

ZMIANY W NERKACH W CHOROBAH METABOLICZNYCH

Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii
Instytut Transplantologii AM w Warszawie

Spektrum objawów klinicznych towarzyszących chorobom metabolicznym

➤ zespół Fanconiego:

- tyrozynemia typ I,
- cystynoza,
- mitochondrionopatie
- Von Gierke disease

➤ kwasica cewkowa:

- niedobór karboksylazy pirogronianowej,
- niedobór karboksylazy,
- kwasica metylomalonowa, niedobór palmitylotransferazy karnitynowej typ I

➤ kamica nerkowa:

- cystynuria,
- dna moczanowa i inne zaburzenia metabolizmu puryn,
- hyperoxaluria,
- dziedziczna nerkowa hyperurykemia,
- Lesch-Nyhan syndrome

➤ torbiele cewkowe:

- niedobór dehydrogenazy acylo-CoA,
- niedobór palmitylotransferazy karnitynowej typ II (CPT II),
- choroby peroksysomalne

Cystynoza

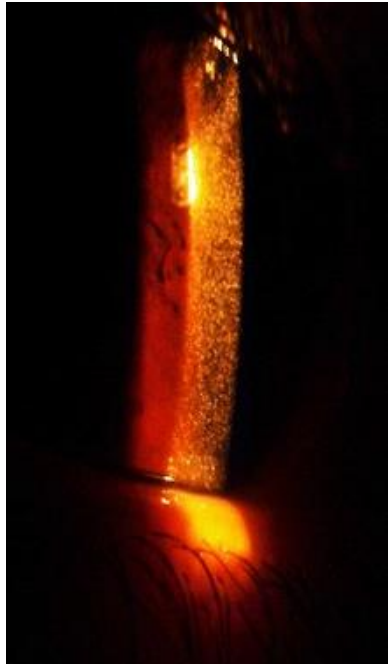
- Choroba metaboliczna charakteryzująca się kumulacją cystyny w różnych narządach z wywołaniem ich niewydolności, 1:115000 – 1:179000 urodzeń w Europie, niektóre grupy etniczne np.: w Pakistanie 1:3600
- dziedziczenie autosomalne, recesywne
- jednym z powikłań – ESRF
- tło genetyczne: mutacja genu CTNS, kodującego enzym transportujący cystynę z lizosomów

ROZPOZNANIE: potwierdza stwierdzenie podwyższonego stężenia cystyny w leukocytach

Cystynoza

3 formy:

- **dziecięca nefropatyczna** (MIM: 219800, ORPHA411629) najczęstszy - 95%, najpoważniejszy fenotyp
 - wiek prezentacji pierwszych objawów choroby nerek: 3.-6. miesiąc życia.
 - objawy te są wtórne do zaburzeń czynności cewek – zp.Fanconiego i obejmują: poliurię, polidypsję, osłabienie wzrostu, ostre epizody hipowolemii, wymioty, oporną na leczenie witaminą D krzywicę, zaparcia, oraz postępującą niewydolność nerek z osiągnięciem fazy ESRF w wieku około 10 lat
 - objawy pozanerkowe: zmiany oczne, hepatomegalię, niedoczynność tarczycy, osłabienie siły mięśniowej, zaburzenia wzrostu, po 20. r.ż – objawy neurologiczne, opóźnienie dojrzewania u chłopców



Cystynoza

- **postać młodzieńcza**: (MIM: 219900, ORPHA411634) pierwsze objawy w okolicach 8. r.ż pod postacią zaburzeń czynności cewek, ESRF zwykle rozwija się w wieku 15 lat
- **postać oczna, nienefropatyczna** (MIM:219750, ORPHA411641)

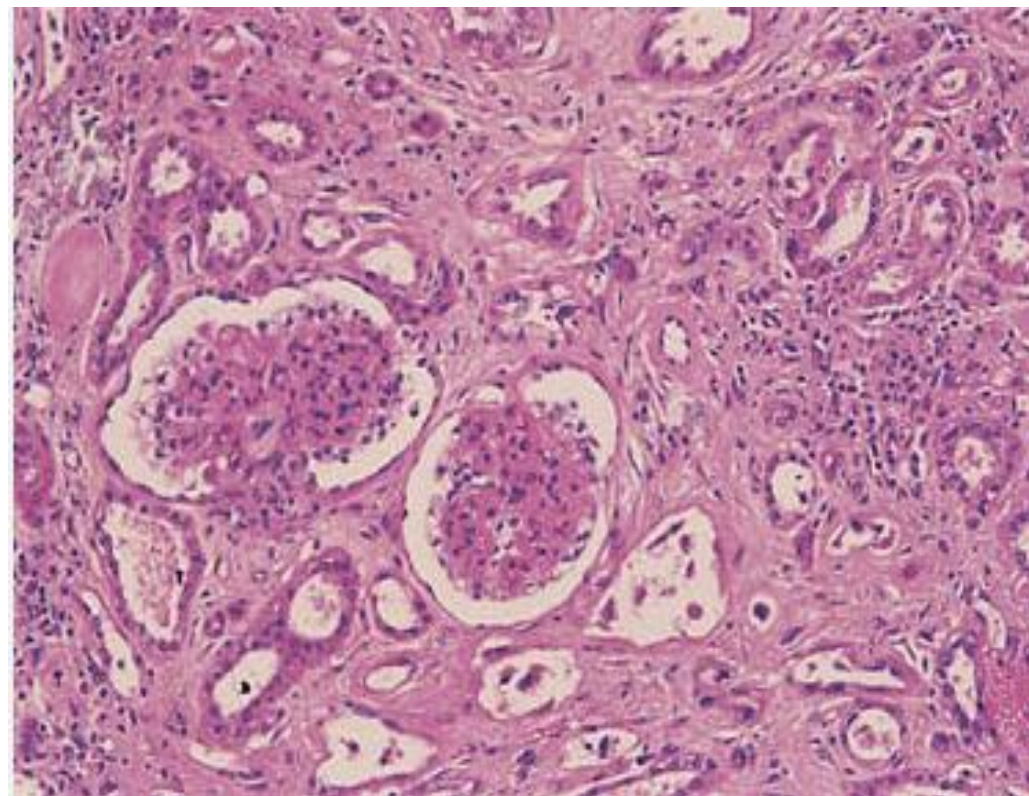
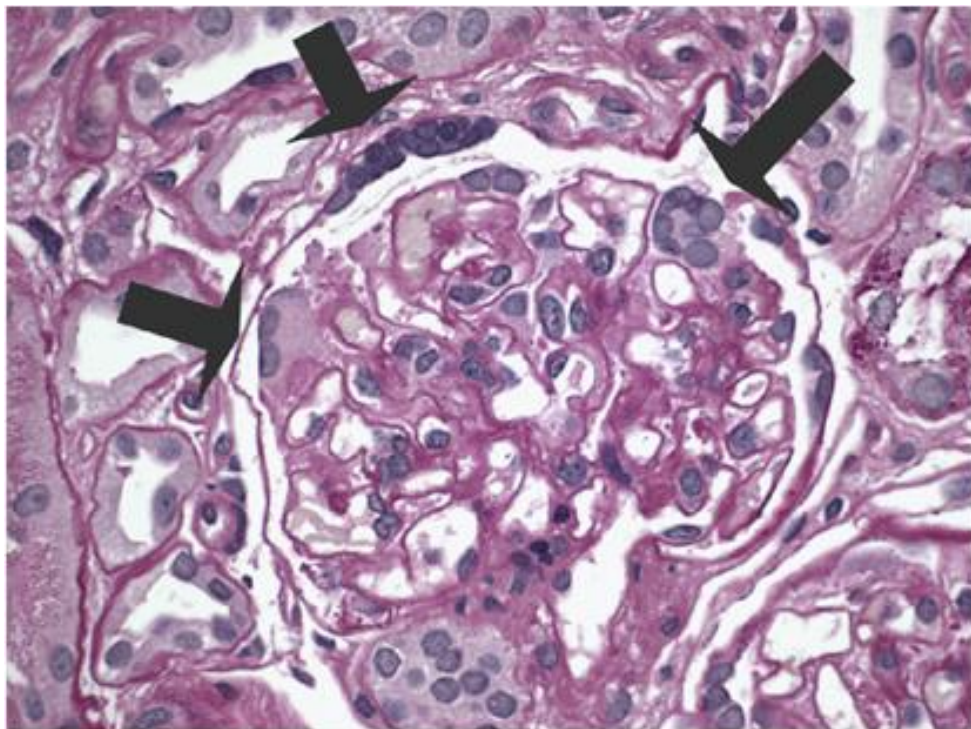


4.5.letni chłopiec
(80 cm, 10.5 kg)
leczenie cysteaminą ok.2r.ż.

