to dzięki wolnej grupie sulfhydrylowej cysteiny w pozycji 34 jest wyjątkowo skutecznym „zmiataczem” wolnych rodników. Albumina chroni przed stresem oksydacyjnym także poprzez wiązanie jonów Fe^{+2} i Cu^{+2} (działając podobnie jak ceruloplazmina i transferyna). Jest ponadto białkiem chroniącym wspomniane komórki przed apoptozą. Cewki nerkowe wychwytyują albuminę z przesączu dzięki receptorom błonowym: kubilinie i megalinie. Kluczowa w tym procesie megalina tworzy z albuminą kompleks kierowany do lizosomów – albumina podlega tu degradacji proteolitycznej i jest „zwracana” do krążenia okołocewkowego w postaci

peptydów i aminokwasów, natomiast megalina i kubilina podlegają recyklingowi, a więc wracają na powierzchnię komórek cewek proksymalnych [2]. Skuteczność cewek nerkowych w zakresie resorpcji i degradacji albuminy (tzw. pojemność resorpcyjna) jest zatem kluczowym – obok przesączania kłębuszkowego – czynnikiem wpływającym na albuminurię. Zwiększone przesączanie albuminy na poziomie kłębuszka nerkowego jest do pewnego stopnia kompensowane narastającą resorpcją i degradacją tego białka w cewkach proksymalnych. Albuminuria pojawia się wówczas, gdy nasilone przesączanie na poziomie kłębuszka nie może już być skompensowane nasilonym wchłanianiem zwrotnym. Interesujące jest to, że „dobra” albumina (chroniąca cewki nerkowe) może się stać „złą” albuminą w sytuacji, gdy dochodzi do modyfikacji tego białka, np. jego nasilonej glikacji w cukrzycy. Glikowana albumina zamiast chronić może doprowadzić do uruchomieniem w komórkach cewek procesu zapalnego, apoptozy lub przemiany w kierunku miofibroblastycznym (tzw. transformacja nabłonkowo-mezenchymalna). Wreszcie – samo przeładowanie cewek albuminą przesączaną w nadmiarze w kłębuszku działa uszkadzająco na komórki cewek [3].

Normoalbuminuria – co to znaczy

Klasyczna klasyfikacja cukrzycowej choroby nerek definiuje jej wczesną fazę jako przekroczenie wartości 30 mg/dobę albuminy w moczu lub 30 mg/g kreatyniny w porcji moczu (*urinary albumin-to-creatinine ratio* – UACR). Sugeruje to, że wartości poniżej 30 mg/dobę (30 mg/g) to normoalbuminuria, a więc wartość prawidłowa. Tak też tę kwestię rozumiano przez wiele dekad. Niemniej analizy populacyjne dużych grup osób zdrowych wykazały, że albuminuria nie przekracza u nich wartości 6–10 mg/g kreatyniny, a więc jest 3–5-krotnie niższa od tradycyjnej definicji mikroalbuminurii. Pojawiło się zatem pytanie, czy wartości w przedziale albuminurii o niskim nasileniu (*low-grade albuminuria* – 10–30 mg/g kreatyniny) mają znaczenie dla zdrowia. O znaczeniu rokowniczym albuminurii piszemy w dalszej części artykułu, ale już na tym etapie rozważań chcemy podkreślić, że odpowiedź na to pytanie jest twierdząca. Okazuje się bowiem, że względne ryzyko rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych i zgonu (zarówno z powodu chorób serca i naczyń, jak i niezależnie od przyczyny) rośnie równie dynamicznie w przedziale 10–30 mg/g jak w przedziale 30–300 mg/g kreatyniny. To oznacza, że z obecnością albuminurii o niewielkim nasileniu

musi się łączyć szereg mechanizmów bezpośrednio powiązanych z procesami uszkadzającymi nie tylko nerki, lecz także naczynia i układ krążenia [4, 5]. Dla porządku warto oczywiście dodać, że wartość 300 mg/g kreatyniny (makroalbuminuria) definiuje zaawansowane uszkodzenie nerek w cukrzycy.

Nerki – to jasne! Ale dlaczego serce i naczynia?

Odpowiedź na pytanie zadane w powyższym śródtytule jest na pozór trudne. Wystarczy jednak wrócić do patofizjologii, aby zrozumieć, dlaczego albuminuria (porzucmy już w tych rozważaniach człon „mikro-”) jest tak ważnym wskaźnikiem ryzyka ciężkich powikłań i niepomyślnego rokowania. Powyżej wspomniano o kluczowej roli cewek proksymalnych w resorpcji zwrotnej albuminy i wpływie na ostateczny UACR. Procesy resorpcji i degradacji albuminy w cewkach nerkowych są regulowane m.in. przez insulinę, a zatem insulinooporność lub niedobór tego hormonu będą skutkować albuminurią na podłożu cewkowym. Albuminuria jest więc biomarkerem insulinooporności, a poważne konsekwencje zdrowotne insulinooporności są uniwersalne i powszechnie znane. Szlaki sygnałowe zależne od insuliny są także kluczowe dla utrzymania integralności strukturalnej i czynnościowej podocytów i śródbłonna – populacji komórek kluczowych dla utrzymania szczelności samej błony filtracyjnej [6–8]. Dysfunkcja śródbłonna nie dotyczy jednak wybiórczo śródbłonna kłębuszkowego. Wskaźniki uszkodzenia śródbłonna identyfikowane przy użyciu zaawansowanych technik badawczych wykazują korelację z wartością albuminurii niezależnie od obecności cukrzycy i/lub nadciśnienia tętniczego [9, 10]. Ważną przyczyną albuminurii nawet u osób bez rozpoznania chorób nerek, serca lub naczyń jest także hiperfiltracja – nasilony przepływ przez mikrokrążenie kłębuszkowe. Czynnikiem ryzyka wybitnie narażającym na hiperfiltrację jest mała wrodzona liczba nefronów. Przychodzimy bowiem na świat z określoną, zdefiniowaną przy urodzeniu liczbą tych jednostek czynnościowych – zakres ten może się wahać od 200 tys. do 2 mln nefronów na jedną nerkę. Posiadanie 200 tys. nefronów w nerce nie jest chorobą, ale istotną predyspozycją m.in. do rozwoju w przyszłości nadciśnienia tętniczego, chorób nerek lub stanu przedzucawkowego u kobiet [11–13]. Zarówno nadciśnienie, jak i stan przedzucawkowy są uznanymi czynnikami ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych, wczesnego występowania chorób serca i naczyń oraz przedwczesnych zgo-

