

Nefropatia cukrzycowa w ciąży

Diabetic nephropathy in pregnancy

© GINEKOLOGIA I POŁOŻNICTWO 4 (10) 2008

Artykuł poglądowy/Review article

AGNIESZKA NALEWCZYŃSKA, AGNIESZKA TIMOREK, MAGDALENA KLEMIŃSKA-NOWAK
Katedra i Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej,
II Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Warszawie
Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Jerzy Stelmachów

Adres do korespondencji/Address for correspondence
Katedra i Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej,
II Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Warszawie
ul. Kondratowicza 8, 03-242 Warszawa, Poland
tel: 022 326 58 18; e-mail: a.nalewczynska@op.pl

Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count	769/776
Tabele/Tables	2
Ryciny/Figures	0
Piśmiennictwo/References	14

Received: 21.01.2008

Accepted: 20.09.2008

Published: 02.12.2008

Streszczenie

Przewlekła niewydolność nerek wikła coraz większą liczbę ciąży. Szacuje się, że blisko 4% kobiet w wieku rozrodczym jest dotkniętych tą chorobą. Nefropatia cukrzycowa jest najczęstszym typem przewlekłej choroby nerek występującej u kobiety w ciąży. Wysokie stężenie kreatyniny w surowicy jest głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia powikłań u matki i płodu, niezależnie od całkowitego stężenia wydalania białka z moczem oraz prawidłowej kontroli glikemii. Wpływ ciąży na progresję nefropatii cukrzycowej u kobiet z cukrzycą ze współistniejącą umiarkowaną niewydolnością nerek pozostaje niejasny.

Słowa kluczowe: przewlekła choroba nerek, ciąża, cukrzyca, nefropatia.

Summary

Chronic renal insufficiency complicates an increasing number of pregnancies, and at least 4% of females in reproductive aged suffer from renal failure. Although diabetic nephropathy is the most common type of chronic renal insufficiency seen in gravidas, a wild variety of other primary and secondary renal disorders may also occur. High serum creatinine concentration in pregnancy is a risk factor for adverse maternal and neonatal outcomes, independently of quantity of total urinary protein excretion and glycaemic control during any trimester. The influence of pregnancy on the progression of diabetic nephropathy in diabetic women with pre-existing moderate renal insufficiency is still a controversial subject in the contemporary medical literature.

Key words: chronic renal failure/insufficiency, pregnancy, diabetes, nephropathy.

WSTĘP

Nefropatia cukrzycowa jest to późne powikłanie cukrzycy pod postacią zaburzeń funkcji nerek, objawiające się białkomoczem (>0,5g/dobę), obniżonym klirensiem kłębuszkowym oraz podwyższonym ciśnieniem tętniczym, prowadzące do niewydolności nerek.

Cukrzyca może doprowadzać do następujących zmian w nerkach [1]:

- śródwłośniczkowego stwardnienia kłębuszków nerkowych,
- stwardnienia tętnic i tętniczek nerkowych,
- odmiedniczkowego zapalenia nerek,
- martwicy brodawek nerkowych,
- złogów w cewkach nerkowych,
- martwicy i ostrego zluszczenia cewek w przebiegu ketozy cukrzycowej.

W początkowym okresie choroby na skutek hiperglikemii, hiperketonemii oraz diurezy osmotycznej dochodzi do hiperfiltracji kłębuszkowej, co w miarę upływu czasu doprowadza do pogrubienia błony podstawnej naczyń włosowatych kłębuszków. Na skutek zwiększonej zawartości glikowanych białek w kłębuszkach dochodzi do zaburzenia elektryczności błony filtracyjnej, a tym samym do łatwiejszego przenikania przez nią albumin. Mikroalbuminuria, czyli wydalanie albumin z moczem w ilości 30-300 mg/d, jest najwcześniejszym objawem rozwijającej się nefropatii cukrzycowej. Mogensen wyróżnił następujące etapy nefropatii cukrzycowej [2]:

- **Faza I.** - hiperfunkcja i przerost nerek, objawiające się zwiększeniem filtracji nerkowej (GFR) do 160 ml/min przepływu osocza oraz powiększeniem nerek.
- **Faza II.** - subkliniczna, w której następuje początek zmian histologicznych, pod postacią zmian struktury i funkcji błony podstawnej kłębka i powiększenia mesangium. Nie stwierdza się albuminurii.
- **Faza III.** - początkowa kliniczna nefropatia, cechująca się mikroalbuminurią, obniżeniem filtracji kłębuszkowej ze 160 do 130 ml/min oraz wzrostem ciśnienia tętniczego.
- **Faza IV.** - jawna nefropatia. Występuje stały białkomocz, spadek filtracji kłębuszkowej do 70, następnie do 10 ml/min, wzrost ciśnienia, obrzęki, zaburzenia lipidowe.
- **Faza V.** - niewydolność nerek, podwyższony poziom kreatyniny, nadciśnienie tętnicze.

Cukrzyca dotyczy 2-11% kobiet ciężarnych, co plasuje ją na pierwszym miejscu wśród wszystkich zaburzeń metabolicznych w czasie ciąży [3]. Przed planowanym poczęciem dziecka konieczne jest wykonanie badań stwierdzających, jak bardzo zaawansowane są powikłania cukrzycy u przyszłej matki. Uważa się, że największy wpływ na przebieg ciąży mają powikłania ze strony układu naczyniowego, przede wszystkim choroby

INTRODUCTION

Diabetes nephropathy is a late complication of diabetes with renal dysfunction characterized by proteinuria (>0,5g/24 h), decline in glomerular filtration rate (GFR), elevated arterial blood pressure, what leads to renal insufficiency.

Diabetes may cause the following changes in renal functions [1]:

- Focal segmental glomerulosclerosis
- Renal arteries and arterioles sclerosis
- Pyelonephrities
- Renal papillary necrosis
- Renal tubes deposits
- Necrosis and acute exfoliation of tubular epithelial cells in course of diabetic ketoacidosis

In the early stage of nephropathy, glomerular hyperfiltration occurs due to hyperglycemia, hyperketosis and osmotic diuresis. It progresses in time and leads to thickening of the glomerular basement membrane. Glycated proteins disable the polarity of the filtration membrane what facilitates albumin permeability. Microalbuminuria defined as albumin excretion of more than 30 ng/day (varying from 30 to 300 ng/24h) is an early sign of diabetic nephropathy. Mogensen described 5 stages of nephropathy [2]:

- **Stage I** - hyperfunction and renal hypertrophy manifesting by increased glomerular filtration rate (GFR) to 160 ml/min and enlargement of the kidneys.
- **Stage II** – subclinical; microscopic changes might be seen, e.g. structural and functional abnormalities of basal glomerular basement membrane and expansion of mesangium. Albuminuria is not present.
- **Stage III** – early clinical nephropathy characterized by microalbuminuria, decline in GFR from 160 to 130 ml/min and elevated arterial blood pressure.
- **Stage IV** – overt nephropathy with chronic proteinuria, decline in GFR to 70 ml/min and to 10 ml/min in time, elevated arterial blood pressure, edema and dyslipidemia.
- **Stage V** – renal insufficiency, high creatine levels and arterial hypertension.

Diabetes is a most common metabolic disorder occurring in pregnancy and is seen in 2-11 % of all gravidas [3]. The assessment of diabetic complications in diabetic women in preconception period seems to be essential. It is believed that cardiovascular complications (cardiovascular diseases, retinopathy, angiopathy, and nephropathy) should be paid the most attention. Table 1 presents recommended tests in renal function evaluation

Tab. 1. Badania – ocena występowania powikłań ze strony nerek u chorych na cukrzycę typu 1

Rodzaj badania
Stężenie elektrolitów w surowicy
Badanie ogólne moczu
Badanie mikrobiologiczne moczu
Badanie zbiórki dobowej moczu (ocena całkowitej ilości białka oraz klirensu kreatyniny)

układu sercowo-naczyniowego, narządu wzroku oraz nerek [4]. Badania zalecane w celu oceny funkcji nerek przedstawia tabela 1.