2.5. letni chłopiec
(86 cm, 11.5 kg)
leczenie cysteaminą w 3.mies. życia

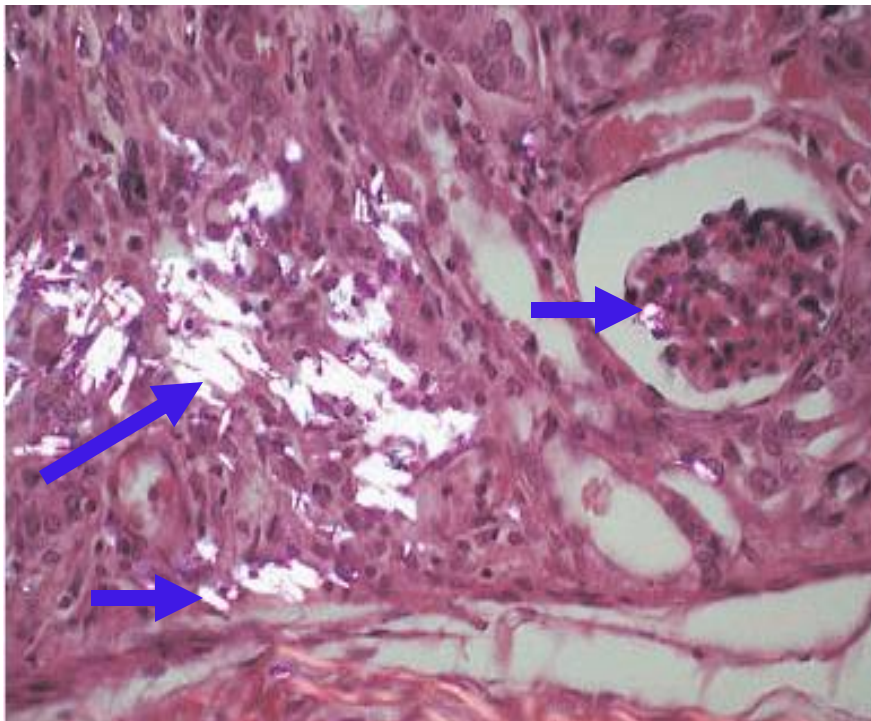
Cystynoza

komórki wielojądrowe

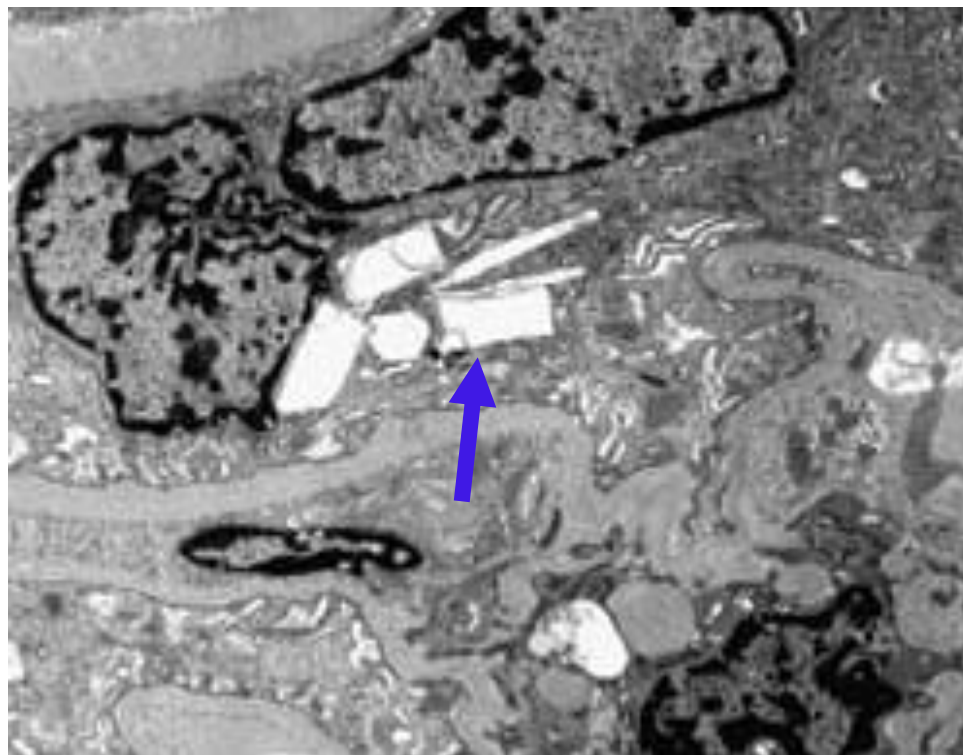


twardnienie kłębuszków, włóknienie zębca i zanik cewek nerkowych

Cystynoza



Utrwalenie tkanki w alkoholu pozwala zachować i uwidocznąć kryształy cystyny w miąższu i kłębuszkach (H&E, polaryzator)



Miejsca po wypłukanych kryształach cystyny w komórce nabłonkowej pęczka naczyniowego kłębuszka (obraz ultrastrukturalny)

Choroba Fabryego

- rzadka lizosomalna choroba spichrzeniowa z grupy mukopolisacharydoz 1:117000
- tło genetyczne: mutacja w genie *GLA* kodującym białko enzymu α -galaktozydazy. niedobór enzymu powoduje odkładanie się globotriaosylceramidu w naczyniach krwionośnych i innych tkankach, a także narządach

objawy:

- bóle mięśniowo-kostne o natężeniu od słabego do bardzo silnego
- „przełomy Fabry'ego” – zwykle odczuwane jako ataki bardzo silnego, rozdzierającego, łamiącego, palącego bólu, początkowo odczuwanego w obrębie dłoni i stóp, a następnie promieniującego do innych części ciała
- *vertigo*, szумы w uszach, zachwiania równowagi
- zmiany skórne typu angiokeratoma
- uszkodzenie nerek z białkomoczem, CKD i ESRF

Wczesne zmiany nerkowe

Najczęściej chorobę rozpoznaje się w 3. i 4. dekadzie życia, kiedy pojawiają się objawy niewydolności serca, zaburzenia rytmu serca, objawy neurologiczne oraz oczne i dochodzi do zajęcia nerek z postępującym zmniejszeniem filtracji kłębuszkowej.

Zmiany w nerkach obejmują:

- gromadzenie glikolipidów w komórkach kłębuszkowych, w cewkach dystalnych, komórkach ścian naczyń
- odcinkowe zlanie wypustek podocytarnych
- FSGS
- włóknienie zrębu i zanik cewek

PRZYPADEK przedstawiony przez Leifa Bostada z Haukeland University Hospital

- 36-letni mężczyzna został przyjęty z powodu wykrytej przewlekłej choroby nerek.
- W okresie dojrzewania często cierpiał z powodu dolegliwości bólowych o niejasnej etiologii i z powodu parestezji.
- Od dwóch lat: postępująca męczliwość, bóle głowy, nadciśnienie tętnicze.

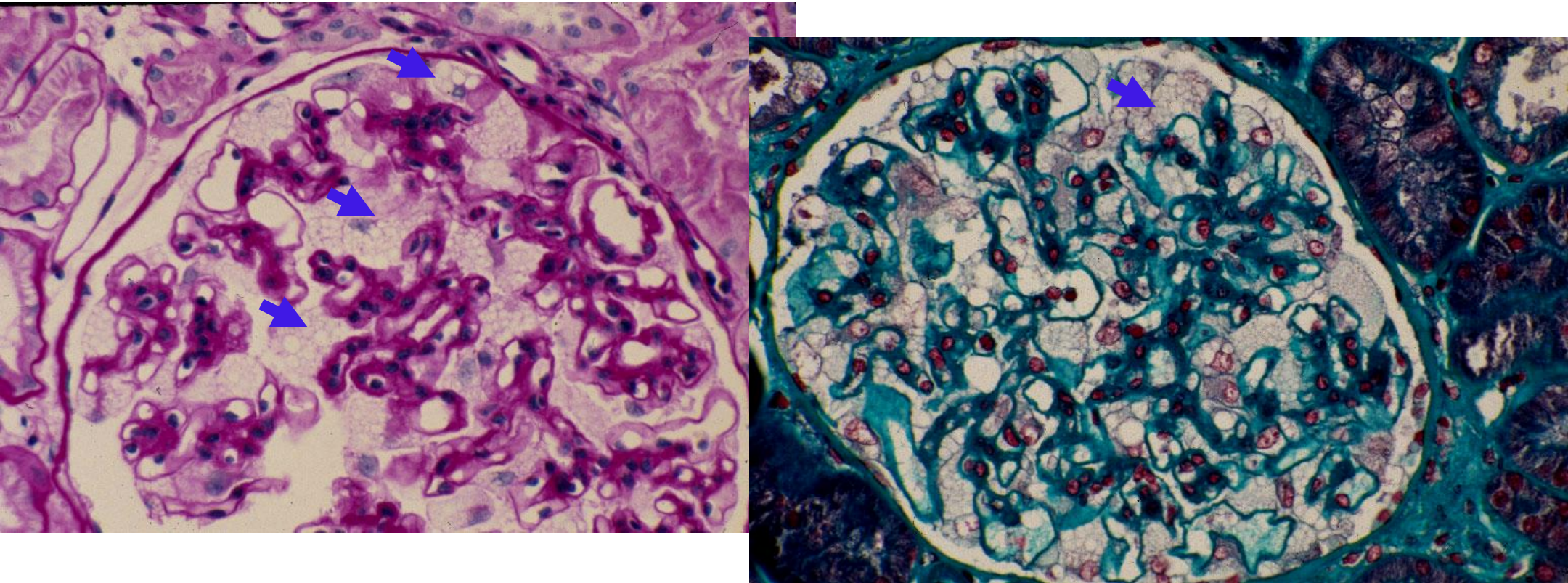
W badaniu przedmiotowym

- bładość
- nadciśnienie 170/115mmHg,
- drobne czerwone guzki na skórze tułowia skojarzone z nadmiernym rogowaceniem

Badania laboratoryjne:

- stężenie kreatyniny 6.5 mg/dl,
- HT 28%
- białkomocz 3,5 g/d

Choroba Fabryego

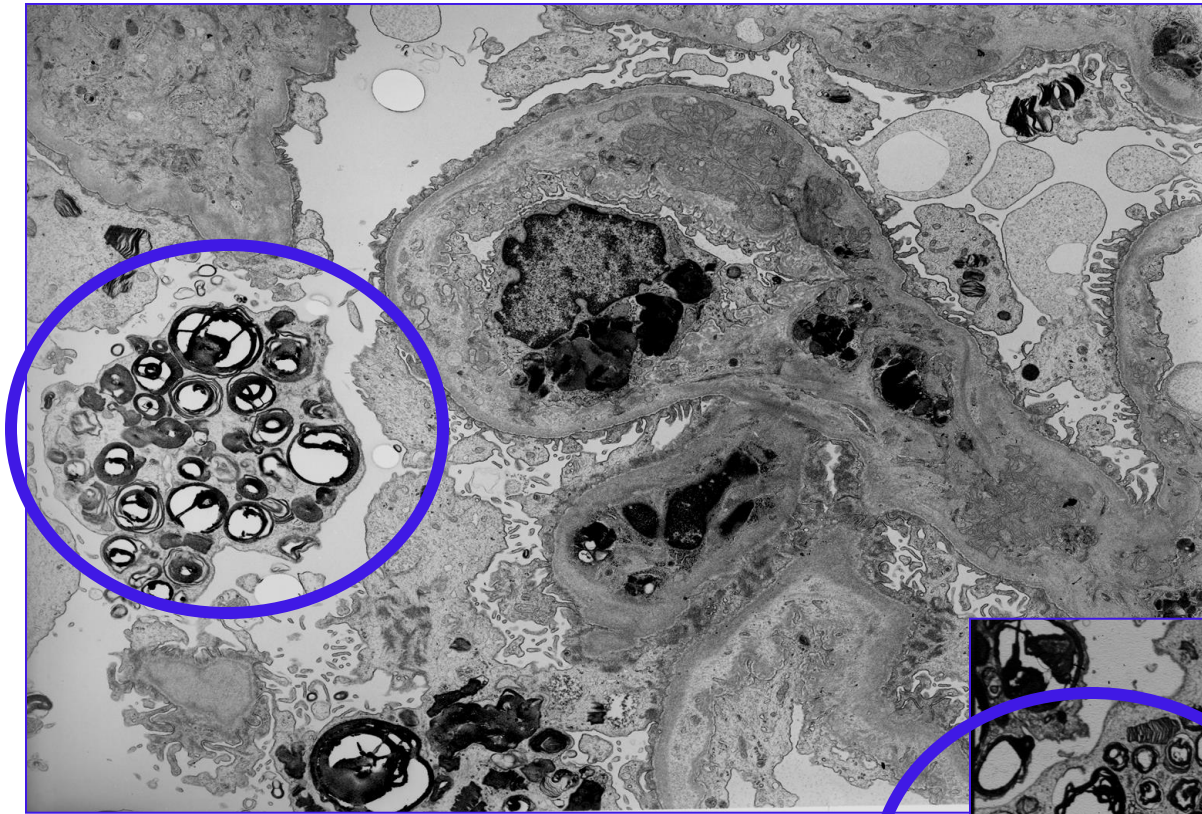


w skrawkach nieutrwalonych widoczne sudanofilne, PAS-dodatnie białkowo-lipidowe wakuole w komórkach nabłonka i śródbłónka kłębuszków, w komórkach mezangialnych, śródbłónka arterioli, nabłonka cewek dystalnych i w śródmiąższowych komórkach piankowatych