nów. Albuminuria jest bodaj najlepszym wskaźnikiem niskiej wrodzonej liczby nefronów. Ponadto jednym z kluczowych czynników indukujących hiperfiltrację jest otyłość, o której zdrowotnych konsekwencjach nie trzeba Czytelników przekonywać. Albuminuria jest wskaźnikiem uszkodzenia śród-błonka także w tej chorobie. Nasilenie albuminurii koreluje ze stężeniem adipokina – prozapalnych cytokin uwalnianych z tkanki tłuszczowej. Przewlekła choroba nerek (PChN) na podłożu dowolnej przewlekłej nefropatii to jeden z kluczowych czynników rozwoju chorób serca i naczyń (tab. 1, ryc. 1) [14, 15]. Wartość UACR jest jednym z najlepszych predykto-

rów postępu PChN – w tym przypadku albuminuria jest nie tylko biomarkerem, lecz także efektem uszkodzenia.

Albuminuria i jej narastanie okazały się ponadto czułymi czynnikami rokowniczymi rozwoju niewydolności serca i progresji tej choroby. Zależność tę można uzasadnić obecnością wielu opisanych powyżej chorób, które przyczyniają się do rozwoju niewydolności serca lub jej towarzyszą. Niezwykle intrygująca hipoteza wyjaśniająca tę zależność wskazuje na albuminurię jako wykładnik systemowego zastoję żylnego (przekrwienia biernego). Pomimo uzasadnionego patofizjologicznie i dydaktycznie podziału na niewydolność lewo- i prawokomorową truizmem jest twierdzenie, że w niewydolności serca dochodzi do upośledzenia funkcji obu komór i zastoję zarówno w krążeniu płucnym (przed lewą komorą), jak i w krążeniu żylnym systemowym (przed prawą komorą). Upośledzenie czynności nerek na podłożu sercowo-naczyniowym, czyli przewlekły zespół sercowo-nerkowy według klasycznego podziału Claudio Ronco, jest najczęściej utożsamiane ze zmianami naczyniowymi w układzie tętniczym (*nefroangiosclerosis*) lub upośledzoną perfuzją tętniczą związaną z niskim rzutem serca. Skutkuje to redukcją współczynnika przesączania kłębuszkowego. Krążenie nerkowe pozwala na podtrzymanie przesączania

Tabela 1. Kryteria rozpoznania przewlekłej choroby nerek według grupy ekspertów *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012*

- Wskaźniki uszkodzenia nerek (jeden lub więcej):
 - albuminuria (UAE \geq 30 mg/24 godz., UACR \geq 30 mg/g kreatyniny)
 - nieprawidłowości w osadzie moczu
 - zaburzenia elektrolitowe lub inne związane z uszkodzeniem cewek nerkowych
 - nieprawidłowości potwierdzone histopatologicznie
 - strukturalne nieprawidłowości nerek stwierdzone w badaniach obrazowych
 - przeszczepienie nerki
- GFR < 60 ml/min/1,73 m² (niezależnie od obecności innych kryteriów)

| | | | | Kategoria albuminurii | | |
|--|-----|--------------------------------------|-----------|---------------------------------------|-------------------------|--------------------|
| | | | | A1 | A2 | A3 |
| | | | | Poziom normalny lub lekka albuminuria | Umiarkowana albuminuria | Ciężka albuminuria |
| | | | | < 30 mg/g | 30–300 mg/g | > 300 mg/g |
| Kategoria eGFR [ml/min/1,73 m ²] | G1 | Normalna lub wysoka | \geq 90 | | | |
| | G2 | Lekko zmniejszona | 60–89 | | | |
| | G3a | Lekko do umiarkowanie zmniejszona | 45–59 | | | |
| | G3b | Umiarkowanie do poważnie zmniejszona | 30–44 | | | |
| | G4 | Poważnie zmniejszona | 15–29 | | | |
| | G5 | Niewydolność nerek | < 15 | | | |

Kolor zielony – niskie ryzyko, kolor żółty – umiarkowane ryzyko, kolor pomarańczowy – wysokie ryzyko, kolor czerwony – bardzo wysokie ryzyko.