W przypadku stwierdzenia stężenia kreatyniny $>132,6 \mu\text{mol/l}$ przed ciążą lub $> 88,4 \mu\text{mol/l}$ w ciąży, poziomu potasu w surowicy $>5,5 \text{ mmol/l}$ lub klirensu kreatyniny $<90 \text{ ml/min}$ przed ciążą lub $<120 \text{ ml/min}$ w czasie ciąży można spodziewać się wystąpienia poważnych zaburzeń funkcji nerek [5]. Dla kobiety ciężarnej, ze stwierdzoną nefropatią cukrzycową, największe niebezpieczeństwo wiąże się z zaostreniem się choroby po zakończeniu ciąży. Spowodowane jest to faktem częstszego występowania zakażeń układu moczowego u kobiet z cukrzycą, a także dwukrotnie zwiększonego ryzyka bakteriurii w porównaniu z kobietami zdrowymi. Sobczak [6] objęła badaniami 218 ciężarnych z cukrzycą. Z tej grupy u 19 (8,72%) stwierdzono nefropatię, której towarzyszyły powikłania takie jak: retinopatia - 84,2%, nadciśnienie przewlekłe - 42,1%, PIH - 31,6%, anemia - 42,0%. U 73,7% pacjentek odbył się poród przedwczesny, IUGR wystąpił u 29,4% płodów, a umieralność noworodków wynosiła 17,6%. Stopień białkomoczu był wprost proporcjonalny do niskiej masy urodzeniowej noworodków, natomiast stężenia mocznika korelowały ujemnie z punktacją w skali Apgar [6].

WPŁYW NEFROPATII NA STAN CIĘŻARNEJ I ROZWÓJ PŁODU

Wpływ nefropatii cukrzycowej na stan ciężarnej oraz rozwój płodu uzależniony jest od stopnia nasilenia niewydolności funkcji nerek. W przypadku niewielkiego nasilenia choroby nie stwierdza się jej negatywnego wpływu na przebieg ciąży oraz późniejszy stan matki [7]. Jednakże nawet przy wyrównanej czynności nerek w grupie tej obserwuje się większą częstość porodów przedwczesnych oraz opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego [8]. Jeżeli niewydolność nerek jest znacznego stopnia rozwój płodu rokuje przeważnie pomyślnie, jednak z czasem funkcja nerek matki ulega dalszemu pogarszaniu. Częściej również występują powikłania w przebiegu ciąży, takie jak nadciśnienie tętnicze lub konieczność wykonania cięcia cesarskiego [9].

Z przeprowadzonych wieloośrodkowych badań wynika, że w przypadku klirensu kreatyniny na poziomie $124\text{-}168 \mu\text{mol/l}$ u 40% kobiet pogorszenie funkcji nerek postępuje, w wielu przypadkach utrzymując się po zakończeniu ciąży [10]. W przypadku wystąpienia

Table 1. Nephropathy assessment in diabetes type 1 females

Laboratory studies
Electrolytes
Urinalysis
Urine culture
24-hours urinalysis (proteinuria and creatinine clearance)

Severe renal dysfunction should be expected in case of:

- creatinine concentration higher than $132,6 \mu\text{mol/l}$ before pregnancy or higher than $88,4 \mu\text{mol/l}$ during pregnancy;
- serum potassium level over $5,5 \text{ mmol/l}$;
- creatinine clearance lower than 90 ml/24 h before conception or below the level of 120 ml/24 h during pregnancy [5].

For gravidas with diagnosed nephropathy, exacerbation of the symptoms after delivery seems the most dangerous. It is mostly due to a high prevalence of urinary system infections and two-fold increased of bacteriuria in pregnancy Sobczak [6] enrolled 218 gravidas in a study. Nephropathy was diagnosed in 19 (8,27%) of the subjects. In 84% of cases it was complicated by retinopathy, in 42,1% - chronic arterial hypertension, in 31,6% - pregnancy induced hypertension, in 42,0% - anemia, in 29,4% - IUGR. 73,7% of those individuals delivered prematurely and the neonatal mortality rate was 17,6%. The proteinuria level was correlated with low birth weight. Additionally, urea concentration was negatively correlated with Apgar scores [6].