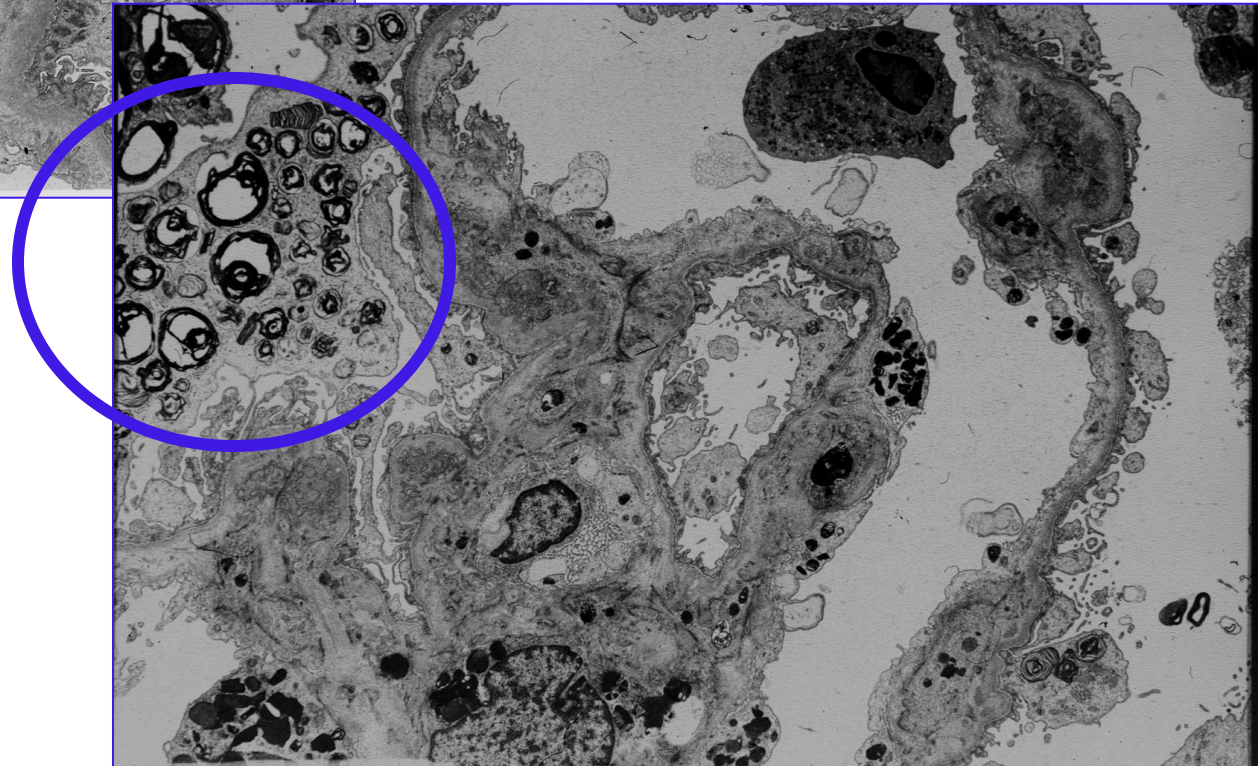
Choroba Fabryego

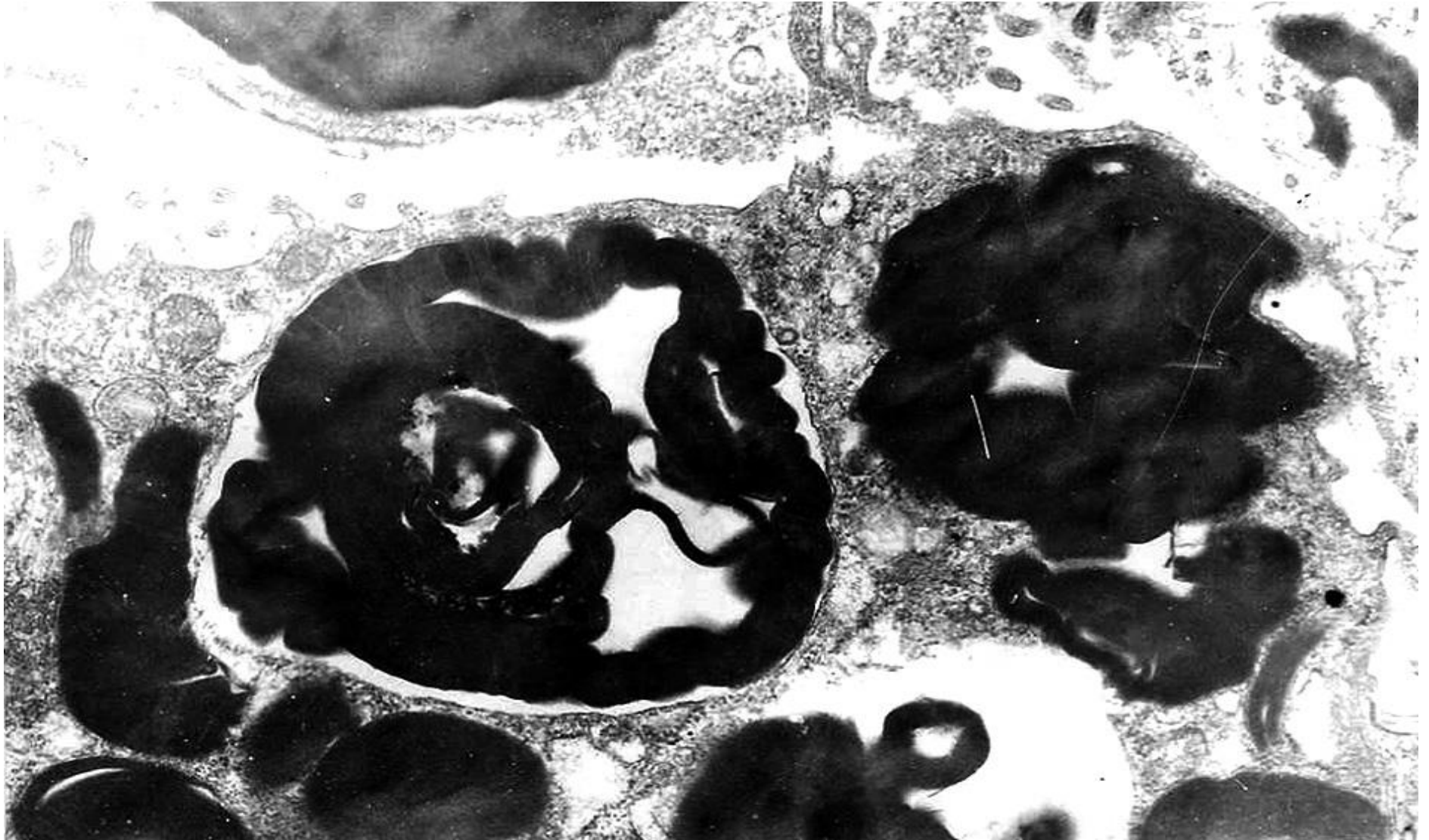
obraz ultrastrukturalny
kłębuszków

widoczne skupienia ciałek
mielinopodobnych w cytoplazmie
podocytów



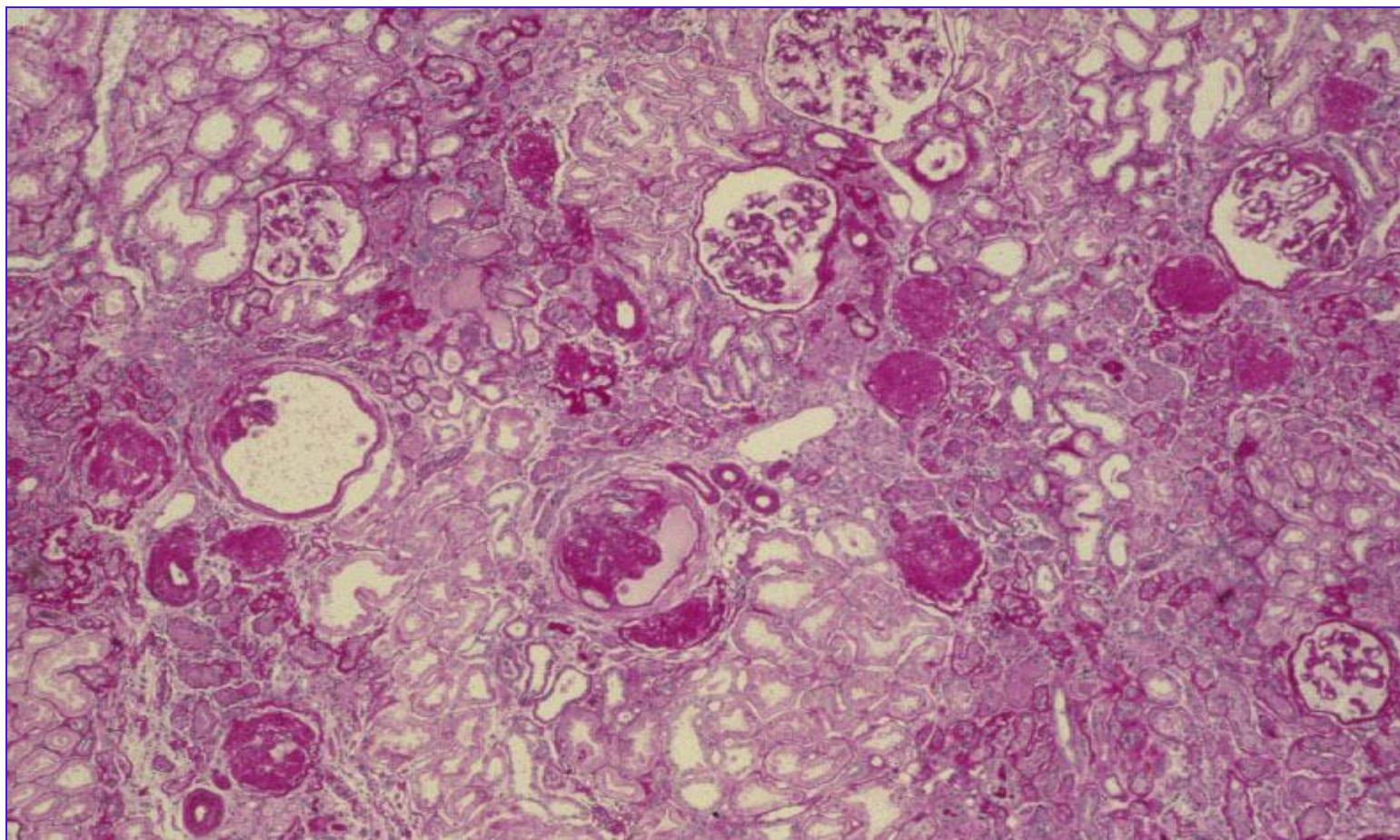
elektronowo gęste osmofilne wtręty
określane jako ciała blaszkowate





Osmofilne wtręty typu *myelin-like bodies* (*myeloid*, *zebra bodies*) w obrębie podocytów kłębuszka. ME

Choroba Fabryego - zaawansowana faza CKD



NIESPECYFICZNY OBRAZ W MIKROSKOPII ŚWIETLNEJ:

zaawansowana przewlekła nefropatia pod postacią FSGS, włóknienia zrębu, zaniku cewek i arteriosklerozy (PAS)

Leczenie choroby jest przyczynowe, stosuje się substytucję preparatem dożylnym rekombinowanej α -galaktozydazy A.

W Polsce zarejestrowane są dwa preparaty: agalzydaza α (Replagal) i agalzydaza β (Fabrazyme).