Rycina 1. Klasyfikacja zaawansowania przewlekłej choroby nerek według grupy ekspertów *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012* oraz stratyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego na podstawie wartości eGFR i UACR

Na podstawie: *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int 2013; 3 (suppl.).* Za: Jazienicka-Kiełb A, Babicki M, Krajewska M, Oko A, Mastalerz-Migas A. Przewlekła choroba nerek w praktyce lekarza POZ – diagnostyka, obraz kliniczny, postępowanie. *Lekarz POZ 2022; 8: 105-111.*

w ogromnym przedziale ciśnienia skurczowego (80–180 mm Hg) na niemal niezmiennym poziomie. Nawet zakładając znaczne zawężenie tego przedziału u pacjentów z cukrzycą lub chorobami serca i naczyń oraz istotne zaburzenia autoregulacji w krążeniu nerkowym, być może to nie napływ tętniczy jest zmienną krytycznie decydującą o wartości przesączania (o ile nie dochodzi do głębokiej, objawowej hipotonii), ale raczej odpływ żylny. Krążenie nerkowe nie ma bowiem zdolności adaptacji do upośledzonego odpływu krwi żyłnej z nerek – przekrwienie bierne i zastój krwi w nerkach w istotny sposób przeciwdziałają efektywnej filtracji oraz skutkują uszkodzeniem śródbłonna kłębuszkowego i albuminurią. W ten sposób można wskazać na kolejny mechanizm tłumaczący zależność pomiędzy chorobami serca i naczyń a albuminurią [16].

Albuminuria jako cel terapeutyczny

Nie sposób wymienić akronimów niezliczonych badań klinicznych, w których wykazano korzyści sercowo-naczyniowe płynące z zastosowania blokady osi renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) u pacjentów z niewydolnością serca, chorobą wieńcową i po zawale serca, z nadciśnieniem tętniczym czy cukrzycą. Korzyści te dotyczyły zarówno inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę I (*angiotensin-converting enzyme inhibitors* – ACEi), jak i blokerów receptora dla angiotensyny II (*angiotensin receptor blockers* – ARB), a także leków blokujących receptor dla aldosteronu. Liczne badania wskazały także na korzyści nerkowe (zwolnienie tempa utraty współczynnika przesączania kłębuszkowego, redukcję albuminurii) u pacjentów z PChN i współistniejącą cukrzycą oraz bez tej choroby. Leki te nie miały praktycznie konkurencji w hamowaniu postępu PChN w przypadku większości nefropatii (choć w niektórych chorobach, np. w wielotorbielowatości nerek dziedzicznej autosomalnie dominująco, nie udowodniono korzyści). Badacze zajmujący się kardio- i nefroprotekcją popełnili jednak pewien błąd na etapie planowania kolejnych badań, uznając, że redukcja albuminurii jest miarą sukcesu w obu tych wskazaniach (kardiologicznych i nefrologicznych) i powinno się stosować bardziej agresywne terapie blokujące oś RAA, dzięki czemu wpływ na ten biomarker (a przez to również na klinicznie istotne punkty końcowe) będzie jeszcze bardziej spektakularny. Z takiego podejścia narodziła się koncepcja zasto-

sowania wyższych dawek ACEi/ARB niż zarejestrowane w terapii niewydolności serca lub nadciśnienia tętniczego, a przede wszystkim zastosowania podwójnej blokady osi RAA. Przesłanki były na pierwszy rzut oka słuszne – bardziej kompletna blokada przełoży się na więcej korzyści w postaci ochrony serca i naczyń, a szybciej uzyskiwany spadek albuminurii będzie skutkował lepszą ochroną czynności nerek, a więc zwolnieniem tempa utraty współczynnika przesączania kłębuszkowego. Niestety, tylko jedno z tych założeń się spełniło: podwójna blokada osi RAA za pomocą ACEi i ARB istotnie skutkowała szybszym i bardziej wyrazonym spadkiem wydalania albuminy z moczem. Niestety nie przełożyło się to ani na dodatkową redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych, ani na dodatkowy wpływ nefroprotekcyny rozumiany jako zwolnienie tempa utraty współczynnika przesączania kłębuszkowego (*glomerular filtration rate* – GFR), czyli terapia łączna ACEi + ARB nie była w niczym lepsza od stosowania ACEi lub ARB w monoterapii. Część pacjentów poniosła niestety szkody z powodu podwójnej blokady, m.in. w postaci częstszych epizodów hipotonii, hipokalemii, epizodów ostrego uszkodzenia nerek lub zaostrzenia przebiegu/progresji PChN. Takie badania, jak ONTARGET, ALTITUDE czy VA-NEPHRON-D wskazały, że podwójna blokada nie oznacza podwójnego sukcesu, lecz przynosi ewidentne szkody [17–19]. Dlatego obecnie we wszystkich wytycznych z obszarów kardiologii, diabetologii, nadciśnienia tętniczego lub nefrologii wspomina się, że łączenie leków z dwóch wymienionych grup jest co najmniej niezalecane, a nawet przeciwwskazane. Należy podkreślić, że odnośnie do nadciśnienia tętniczego opornego oraz niewydolności serca stosowanie podwójnej blokady osi RAA, w której jednym z leków jest ACEi, ARB lub sakubitryl z walsartanem, a drugim bloker receptora dla aldosteronu (spironolakton w przypadku nadciśnienia i niewydolności serca, eplerenon w przypadku niewydolności serca, finerenon w przypadku niewydolności serca u pacjentów z cukrzycą) jest nadal zalecane jako postępowanie o udowodnionych korzyściach. U pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² należy przy takim leczeniu bardzo wnikliwie monitorować stężenie potasu w surowicy. Niestety ani eplerenon, ani spironolakton nie wykazały korzyści rozumianych jako zmniejszenie tempa utraty GFR, choć w krótkookresowych obserwacjach prowadzonych w stosunkowo niewielkich liczebnie grupach pacjentów odnotowywano korzystny

wpływ na albuminurię (efekt nefroprotekcyny uzyskano natomiast w przypadku finerenonu).