NEPHROPATHY, GRAVIDA GENERAL HEALTH AND FETUS DEVELOPMENT

The negative effect of nephropathy on general gravidas health and fetal development correlates with the stage of renal failure. In case of mild insufficiency, the negative effect on pregnancy course and fetal development might not be present [7]. However, even in case of compensated renal functions higher prevalence of premature delivery and IUGR is observed [8]. Severe renal dysfunction in pregnancy deteriorates over time even if the fetus development usually remains physiological. Some pregnancy complications as pregnancy induced hypertension or need for performing cesarean section is also more common [9].

Multicentre researches revealed, that in case of creatinine clearance between $124\text{-}168 \mu\text{mol/l}$ progression of renal failure is observed in 40% of gravidas and maintains after the delivery [10]. When creatinine clearance is $177 \mu\text{mol/l}$ or higher such a deterioration was seen in 65% of pregnancies and did not cease, in most cases, after the delivery [11]. The end stage renal failure or severe deterioration of the renal function is

Tab. 2. Cechy wpływające ujemnie na długookresową sprawność nerek matki i stan płodu [14]

Upośledzona czynność nerek (Kr-S > 170 $\mu\text{mol/l}$ lub GFR < 25-30 ml/min przed zajściem w ciążę)	<ul style="list-style-type: none"> • Poród przedwczesny; • Noworodek mały w stosunku normy dla wieku ciążowego; • U 1/3 kobiet występuje przyspieszone pogorszenie się czynności nerek;
Nadciśnienie tętnicze	<ul style="list-style-type: none"> • Częściej występuje gestoza; • Noworodki małe, urodzone przed czasem; • Może być przyczyną przyspieszonego pogorszenia się czynności nerek matki;
Białkomocz	<ul style="list-style-type: none"> • Białkomocz nerczycowy jest związany z obniżeniem urodzeniowej masy ciała noworodków i gorszym rokowaniem co do zachowania czynności nerek u kobiety.
Zakażenia układu moczowego	<ul style="list-style-type: none"> • Przy zakażeniach górnych dróg moczowych częściej dochodzi do porodów przedwczesnych i poważnych powikłań ze strony matki.
Zmniejszenie objętości osocza	<ul style="list-style-type: none"> • Opóźnienie wzrostu płodu.
Hiperglikemia	<ul style="list-style-type: none"> • Noworodki o rozmiarach ciała przewyższających normę dla wieku ciążowego.

Table 2. Factors associated with worse long-term renal function and worse fetus development [14]

Renal dysfunction (creatinine clearance > 170 $\mu\text{mol/l}$ or GFR < 25-30 ml/min before conception)	<ul style="list-style-type: none"> • premature deliver; • low birth weight (LBW) neonates; • accelerated deterioration of renal function in 1 out of 3 females.
Arterial hypertension	<ul style="list-style-type: none"> • higher prevalence of gestosis; • LBW or prematurely delivered neonates; • might be a cause of accelerated deterioration of renal functions.
Proteinuria	<ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria is associated with LBW and worse renal functions prognosis
Urinary tract infections	<ul style="list-style-type: none"> • Upper urinary system infections enhance the risk of premature delivery and serious complications in grvida
Decrease in urinary output	<ul style="list-style-type: none"> • IUGR
Hypergycemia	<ul style="list-style-type: none"> • Large for gestational age neonates (LGA)

klirensu kreatyniny powyżej 177 $\mu\text{mol/l}$ u 65% ciężarnych stwierdzono pogłębienie się choroby i prawie u żadnej z nich nie uzyskano poprawy stanu po ukończeniu ciąży [11]. U 1 kobiety na 3 z wyżej podanym klirensiem kreatyniny w czasie ciąży dochodzi do schyłkowej niewydolności nerek lub głębokiego pogorszenia jej funkcji [12]. W przypadku konieczności zastosowania dializoterapii, jeżeli chorobie nie towarzyszą inne powikłania, szansa na urodzenie żywego dziecka wynosi 80% [13].

expected to occur in one out of three gravidas with the creatinine clearance level mentioned above [12]. If dialysotherapy has to be introduced, with no other complications, the chance for delivering healthy child is estimated at 80% [13].