Niedobór LCAT

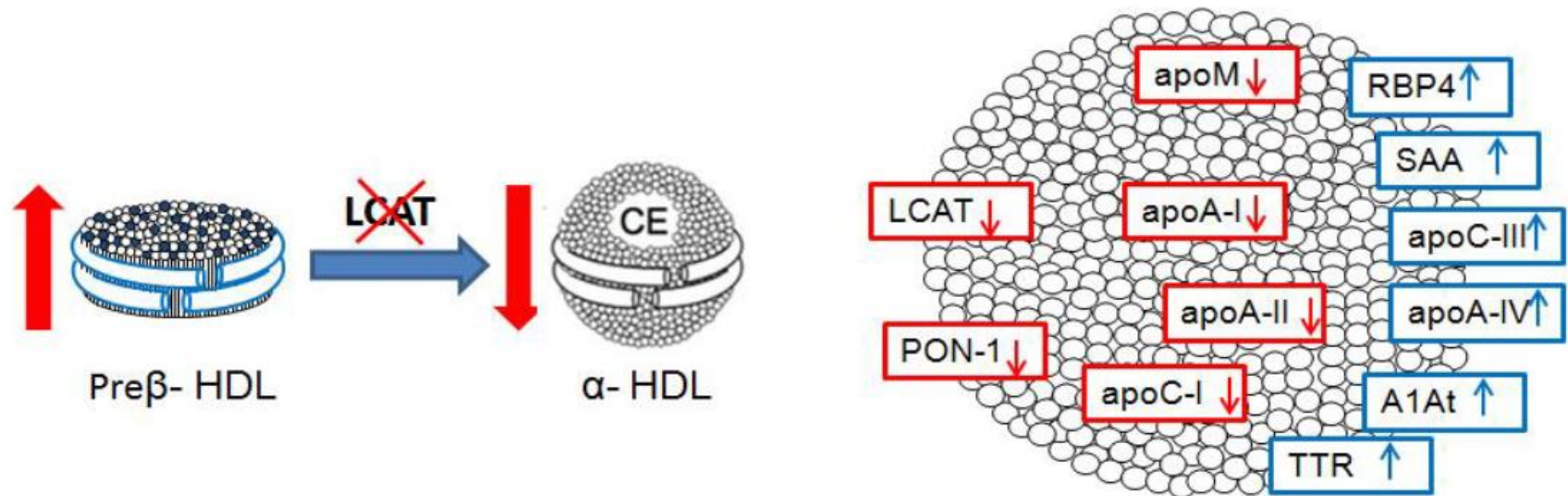
(acetylotransferazy lecytynowo-cholesterolowej)

-dziedziczenie autosomalne recesywne

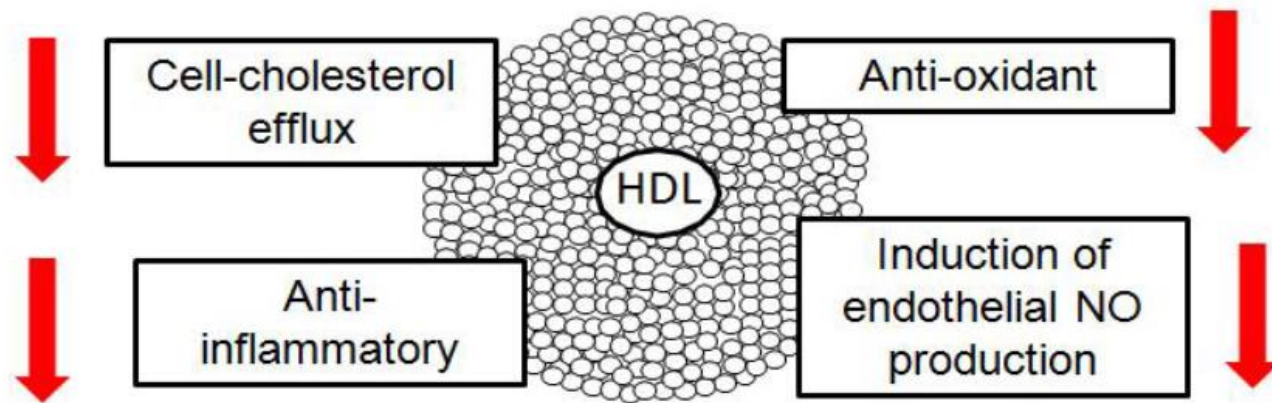
-klinicznie złożony obraz:

- zmętnienie rogówki ("fish eye")
- niedokrwistość normochromiczna
- przedwczesna ateroskleroza
- niskie stężenie HDL i α -lipoproteiny
- wysokie stężenie LDL
- objawy nerkowe: białkomocz (niekiedy zespół nerczycowy)
- postępujące CKD, zwykle wykrywane w 4. dekadzie życia
- nadciśnienie tętnicze

LCAT jest produkowany w wątrobie – u osób z przewlekłą niewydolnością wątroby spada stężenie LCAT i rośnie stężenie cholesterolu w surowicy



Changes in HDL function



Electron Microscopy in Diagnostic Pathology

Case 3

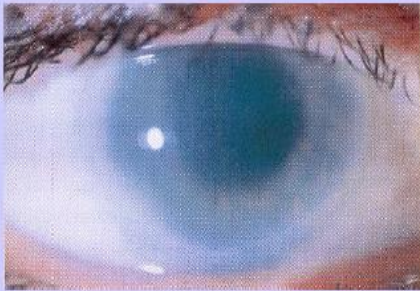
Erik Heyerdahl Strøm, MD
Division of Pathology
Rikshospitalet University Hospital
Oslo

IAP Athens 16 October 2008

1. Niedobór LCAT – postać rodzinna;
2. Choroba rybich oczu.

W drugiej lub trzeciej dekadzie życia białkomocz lub zp. nerczycowy, z NT i postępującą PChN. W czwartej (piątej) dekadzie życia SNN.

Rozpoznanie niedoboru LCAT nie jest przeciwwskazaniem do przeszczepienia nerki.

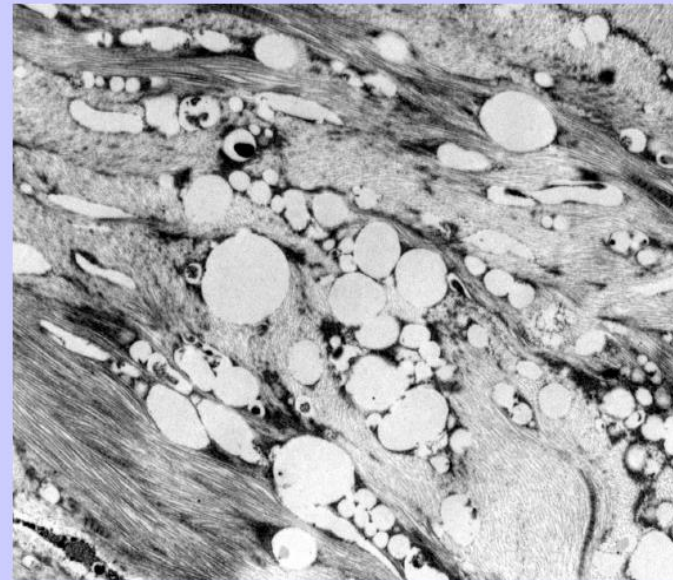


"Fish eye"

Corneal opacities:

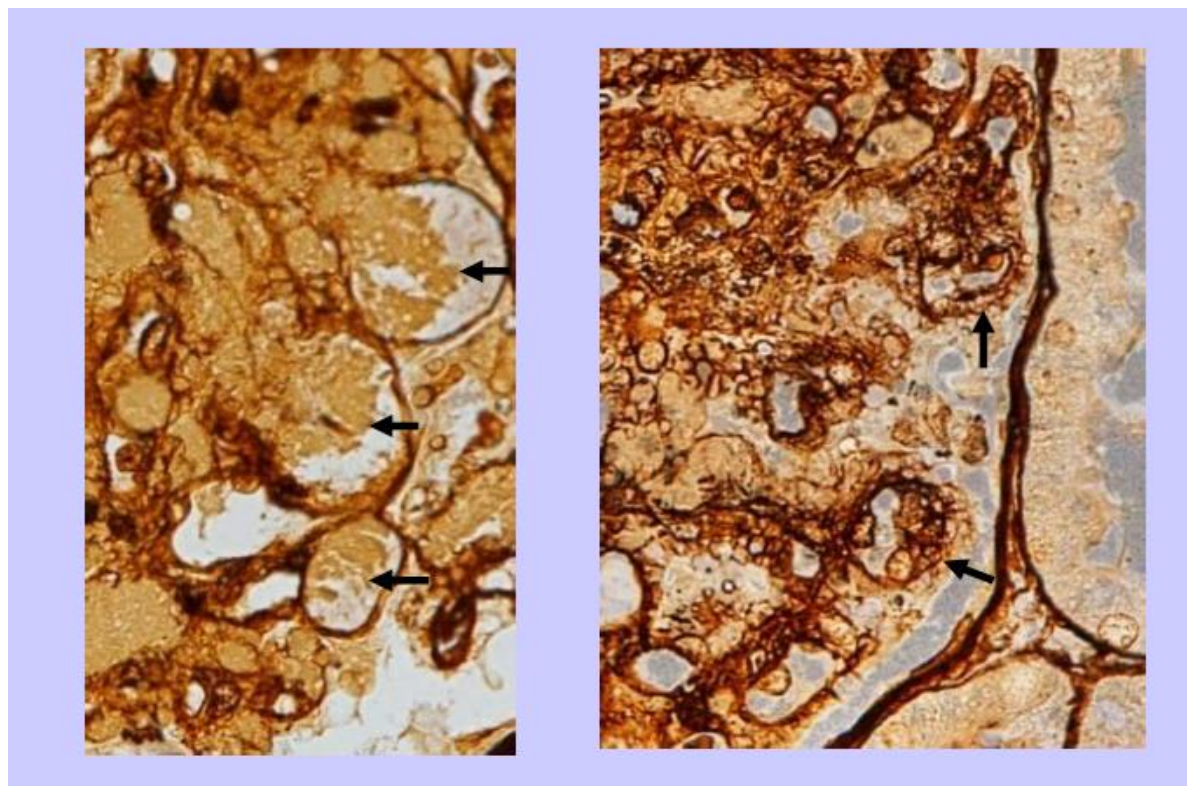
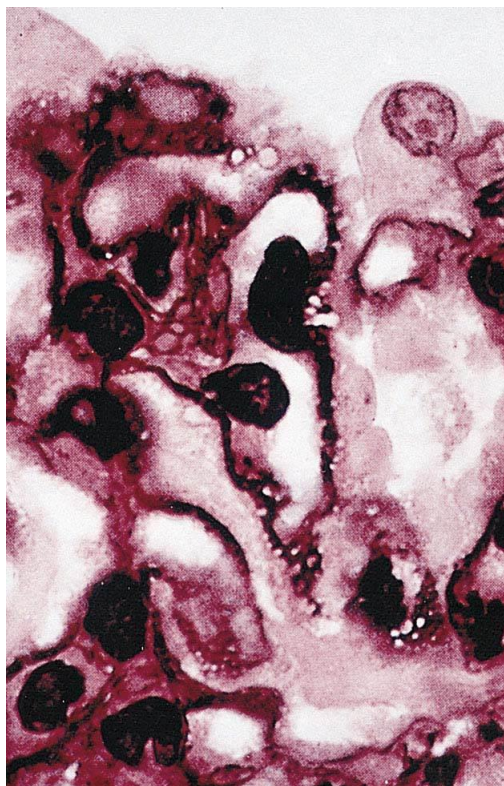
- * multiple small greyish spots → "foggy" discoloration; band-like at the periphery
- * impaired vision
- * present from early childhood in LCAT deficiency