W podsumowaniu tej części artykułu chcemy podkreślić, że oddziaływanie na mechanizmy prowadzące do uszkodzenia serca, naczyń i nerek i niejako przy okazji uzyskiwanie redukcji albuminurii jest właściwą strategią postępowania. Pomiar albuminurii może pomóc lekarzowi praktykowi w wyborze metod leczenia pacjentów, a jej monitorowanie w ocenie odpowiedzi na terapię. Redukcja albuminurii nie może być jednak odrębnym celem postępowania kardio- i nefroprotekcijnego.

Inhibitory SGLT2 – nowa jakość w medycynie kardio-nefro-metabolicznej

Użyty w powyższym śródtytułe termin odnoszący się do kardio-nefro-diabetologii zyskuje prawo obywatelstwa i coraz szerszą popularność, ponieważ z jednej strony podkreśla podobne mechanizmy patofizjologiczne prowadzące do uszkodzenia serca i nerek w cukrzycy (ale także poza nią), a z drugiej jest uprawniony z uwagi na dostępność leków, które leczą wszystkie wymienione choroby. Odnosi się to do ACEi i ARB, ale wydaje się że dopiero inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2i) pozwoliły na tak uniwersalne podejścia do terapii.

Należy podkreślić, że wraz z wprowadzeniem SGLT2i do terapii i stopniowym ich upowszechnianiem nie uległy unieważnieniu trzy podstawowe strategie zapobiegania i leczenia chorób nerek: optymalne wyrównanie metaboliczne cukrzycy (u pacjentów z tą chorobą), optymalne leczenie nadciśnienia tętniczego z osiąganiem i utrzymaniem zakładanych celów terapeutycznych oraz preferowane stosowanie leków blokujących oś RAA u pacjentów z nadciśnieniem i albuminurią. Metody te pozostają niezmiennym kanonem terapii i leki, którym poświęcamy tę część artykułu, były niemal zawsze stosowane u pacjentów już otrzymujących ACEi lub ARB.

Pozycję SGLT2i jako leków stosowanych w nefroprotekcji u pacjentów z cukrzycą i PChN wykazało i utrwaliło badanie DECLARE-TIMI 58. Wzięli w nim udział chorzy z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym lub chorobami serca i naczyń, a wpływ na nerki zawarto w drugorzędowym celu badania, którym był czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia wchodzącego w skład złożonego nerkowego punktu końcowego (trwała $\geq 40\%$ redukcja eGFR do < 60 ml/min/1,73 m² i/lub schyłkowa niewydolność

nerek, i/lub zgon nerkowy lub z przyczyn sercowo-naczyniowych). Czynność nerek była w tym badaniu dobrze zachowana, bo średnia wartość eGFR wyniosła aż 85,2 ml/min/1,73 m². Liczba pacjentów w przedziałach UACR ≤ 15 mg/g, 15–30 mg/g, ≥ 30 do ≤ 300 mg/g oraz > 300 mg/g wyniosła w badaniu odpowiednio 9067, 2577, 4030 i 1169, a więc u zdecydowanej większości chorych UACR nie przekraczała progu mikroalbuminurii. Co niezwykle interesujące, w każdym z przedziałów UACR (nawet w najniższych, a więc ≤ 15 mg/g oraz 15–30 mg/g) zastosowanie dapagliflozyny hamowało tempo przyrostu tego wskaźnika w porównaniu z placebo. Ryzyko wystąpienia zdefiniowanego powyżej punktu końcowego zostało w badaniu zredukowane aż o 47%. Również każda z jego składowych uległa znaczącej, wysoce znamiennej statystycznie redukcji (z wyjątkiem śmierci z przyczyn „nerkowych”). Efekt nefroprotekcyny był przy tym niezależny od wyjściowej wartości eGFR (w badaniu byli także pacjenci w trzecim stadium PChN), wyjściowej albuminurii czy stopnia obciążenia chorobami towarzyszącymi [20, 21].

Niezwykle ciekawe wnioski przynosi spojrzenie na metaanalizy badań obejmujących m.in. DECLARE-TIMI-58. Łączna ich ocena jednoznacznie wskazuje na efekt nefroprotekcyny rozumiany zarówno jako zmniejszenie tempa utraty GFR, jak i jako ochrona przed wystąpieniem schyłkowego stadium PChN, konieczności rozpoczęcia dializ lub przeszczepienia nerki. Dzięki szerokiemu spektrum wartości eGFR u pacjentów objętych metaanalizą można stwierdzić, że korzyści nefroprotekcyjne występują w każdym analizowanym przedziale PChN (stadia 1–3b). Są one także niezależne od wyjściowej albuminurii. Za doniosłą należy uznać informację, że pacjenci otrzymujący flozyny mają zdecydowanie niższe ryzyko wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek. Warto przypomnieć, że we wczesnych komentarzach do badań poświęconych SGLT2i obawiano się, że diureza osmotyczna indukowana glikozurią, zwłaszcza nałożona na stosowane u wielu pacjentów leki moczopędne (w tym diuretyki pętlowe), będzie stwarzać zagrożenie ostrego uszkodzenia nerek w mechanizmie przednerkowym. Obawa ta okazała się całkowicie nieuzasadniona. Jak pamiętamy, barierą nie do pokonania w przypadku długo badanej i w końcu definitywnie porzuconej (a nawet formalnie niezalecanej) strategii nefroprotekcji, jaką była podwójna blokada osi RAA za pomocą ACEi i ARB lub ACEi/ARB i inhibitora receptora dla reniny, był właśnie znaczący wzrost

ryzyka ostrego uszkodzenia nerek oraz hiperkalemia. Na marginesie: flozyny są neutralne pod względem wpływu na elektrolity, a ściślej – zmniejszają ryzyko hiperkalemii i mogą się przyczyniać do korekty hiponatremii, tak częściej u osób przyjmujących diuretyki [22, 23].