PODSUMOWANIE

Lekami z wyboru stosowanymi w celu opóźnienia wystąpienia białkomoczu są zarówno ACE-inhibitory, jak i blokery receptora angiotensynowego. Jednak ze względu na powodowanie przez nie wielowodzia oraz nefropatii u płodu nie znajdują one zastosowania u kobiet ciężarnych [4]. W przypadku towarzyszącego białkomoczowi nadciśnienia w czasie ciąży stosuje się leki blokujące kanały wapniowe. Ze względu na rosnące wartości ciśnienia tętniczego w pierwszej połowie III trymestru ciąży należy wyjątkowo ostrożnie różnicować nefropatię cukrzycową z rozwijającym się stanem przedrzucawkowym. Przy właściwej opiece perinatalnej ciąży u kobiety z nefropatią cukrzycową może przebiegać prawidłowo, jeżeli parametry nerkowe oraz ciśnienie tętnicze krwi pozostają pod stałą kontrolą.

SUMMARY

ACE inhibitors and angiotensine II receptors blockers are the first line option in proteinuria-delaying treatment. However, due to induction of polyuria and fetal nephropathy they must not be used in pregnancy [4]. In case of arterial hypertension with proteinuria calcium channels blockers are recommended in gravidas. Due to a marked increase of blood pressure in III trimester of pregnancy, diabetic nephropathy and preeclampsia should be carefully differentiated. If proper perinatal care is implemented, the course of pregnancy in females with diabetic nephropathy might be physiological, especially when renal functions and blood pressure are carefully assessed.

Piśmiennictwo / References:

1. **Kokot F.** Choroby wewnętrzne. *PZWL*, Warszawa 2002.
2. **Mogensen C.** (Ed.). The kidney and hypertension in diabetes mellitus. Wyd.3. Boston Mass, USA. *Kluwer Academic Publishers* 1996.
3. **Czech A, Rażna I, Tatoń J.** Patofizjologia kliniczna ciąży u kobiety chorej na cukrzycę typu 1 - współpraca z położnikiem. *Przew Lek* 2003; 6, 4:176-181.
4. **Bernasko J.** Contemporary management of type 1 diabetes mellitus in pregnancy. *Obstet Gyn Sur* 2004; 59:628-636.
5. **Leguizamón G, Reece EA.** Effect of medical therapy on progressive nephropathy: influence of pregnancy, diabetes and hypertension. *J Matern Fetal Med* 2000; 9:70-78.
6. **Sobczak M, Wilczyński J, Cypryk K.** Nefropatia cukrzycowa a ciąża *Diabetologia Polska* 1999; 6:175-182.
7. **Miodownik M, Rosenn BM, Khoury JC et al.** Does pregnancy increase risk for development and progression of diabetic nephropathy? *Am J Obstet Gynecol* 1996:1180-91.
8. **Katz AI, Davison JM, Hayslett JP et al.** Pregnancy in women with kidney disease. *Kidney Int* 1980; 18:192-206.
9. **Purdy LP, Hantsch CE, Molitch ME et al.** Effect of pregnancy on renal functions in patients with moderate-to severe diabetic renal insufficiency. *Diabetes Care* 1996; 19:1067-1074.
10. **Jones DC, Hayslett JP.** Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *N Eng J Med* 1996; 335: 226-232.
11. **Epstein FH.** Pregnancy and renal disease. *N Eng J Med* 1996; 335:277-278.
12. **Imbasciati E, Pardi G, Capetta P et al.** Pregnancy in women with chronic renal failure. *Am J Nephrol* 1986; 6:193-198.
13. **Hou S.** Frequency and outcome pregnancy in women on dialysis *Am J Obstet Gynecol* 1994; 23:60-63.
14. **Williams DJ.** Pregnancy in women with reflux nephropathy. *Kidney Int* 1997; 50:593-599.