Cornea in LCAT disease



Niedobór LCAT

Srebrzenie metodą Jonesa

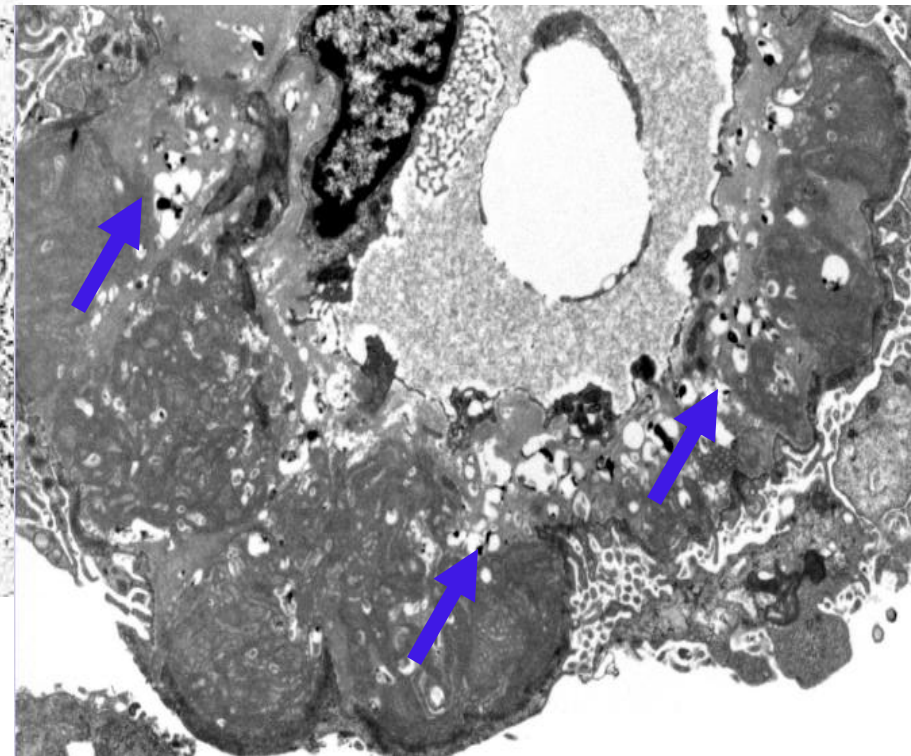
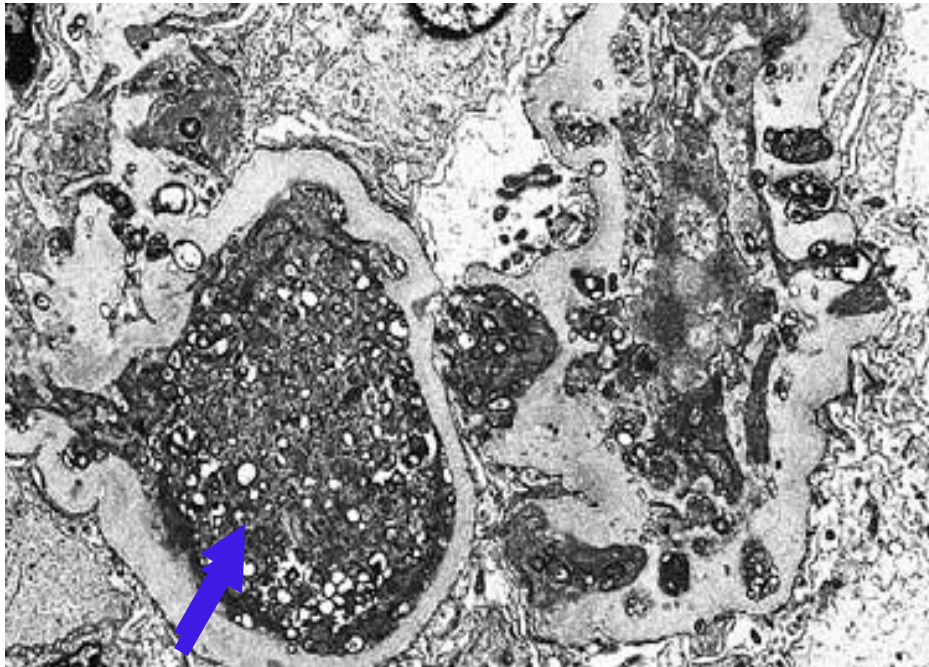


•Kłębuszki: • rozplam mezangium, • pogrubienie okonturowania kapilar, obecność srebrnochłonnych wypustek na zewnętrznym aspekcie GBM (oraz podobny jak w glomerulopatii błoniastej), • zdwojenie okonturowania części kapilar, • wtórne FSGS

•Śródmiąższ i cewki: obraz niespecyficzny: • ogniskowe nacieki zapalne, • ogniskowe włóknienie zrębu i zanik cewek
Naczynia tętnicze: • niespecyficzny obraz

Niedobór LCAT

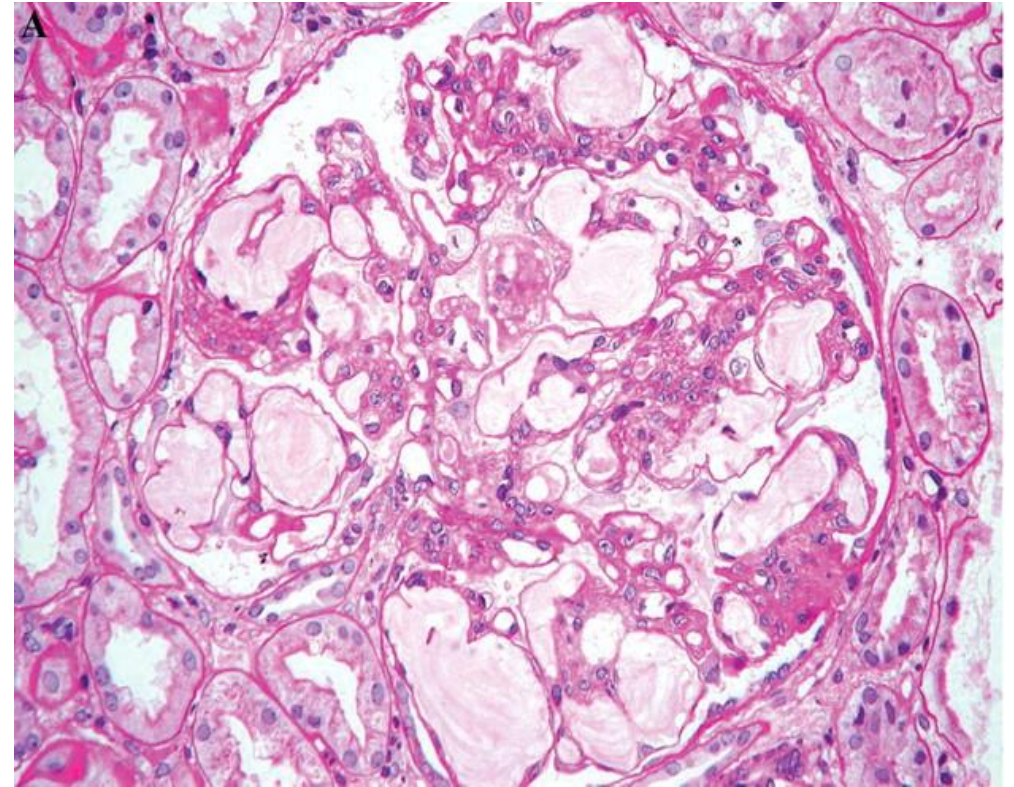
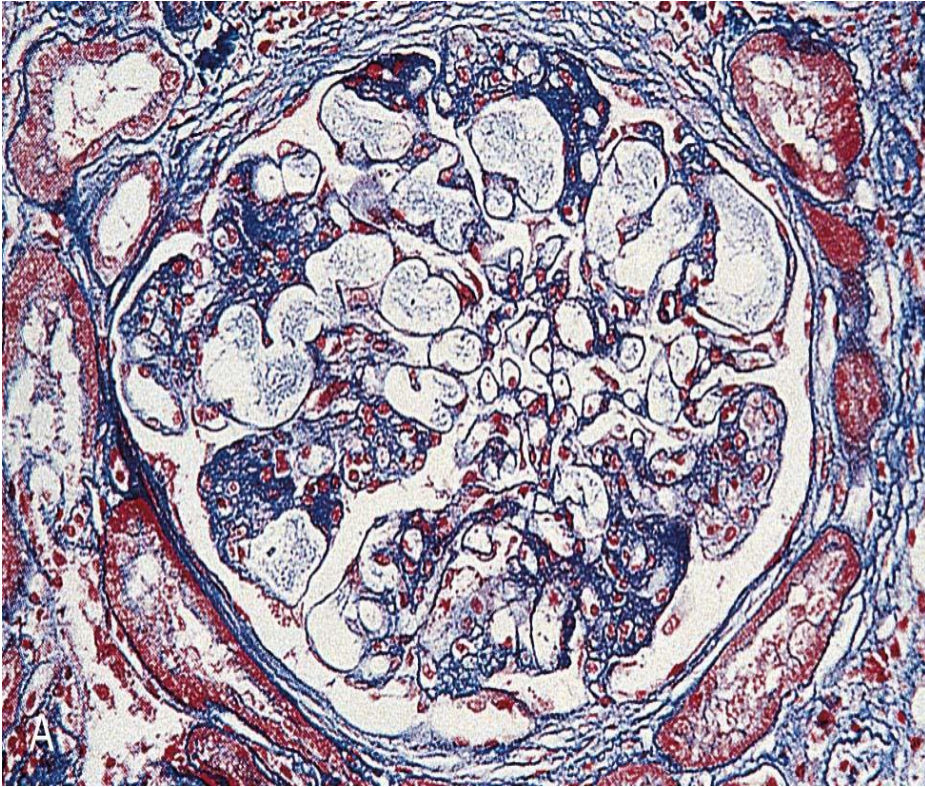
- obraz ultrastrukturalny : zewnątrzkomórkowe złogi tłuszczu w świetle kapilar, w mezangium, • wewnątrz błonowe złogi tłuszczu, • złogi tłuszczu w komórkach śródbłonna, komórkach mięśniówki gładkiej ścian naczyń.



Glomerulopatia lipoproteinowa

- opisano rodzinne występowanie
- rozwija się na podłożu zaburzeń metabolizmu lipoprotein
- charakteryzuje się odkładaniem złogów apolipoprotein A, B, **E** w kłębuszkach – obraz „lipid thrombi”
- klinicznie:
 - masywny białkomocz z zespołem nerczycowym
 - może współistnieć z łuszczycą

Glomerulopatia lipoproteinowa



Kłębuszki: znacznego stopnia poszerzenie światła kapilar związane z ich wypełnieniem słabo PAS (+), homogenną substancją, • obecność komórek piankowatych w kłębuszkach, • krople tłuszczu w mezangium i komórkach śródbłonna, • wtórne FSGS.