Warto zadać pytanie, czy korzyści sercowo-naczyniowe uzyskali także pacjenci z obniżonym wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego i nasiloną albuminurią. Odpowiedź jest jednoznacznie twierdząca: korzyści sercowo-naczyniowe były największe u pacjentów badaniu DECLARE-TIMI 58 w przedziale eGFR 30–60 ml/min/1,73 m² [24].

Przełomowe dla współczesnych standardów nefroprotekcji było niewątpliwie badanie DAPA-CKD. Wzięło w nim udział 4304 pacjentów, z których ponad 2/3 (67,5%) miało cukrzycę typu 2. Średnia wartość eGFR w badaniu wyniosła 43,1 ml/min/1,73 m² i tylko 11% miało eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m². Z całą pewnością było to więc badanie przeprowadzone u chorych z zaawansowanymi nefropatiami o różnej etiologii, w tym 58,3% z cukrzycową chorobą nerek. Większość (75% pacjentów) miała PChN w stadium 3 (eGFR 30–60 ml/min/1,73 m²). Średnie wartości UACR (965 i 934 mg/g) oraz odsetki pacjentów z UACR > 1000 mg/g (48,7 i 47,9%, odpowiednio w grupie dapagliflozyny i placebo) wskazywały na wysokie ryzyko dalszej progresji PChN i na wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe badanej populacji [25, 26]. Pierwszorzędowy punkt końcowy zdefiniowano standardowo dla tego typu badań, tj. jako czas do pierwszorazowego wystąpienia stałego spadku wartości eGFR o \geq 50% w stosunku do wartości wyjściowej, rozwoju schyłkowej niewydolności nerek (rozpoczęcie dializ, przeszczepienie nerki, stałe obniżenie eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) lub zgonu z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych. Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy zdefiniowano niemal identycznie – zawarto w nim jednak wyłącznie zdarzenia „nerkowe”, z pominięciem zgonu z przyczyn sercowych. Pierwszorzędowy punkt końcowy został zredukowany u pacjentów otrzymujących dapagliflozynę aż o 39% w porównaniu z osobami otrzymujących placebo; redukcja ta wzrastała do 44% po wykluczeniu zgonów z przyczyn sercowych. Co więcej, dapagliflozyna obniżyła o 29% ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowych i o 31% śmiertelność całkowitą (niezależnie od przyczyny). Wyniki te były bardzo zbliżone do tych, które uzyskano w badaniu CREDENCE, jednak kanagliflozyna nie zdołała statystycznie znamien-

nie obniżyć ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny [26]. Z punktu widzenia niniejszych rozważań warto podkreślić, że wszystkie uzyskane efekty były identyczne u pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy. Badanie DAPA-CKD wykazało trend w kierunku większych korzyści u chorych bez cukrzycy, a po dokładnej analizie przyczyn PChN najbardziej spektakularne sukcesy stwierdzono u pacjentów z nefropatią IgA (redukcja o ponad 70% ryzyka progresji tej choroby). Co więcej, korzyści z zastosowania dapagliflozyny przy tak niskiej wyjściowej wartości eGFR były niezależne od wieku, płci, rasy, regionu geograficznego, wyjściowej wartości eGFR (< 45 ml/min/1,73 m² vs \geq 45 ml/min/1,73 m²) lub UACR (\leq 1000 mg/g vs > 1000 mg/g) oraz wartości ciśnienia tętniczego [25, 26]. Trzeba jednak przyznać, że analiza wykonana wyłącznie w grupie pacjentów w PChN w stadium 4 (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) nie wykazała korzyści nefro- lub kardioprotekcyjnych z zastosowania SGLT2i [27]. Warto podkreślić, że w badaniach z dapagliflozyną odnotowywano szybki i bardzo znaczący spadek wydalania albuminy z moczem, który nie korelował wprost z zachowaniem się eGFR. Spadkowi albuminurii towarzyszyła bowiem nieoczekiwana i na pozór niekorzystna zmiana w postaci jednoczesnego spadku wartości eGFR, który nie przekraczał jednak 5 ml/min/1,73 m² w ciągu kilku tygodni. Po ich upływie obserwowano stabilizację, a następnie stopniowy wzrost wartości eGFR, który po kilku miesiącach osiągał wartości wyższe niż u osób otrzymujących placebo.