Śródmiąższ i cewki: • niekiedy obecność komórek piankowatych

Naczynia tętnicze: • obraz niespecyficzny

Choroba Gaucher

- Najczęstsza spośród lizosomalnych chorób spichrzeniowych
- Dziedziczenie autosomalne recesywne
- Tło genetyczne: niedobór glucocerebrozydazy (GBA), który powoduje nieprawidłowe gromadzenie glikolipidów w lizosomach
- Jedna z kilku chorób metabolicznych które obecnie mogą być skutecznie leczone (suplementacja brakującego enzymu),
- Rokowanie zależy od wczesnego rozpoznania i wczesnego wdrożenia terapii
- Pierwsze objawy mogą pojawić się w każdym wieku

We wszystkich podtypach niedobór enzymu GBA powoduje spichrzanie glikolipidów w lizosomach narządów wewnętrznych i kości

3 formy kliniczne:

Typ 1: nie występują objawy ze strony CUN

Typ 2 (ostra przebieg) i 3 (przebieg przewlekły): neuronopatyczna choroba Gaucher

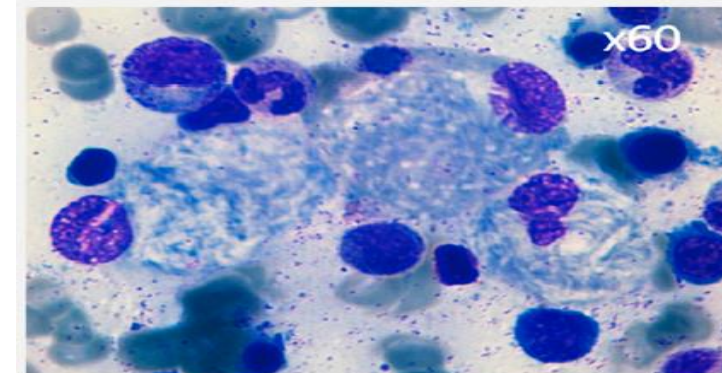
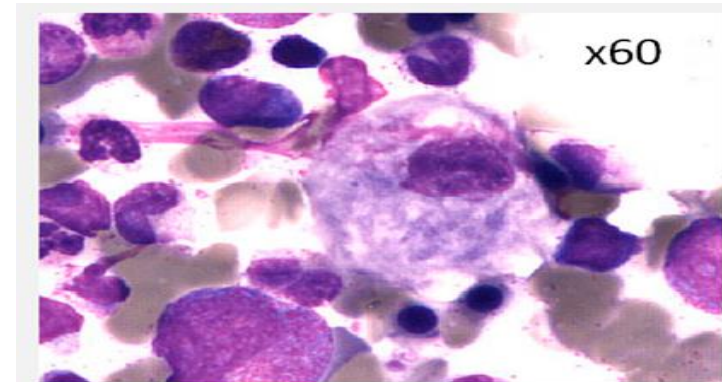
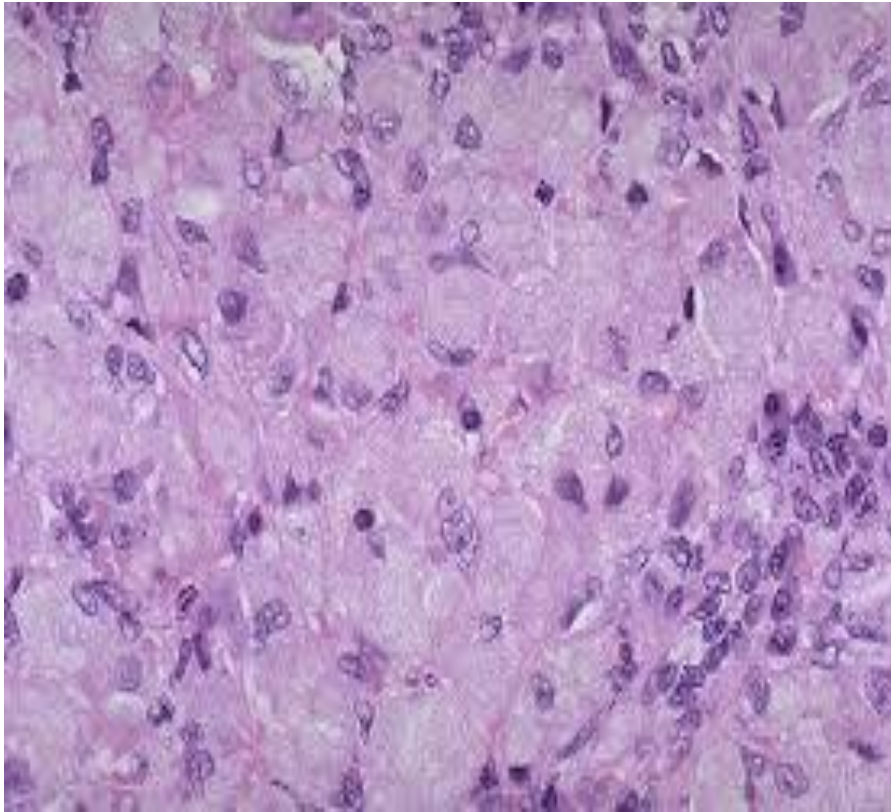
Zmiany nerkowe: ujawniają się po usunięciu śledziony

ROZPOZNANIE: potwierdza stwierdzenie obniżonego stężenia GBA w leukocytach oraz testy genetyczne

Gaucher disease classification

	Type 1	Type 2	Type 3a	Type 3b	Type 3c
Onset	Childhood to adult	First year	Childhood	Childhood	Childhood
Hematologic	Anemia, thrombocytopenia	Minimal thrombocytopenia	Anemia	Extensive	Minimal
Skeletal	Osteopenia, osteosclerosis	Minimal	Osteopenia, osteosclerosis	Severe	Minimal
Neurologic	None	Generalized seizures, hypertonia, profound mental retardation, apnea	Myoclonus, progressive dementia, ataxia, and myoclonus	Supranuclear gaze palsy	Supranuclear gaze palsy
Other systems	Hepatic fibrosis, pulmonary hypertension, lymphoma	Congenital ichthyosis			Cardiac and vascular calcifications
Progression	Slow	Rapid	Variable	Variable	Variable
Life span	Shortened, may be normal	Death before 2 years of age	20-30 years	Shortened	Shortened
Mutation association	c.1226A>G (N370S allele)	Diverse	c.1448T>C (L444P allele)	Diverse	c.1342G>C (D409H allele)
Ethnic predilection	100 times more common in Ashkenazi Jews	None	Norrbottnian region, Sweden	None	Spanish?

Choroba Gaucher



Kłębuszki: • komórki Gaucher (zawierają inkluzje dające objaw pomiętego papieru) w mezangium i świetle kapilar Śródmiąższ i cewki: Obraz niespecyficzny: • ogniskowe nacieki zapalne, • ogniskowe włóknienie zębca i zanik cewek, • mogą być obecne komórki Gaucher. Naczynia tętnicze: • niespecyficzny obraz

Obraz immunofluorescencyjny • bez złogów immunoglobulin i składowych dopełniacza,

Location of lipid deposits in the kidney

Table 1. Renal Lipidoses

Primary Site of Involvement	Enzyme Deficiency	Light Microscopy	Electron Microscopy
Mesangium, glomerular endothelium			
Gaucher disease	β -Glucosidase	Glomeruli have lobulated appearance, glomerular endothelial and mesangial cells with pale "wrinkled cytoplasm" (intracapillary "Gaucher cells"), occasional interstitial and tubular involvement	Membrane-bound packets of lipid material arranged in microtubules ^{9,10}
Lecithin cholesterol acyltransferase deficiency	Lecithin cholesterol acyltransferase	Vacuolization of glomerular endothelium, mesangium, and basement membranes	Heterogeneous lipid deposits (partly electron lucent, partly osmiophilic) and granular debris in epimembranous, intramembranous, subendothelial, and mesangial locations ^{6,11}
Tubules			
Refsum disease	Phytanoyl-coenzyme A hydroxylase	Fine vacuolization of proximal and distal tubules, mild vacuolization of podocytes	Perinuclear cytoplasmic vacuoles and membrane-bound vesicles, microtubular inclusions in distal tubules and loop of Henle ¹²
Sandhoff disease (GM ₂ gangliosidosis)	Hexosaminidases A and B	Vacuolization of tubular epithelial cells, sometimes podocytes	Empty vacuoles and/or electron-dense lamellated bodies arranged in concentric or parallel stacks ^{6,13}

Table 1. Renal Lipidoses

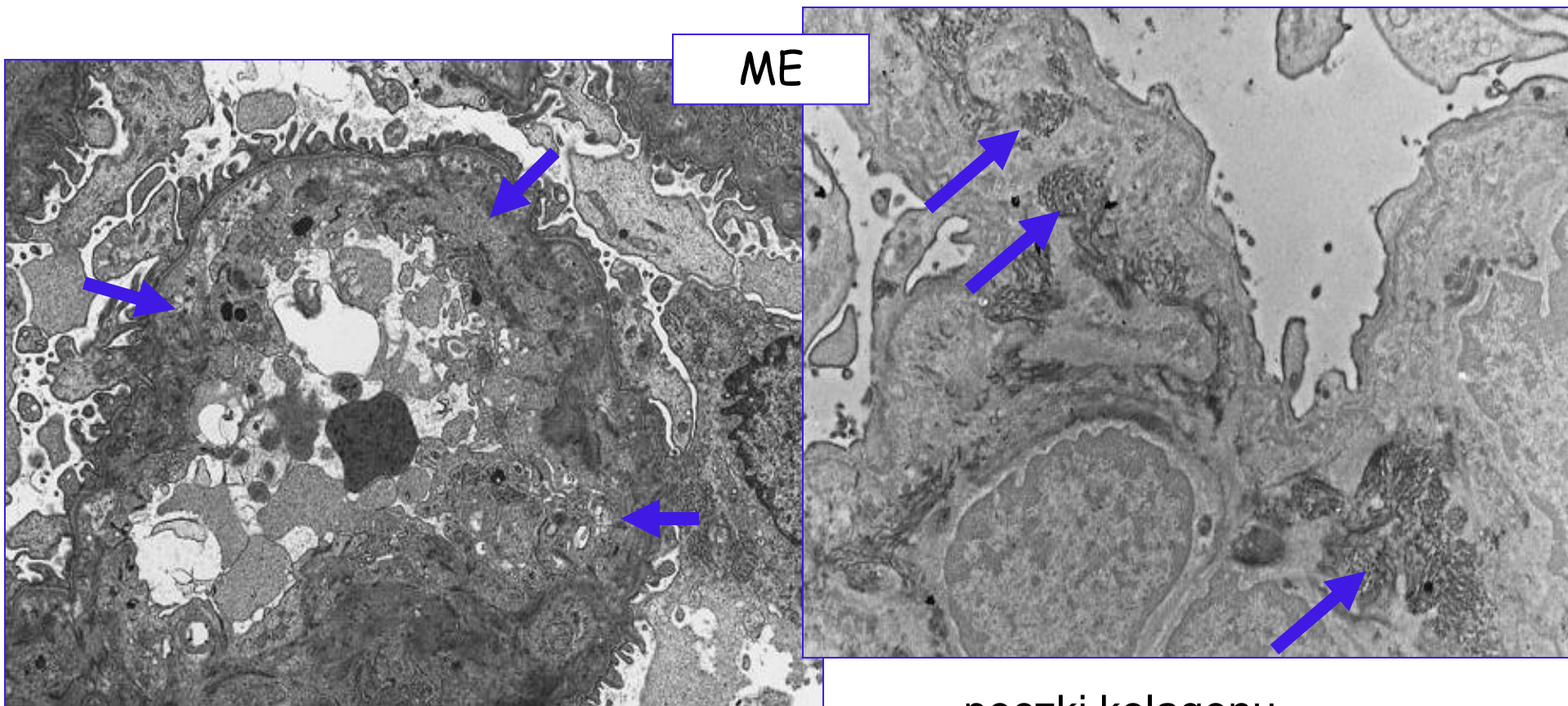
Primary Site of Involvement	Enzyme Deficiency	Light Microscopy	Electron Microscopy
Podocytes			
Fabry disease	α -Galactosidase A	Vacuolated podocytes, variable lipid accumulation in glomerular and vascular endothelium, mesangium, tubular epithelium, interstitial histiocytes, vascular monocytes	Multiple electron-dense multilamellated myelin figures (zebra bodies) ^{1,3,4,6,7}
Infantile nephrosialidosis	α -Neuraminidase	Vacuolated podocytes, lipid accumulation in tubular and interstitial cells	Membrane-bound almost-empty vacuoles containing occasional granular and electron-dense material ⁶
GM ₁ gangliosidosis	β -Galactosidase	Vacuolated podocytes with clear vacuoles	Membrane-bound empty inclusions ⁷
I-Cell disease (mucopolipidosis, type 2)	<i>N</i> -Acetylglucosamine phosphotransferase	Vacuolated podocytes; vacuoles can be stained with Sudan black, alcian blue, and colloidal iron	Membrane-bound empty vesicles contain occasional residual membranous structures ⁴
Hurler syndrome	A-L-Iduronidase	Finely vacuolated podocytes	Vacuoles containing granular material ⁹
Niemann-Pick disease	Sphingomyelinase	Vacuolated foamy podocytes and intracapillary foam cells	Empty vacuoles and concentrically laminated tightly packed myelin-like figures ^{7,8}
Farber disease	Ceramidase	Histiocytes with clear vacuoles, granulomas with lymphocytes and giant cells	Osmiophilic granules and bundles of rectilinear structures ⁷

Glomerulopatia kolagenu III (*collagenofibrotic glomerulopathy*)

- dziedziczenie autosomalne recesywne
- Klinicznie: białkomocz i powoli postępująca CKD, niekiedy współistnienie z mikroangiopatią zakrzepową
- dominują mężczyźni
- w MŚ: kłębuszki są powiększone, w mezangium widoczna jest PAS(+) substancja reagująca z przeciwciałem przeciwko kolagenowi III
- typ uszkodzenia przypomina przewlekłą mikroangiopatię zakrzepową
- w ME: pęczki spiralnie ułożonych włókienkowych złogów Kongo (-) z prążkowaniem typowym dla kolagenu

Obraz podobny jak w glomerulopatii kolagenu III występuje u około 30% pacjentów z zespołem paznokciowo-rzepkowym (*nail-patella syndrome*)

Glomerulopatia kolagenu III (collagenofibrotic glomerulopathy)



pogrubienie okonturowania
kapilar kłębuszkowych

pęczki kolagenu

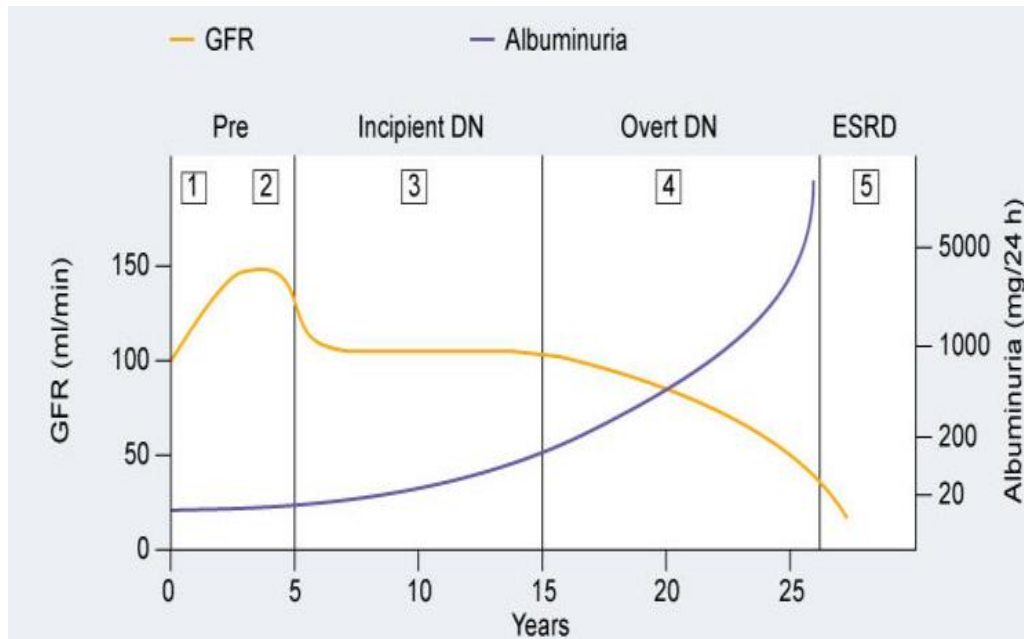
Cukrzycowa choroba nerek

- Najczęstsza przyczyna schyłkowej niewydolności nerek w USA (1/3 do >50% chorych dializowanych),
- Według szacunków – obecnie na świecie 22 miliony ludzi (wśród 347 z DM) ma cukrzycową chorobę nerek
- Zbieżność powikłań nerkowych w 2 głównych typach cukrzycy (I i II),
- I-y objaw – mikroalbuminuria i wzrost GFR
- W późniejszej fazie: powolne narastanie białkomoczu: 5-10% pacjentów ma zespół nerczycowy
- Czas od rozpoznania cukrzycy do wystąpienia objawów uszkodzenia nerek – od 5 do 20 lat
- Objawy kliniczne nefropatii korelują najlepiej z ekspansją mezangium i pogrubieniem GBM
- U większości (nie u wszystkich) chorych – korelacja ze zmianami na dnie oka

Wskazania do biopsji nerki u pacjentów z DM

- Ustalenie rozpoznania nefropatii cukrzycowej i skorelowania obrazu morfologicznego z klinicznymi objawami cukrzycy
- Wykrycie nie związanej z cukrzycą choroby nerek
 - zespół nerczycowy < niż 10 lat od zachorowania (typ I.)
 - niewystępowanie retinopatii cukrzycowej u pacjenta z białkomoczem
 - nietypowe (dla nefropatii cukrzycowej) objawy kliniczne: ostry zespół nerczycowy, gwałtowne pogorszenie czynności nerek, krwinkomocz/krwimocz
 - kliniczne/serologiczne objawy choroby infekcyjnej, autoimmunologicznej, zapalenia drobnych naczyń

Naturalny przebieg CChN



Stage	Pre	Incipient	Overt
Functional	GFR ↑ (25%–50%)	Microalbuminuria, hypertension	Proteinuria, nephrotic syndrome, GFR ↓
Structural	Renal hypertrophy	Mesangial expansion, GBM thickening, arteriolar hyalinosis	Mesangial nodules (Kimmelstiel-Wilson lesion) Tubulointerstitial fibrosis

I – stadium przerostu i hiperfunkcji kłębuszków

(wczesna nadczynność, hiperfiltracja): rozpoczyna się w chwili rozpoznania cukrzycy, główna zmiana strukturalna to przerost kłębuszków nerkowych, czynnościowa to zwiększona o 20–30% w porównaniu z osobami zdrowymi filtracja kłębuszkowa; może wystąpić przejściowa albuminuria;

• **II – stadium zacisza, utajenia (rozwój uszkodzeń ultrastrukturalnych i postępujące pogrubienie błony podstawnej włóściwek kłębuszka):** bez zmian w ich czynności i bez albuminurii;

III – wczesna (zagrożająca) nefropatia cukrzycowa:

albuminuria, (30–300 mg/dobę); GFR nadal zwiększona; RR stopniowo wzrasta w zakresie 10–15% powyżej wartości u osób zdrowych;

• **IV – jawna nefropatia cukrzycowa:** GFR w początkowym okresie ulega normalizacji, a następnie stopniowo się obniża; często NT i białkomocz:
– okres wczesny – nie ma jeszcze objawów klinicznych uszkodzenia nerek,
– okres późny – białkomocz powyżej 0,5 g/dobę, klinicznie jawna nefropatia;