Odnosnie do cukrzycy i PChN towarzyszącej tej chorobie warto dodać pewien komentarz. Skuteczność antyhiperglikemiczna SGLT2i zależy od liczby czynnych nefronów i jest odwrotnie proporcjonalna do wartości GFR. Skuteczność dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy spada wraz ze spadkiem GFR – im niższe wartości tego wskaźnika, tym mniejsze znaczenie tych leków w wyrównaniu metabolicznym cukrzycy. Można przyjąć, że SGLT2i nie wpływają na wyrównanie metaboliczne cukrzycy przy spadku eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Dowodzi to, że skuteczność nefro- i kardioprotekcyjna flozyn, zachowana także u chorych z niskimi wartościami GFR, nie zależy od glikemii ani od masy zachowanego mięszu nerek.

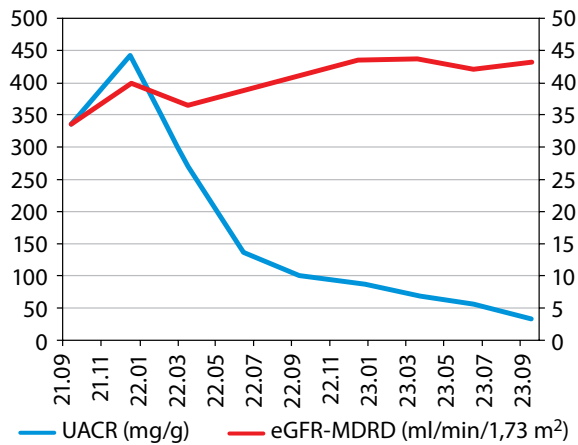
Przypadek z codziennej praktyki nefrologicznej

Pacjentka 29-letnia została skierowana w sierpniu 2021 r. na oddział nefrologii z powodu białkomoczem

stwierdzanego w kilku badaniach moczu ogólnego (białko w pojedynczej porcji moczu porannego w przedziale 0,3–0,6 g/l). Przy przyjęciu stwierdzono podwyższone stężenie kreatyniny (1,81 mg/dl), co korespondowało z wartością eGFR wyliczoną ze wzoru MDRD na poziomie 33,8 ml/min/1,73 m². Istotne dane z wywiadu to obecność nadciśnienia tętniczego oraz białkomoczu i obrzęków w trzecim trymestrze jedynej ciąży (urodzenie dziecka zdrowego w 34. tygodniu ciąży, w wieku 26 lat). Stężenie kreatyniny było wówczas prawidłowe. Po zakończeniu ciąży kobieta nie kontrolowała moczu ani ciśnienia tętniczego, czuła się dobrze. Podczas badań okresowych w czerwcu 2021 r. stwierdzono obecność białka w moczu (0,4 g/l) z licznymi erytrocytami w osadzie oraz stężenie kreatyniny 1,52 mg/dl. Z uwagi na podwyższone wartości ciśnienia tętniczego (maksymalnie 150/100 mm Hg przy pomiarach gabinetowych) lekarz zalecił amlodypinę 5 mg w połączeniu z indapamidem 1,5 mg. Podczas kolejnej kontroli (sierpień 2021 r.) lekarz zdecydował jednak o skierowaniu pacjentki na oddział nefrologii. W badaniu USG wykonanym w szpitalu stwierdzono obie nerki o podwyższonej echogeniczności (II stopień) z nieznacznym zatarciem granicy korowo-rdzeniowej (nerka lewa 98 mm, nerka prawa 102 mm), układy kielichowo-miedniczkowe bez zmian, poza tym USG jamy brzusznej bez odchyień. Przy przyjęciu pacjentka otrzymywała wyłącznie amlodypinę z indapamidem. eGFR przy przyjęciu wynosił 33,8 ml/min/1,73 m², białko w porcji moczu 0,54 g/l, UACR 337 mg/g kreatyniny. Stężenie cholesterolu LDL wynosiło 143 mg/dl, a wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach domowych (dzienniczek) mieściły się w przedziale 125–135/85–95 mm Hg.

Z uwagi na młody wiek pacjentki i niejasne podłoże uszkodzenia nerek podjęto decyzję o wykonaniu biopsji nerki. W biopsji uzyskano 15 kłębuszków. Pięć z nich wykazało cechy globalnego stwardnienia, w kolejnych 6 opisano odcinkowe stwardnienie pętli naczyniowej i w kolejnych 4 w części segmentów mierne poszerzenie mezangium związane z przybytkiem macierzy i komórek w tych rejonach. Ponadto stwierdzono umiarkowanie rozległy naciek z komórek jednojądrzastych w śródmiaższu oraz umiarkowanie rozległy zanik cewek i włóknienie śródmiaższowe, a w naczyniach tętniczych umiarkowanego stopnia redukcję światła z obecnością tkanki łącznej włóknistej w obrębie błony wewnętrznej. Badanie immunofluorescencyjne wykazało obecność obfitych (+++) złogów IgA

w mezangium. Powyższy opis, dość hermetyczny dla lekarzy innych specjalności niż nefrologzy i patolodzy, wskazuje na zaawansowaną przewlekłą nefropatię – proces segmentalnego i globalnego stwardnienia kłębuszków nerkowych z włóknieniem śródmiaższu i zanikiem cewek (obraz pozapalne- go bliznowacenia mięszu nerki). Wynik badania immunofluorescencyjnego wskazuje jednoznacznie na nefropatię IgA jako podłoże PChN. Jest to najczęstsza pierwotna glomerulopatia występująca w populacji ogólnej. Jej przebieg w znacznym odsetku przypadków ma charakter subkliniczny (białkomocz nie osiąga wartości nercycowych, a więc nie wywołuje klasycznych objawów w postaci obrzęków lub pienienia się moczu). Subnercycowy białkomocz, erytrocyturia (mikrohematuria) i nadciśnienie tętnicze mogą pozostać jedynymi objawami postępującej choroby. W nefropatii IgA nie są znane biomarkery pozwalające na określenie aktywności procesu zapalnego na podłożu autoimmunologicznym i jego monitorowanie. Jedynym narzędziem umożliwiającym określenie stopnia aktywności i/lub przewlekłości choroby jest biopsja nerki (jednak opis biopsji także nie może być podstawą do podejmowania decyzji terapeutycznych bez kontekstu klinicznego). W opisanym przypadku stwierdzono zaawansowane zmiany przewlekłe, które nie kwalifikowały pacjentki do leczenia immunosupresyjnego (najczęściej chorem z aktywnym procesem proponuje się leczenie steroidami). Do czasu opublikowania badania DAPA-CKD podstawą leczenia nefropatii IgA (z wyjątkiem choroby przebiegającej jako gwałtownie postępujące zapalenie nerek) było maksymalne leczenie zachowawcze polegające na stosowaniu blokady osi RAA, optymalnym wyrównaniu wartości nadciśnienia tętniczego, ograniczeniu spożycia soli, kontroli masy ciała, zaprzestaniu palenia papierosów. W tym przypadku zdecydowano, że pierwszym krokiem w terapii obok modyfikacji stylu życia będzie włączenie ramiprylu w dawce 2,5 mg. Po upewnieniu się co do dobrej tolerancji leku dawkę po 10 dniach zwiększono do 5 mg. Podjęto także decyzję o włączeniu atorwastatyny 10 mg. Uzyskano bardzo dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego (większość pomiarów domowych < 120/80 mm Hg), a także – dość nieoczekiwanie – wzrost wartości eGFR, któremu jednak nie towarzyszył spadek UACR. Wobec tego do leczenia dołączono dapagliflozynę 10 mg (leczenie rozpoczęto wkrótce po zmianie zapisu rejestracyjnego dla dapagliflozyny dopuszczającego jej zastosowanie w PChN bez cukrzycy). Zaobserwowano spadek



Rycina 2. Profil wartości eGFR i UACR po rozpoczęciu leczenia ramiprylem i dapagliflozyną

wartości eGFR, tym razem jednocześnie ze spadkiem UACR (ryc. 2, tab. 2). Trend dla UACR utrzymał się w całym okresie obserwacji, a trend dla eGFR wkrótce się odwrócił, co skutkowało stabilizacją, a niedługo potem znaczącą poprawą czynności nerek.

Po opublikowaniu badania DAPA-CKD nie zmieniono międzynarodowych wytycznych postępowania w nefropatii IgA, motywując to faktem, że nie przeprowadzono dotąd prospektywnego badania klinicznego u chorych z tym rozpoznaniem, których randomizowano by do stosowania placebo lub dapagliflozyny. Analiza nerkowych punktów końcowych u pacjentów z nefropatią IgA była zdefiniowaną na wstępnie, planowaną analizą w tym badaniu, choć oczywiście nie było ono ukierunkowane na leczenie tej właśnie choroby. Przypomnijmy: średni wiek pacjentów z nefropatią IgA w badaniu DAPA-CKD wynosił 51,2 roku, średnia wartość eGFR 43,8 ml/min/1,73 m², a mediana UACR 900 mg/g. Pierwotny złożony punkt końcowy wystąpił u 4% pacjentów otrzymujących dapagliflozynę i aż u 15% otrzymujących placebo (HR = 0,29; 95% CI 0,12–0,73). Średni spadek eGFR wyniósł –3,5 ml/min/1,73 m² w grupie dapagliflozyny oraz –4,7 ml/min/1,73 m² w grupie placebo. Spadek wydalania albuminy z moczem był o ponad 1/4 (26%) większy po leczeniu dapagliflozyną w porównaniu z placebo. W badaniu DAPA-CKD wzięło udział 270 pacjentów z rozpoznaniem nefropatii IgA – liczba ta wydaje się Czytelnikowi niewielka, ale należy podkreślić, że nigdy przedtem do żadnego badania randomizowanego poświęconego chorym z tym rozpoznaniem nie włączono więcej pacjentów niż do DAPA-CKD [28].

Wyniki badania DAPA-CKD wywarły znaczący wpływ na praktykę kliniczną, mimo że wytyczne nie uwzględniły stosowania dapagliflozyny w leczeniu

Tabela 2. Wartości eGFR i UACR po rozpoczęciu leczenia ramiprylem i dapagliflozyną

| Data | eGFR-MDRD (ml/min/1,73 m ²) | UACR (mg/g) |
|-------|---|-------------|
| 21.09 | 33,8 | 337,7 |
| 21.12 | 39,8 | 443,2 |
| 22.03 | 36,5 | 270,8 |
| 22.06 | 38,7 | 135 |
| 22.09 | 41,1 | 100 |
| 22.12 | 43,4 | 89 |
| 23.03 | 43,7 | 70 |
| 23.06 | 42,2 | 56 |
| 23.09 | 43,1 | 33,4 |

chorych z nefropatią IgA. Już wkrótce analizy amerykańskie wskazały na gwałtowny przyrost odsetka pacjentów z nefropatią IgA otrzymujących dapagliflozynę (przy jednoczesnym spadku odsetka chorych otrzymujących steroidy). Praktyka stosowania tego leku w opisywanej chorobie upowszechniła się także w Polsce. Omówiony przypadek pacjentki, u której rozpoczęto terapię kilka miesięcy po zarejestrowaniu leku w PChN bez cukrzycy, wskazuje, jak wysoce skuteczne może być leczenie dapagliflozyną.

Podsumowanie

Strategia terapeutyczna w nefroprotekcji polegająca na postępowaniu nefarmakologicznym uzupełnionym o stosowanie leków o udowodnionym działaniu nefroprotekcijnym w istotny sposób zmienia rokowanie chorych z PChN. Obecnie w terapii kluczowe są ACEi lub ARB oraz SGLT2i, które zmniejszają albuminurię oraz zwalniają tempo utraty GFR. Zapowiedzią nefroprotekcijnego działania tych leków (stabilizacji, a nawet poprawy GFR) jest szybki i znaczący spadek UACR. Udowodnienie, że SGLT2i mają działanie nefroprotekcyjne w przebiegu PChN bez cukrzycy jest przełomem w terapii tych pacjentów. Inhibitory SGLT2 są zatem składową niespecyficzną, uniwersalną nefroprotekcją niezależnie od podłoża uszkodzenia nerek (od tej reguły są pojedyncze wyjątki – w wybranych wskazaniach „nerkowych” SGLT2i nie były dotąd badane). Jak pokazuje przykład naszej pacjentki, ustalenie konkretnego rozpoznania na podstawie biopsji może dodatkowo motywować do włączenia SGLT2i.

Piśmiennictwo

1. Birn H, Christensen EI. Renal albumin absorption in physiology and pathology. *Kidney Int* 2006; 69: 440-449.

2. Molitoris BA, Sandoval RM, Yadav SPS i wsp. Albumin uptake and processing by the proximal tubule: physiological, pathological, and therapeutic implications. *Physiol Rev* 2022; 102: 1625-1667.
3. Gross ML, Piecha G, Bierhaus A i wsp. Glycated and carbamylated albumin are more "nephrotoxic" than unmodified albumin in the amphibian kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 301: F476-485.
4. de Souza RAF, da Silva EF, de Oliveira DM i wsp. Low-grade albuminuria and its relationship with cardiovascular disease risk in hypertensive and diabetic patients in primary health care. *BMC Nephrol* 2022; 23: 257.
5. Ärnlöv J, Evans JC, Meigs JB i wsp. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: The framingham heart study. *Circulation* 2005; 112: 969-975.
6. Russo LM, Sandoval RM, Campos SB i wsp. Impaired tubular uptake explains albuminuria in early diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 489-494.
7. Tojo A, Kinugasa S. Mechanisms of glomerular albumin filtration and tubular reabsorption. *Int J Nephrol* 2012; 2012: 481520.
8. Lay AC, Coward RJM. The evolving importance of insulin signaling in podocyte health and disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 693.
9. Huang MJ, Wei RB, Zhao J i wsp. Albuminuria and endothelial dysfunction in patients with non-diabetic chronic kidney disease. *Med Sci Monit* 2017; 23: 4447-4453.
10. Seliger SL, Salimi S, Pierre V i wsp. Microvascular endothelial dysfunction is associated with albuminuria and CKD in older adults. *BMC Nephrol* 2016; 17: 82.
11. Charlton JR, Baldelomar EJ, Hyatt DM i wsp. Nephron number and its determinants: a 2020 update. *Pediatr Nephrol* 2021; 36: 797-807.
12. Kanzaki G, Tsuboi N, Shimizu A i wsp. Human nephron number, hypertension, and renal pathology. *Anat Rec (Hoboken)* 2020; 303: 2537-2543.
13. Haruhara K, Kanzaki G, Tsuboi N. Nephrons, podocytes and chronic kidney disease: Strategic antihypertensive therapy for renoprotection. *Hypertens Res* 2023; 46: 299-310.
14. Jankowski J, Floege J, Fliser D i wsp. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: pathophysiological insights and therapeutic options. *Circulation* 2021; 143: 1157-1172.
15. Ortiz A, Wanner C, Gansevoort R; ERA Council. Chronic kidney disease as cardiovascular risk factor in routine clinical practice: a position statement by the Council of the European Renal Association. *Nephrol Dial Transplant* 2023; 38: 527-531.
16. Khan MS, Shahid I, Anker SD i wsp. Albuminuria and heart failure: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81: 270-282.
17. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH i wsp.; VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 369: 1892-1903.
18. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ i wsp.; ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2204-2213.
19. Yusuf S, Teo KK, Pogue J i wsp.; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-1559.
20. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP i wsp. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-357.
21. Mosenson O, Wiviott SD, Cahn A i wsp. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 606-617.
22. Kluger AY, Tecson KM, Lee AY i wsp. Class effects of SGLT2 inhibitors on cardiorenal outcomes. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18: 99.
23. Zelniker TA, Braunwald E. Clinical benefit of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 435-447.
24. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL i wsp. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 845-854.
25. Heerspink HJL, Inker L, Greene T. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022; 386: e57.
26. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B i wsp. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295-2306.
27. Chertow GM, Vart P, Jongs N i wsp. Effects of dapagliflozin in stage 4 chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32: 2352-2361.
28. Wheeler DC, Stefansson BV, Batiushin M. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35: 1700-1711.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Tomasz Stompór
 Oddział Kliniczny Nefrologii, Hipertensjologii
 i Chorób Wewnętrznych
 Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie
 ul. Żołnierska 18
 10-561 Olsztyn
 tel.: 89 538 63 73
 e-mail: stompin@mp.pl