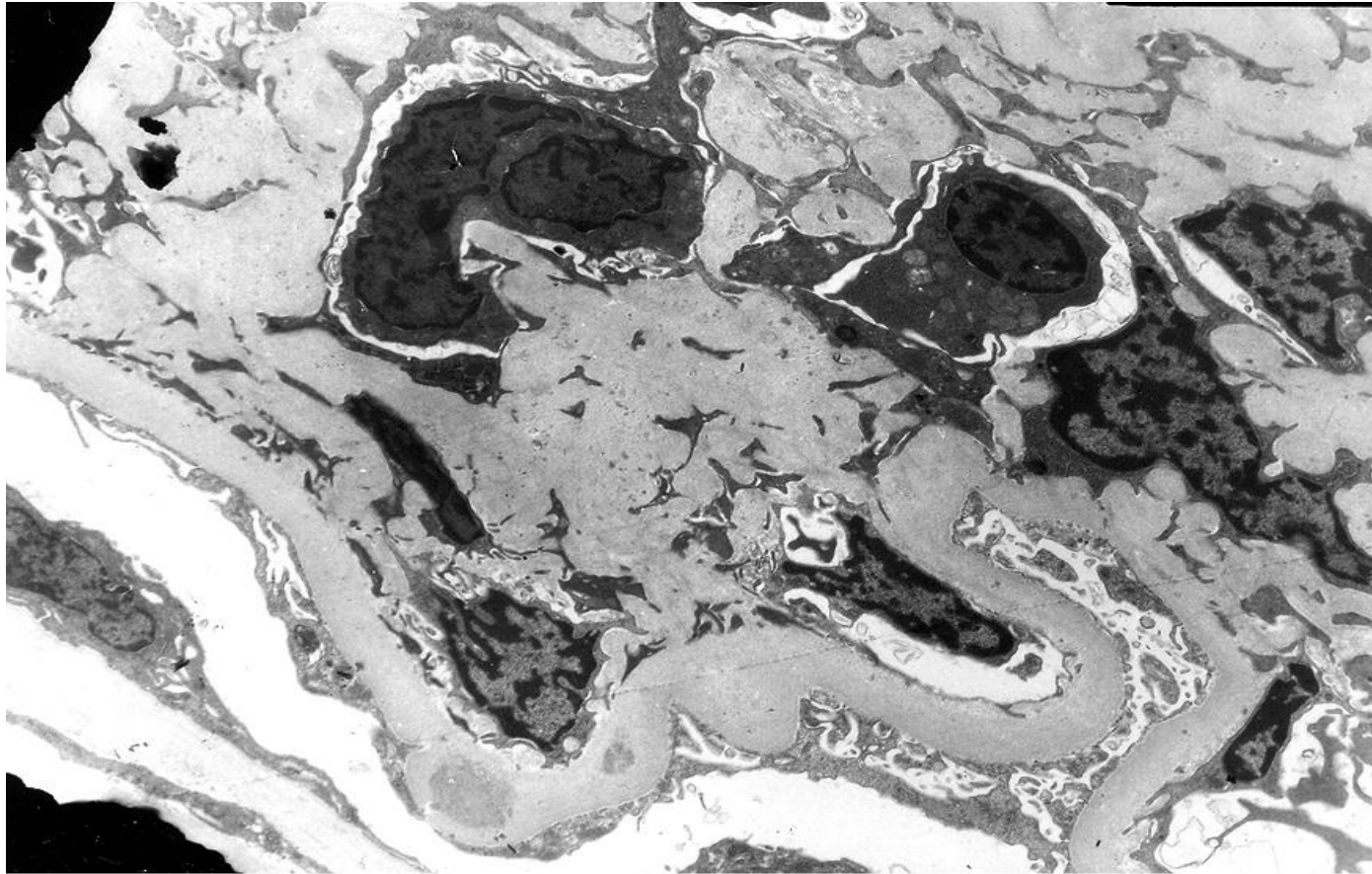
• **V – schyłkowa niewydolność nerek.**

Histopatologiczna klasyfikacja CChN

KLASA	KATEGORIA MORFOLOGICZNA ZMIAN	KRYTERIA KLASYFIKUJĄCE
I	dyskretne lub niespecyficzne zmiany w MŚ oraz pogrubienie GBM potwierdzone w ME	izolowane pogrubienie GBM: >395 nm u kobiet >430 nm u mężczyzn powyżej 9. roku życia biopsja nie spełnia kryteriów rozpoznania klasy II, III lub IV
IIa	niewielka ekspansja mezangium (<i>mild mesangial expansion</i>)	niewielka ekspansja mezangium w >25% obszaru mezangium biopsja nie spełnia kryteriów rozpoznania klasy III lub IV
IIb	rozległa ekspansja mezangium (<i>severe mesangial expansion</i>)	rozległa ekspansja mezangium w >25% obszaru mezangium biopsja nie spełnia kryteriów rozpoznania klasy III lub IV
III	stwardnienie guzkowe (zespół Kimmelstiela-Wilsona)	przynajmniej jedna zmiana guzkowa spełniająca kryteria zespołu biopsja nie spełnia kryteriów rozpoznania klasy IV
IV	zaawansowane cukrzycowe stwardnienie kłębuszków (<i>advanced diabetic glomerulosclerosis</i>)	globalne stwardnienie >50% kłębuszków w zachowanych kłębuszkach zmiany od klasy I do III

Białkomoc w CChN

Kluczową rolę w powstawaniu białkomoczu odgrywa uszkodzenie podocytów: spadek ich liczby (tym samym gęstości) i poszerzenie wypustek podocytarnych



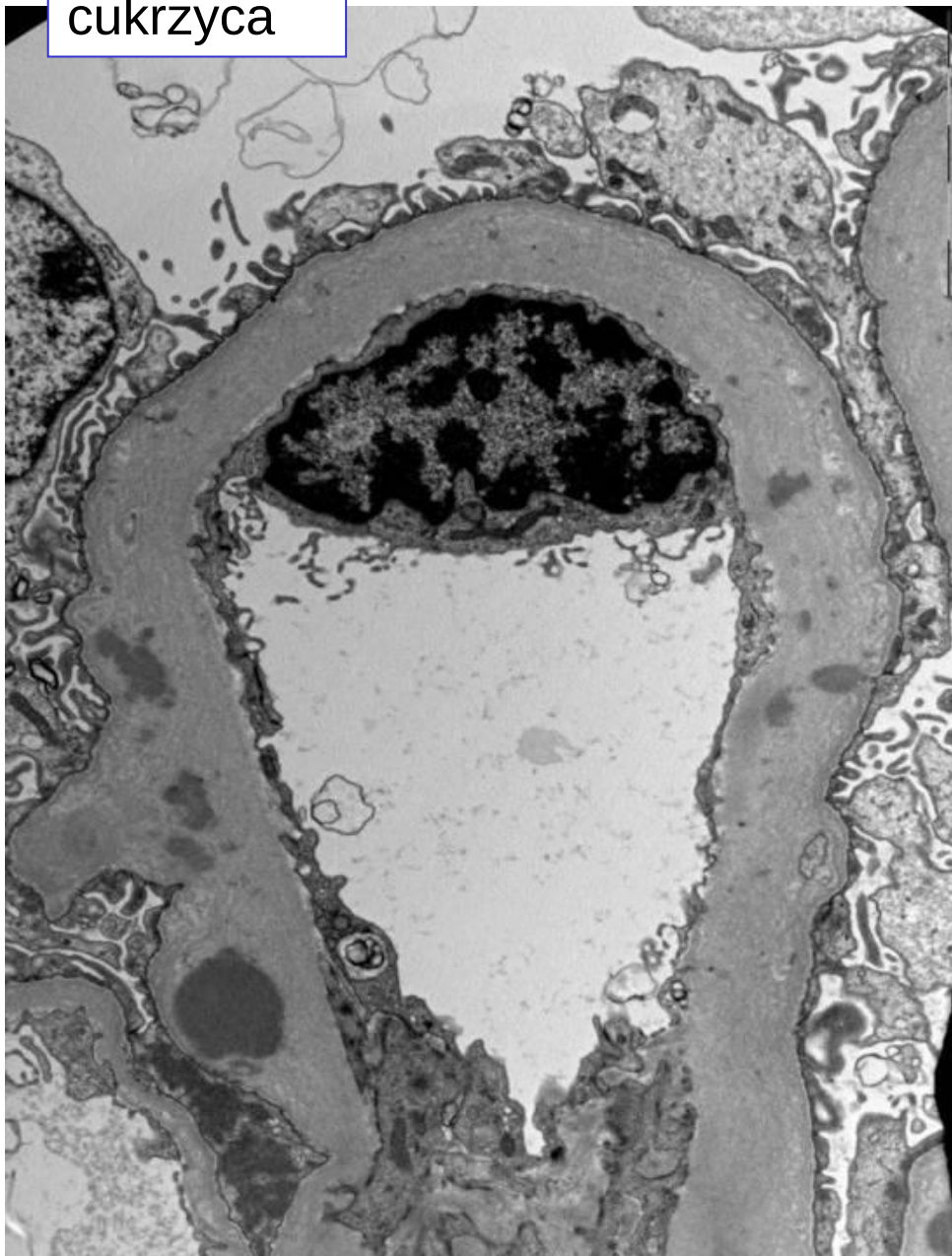
Pogrubienie i zatarcie struktury błony podstawnej, ekspansja macierzy mezangium i częściowe wypustki stopowatych podocytów

CChN- morfologia

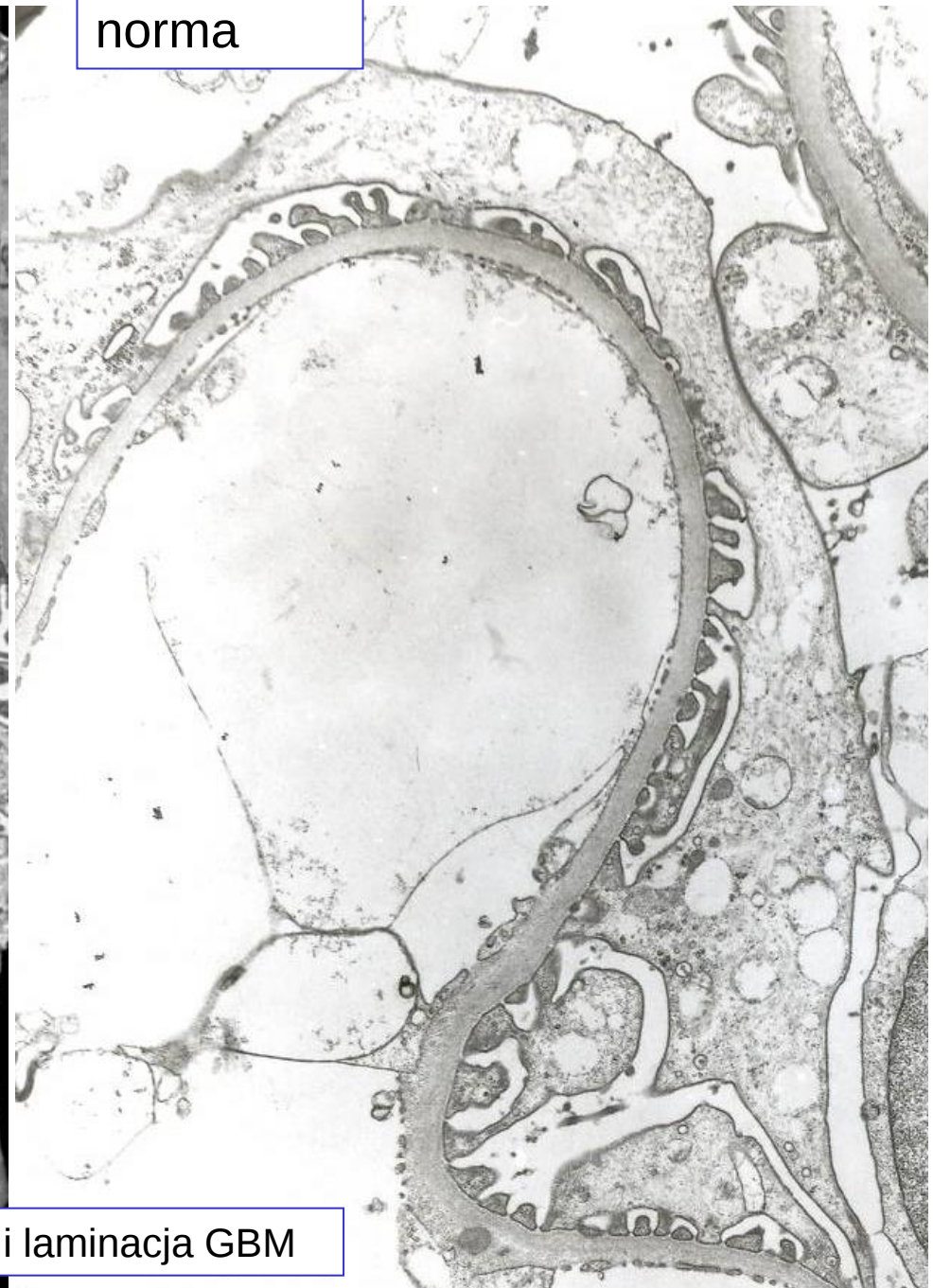
Kłębuszki:

- glomerulomegalia (koreluje ze wzrostem GFR)
- rozlane pogrubienie GBM – już po 2 latach od rozpoznania cukrzycy
- rozlane twardnienie kłębuszków (*diffuse diabetic GS*): rozlane pogrubienie GBM i rozlany przybytek macierzy pozakomórkowej,
- niekiedy mierny rozplam mezangium
- ogniskowe twardnienie kłębuszków (*nodular GS*)
- „fibrin cap”, „capsular drop”

cukrzyca

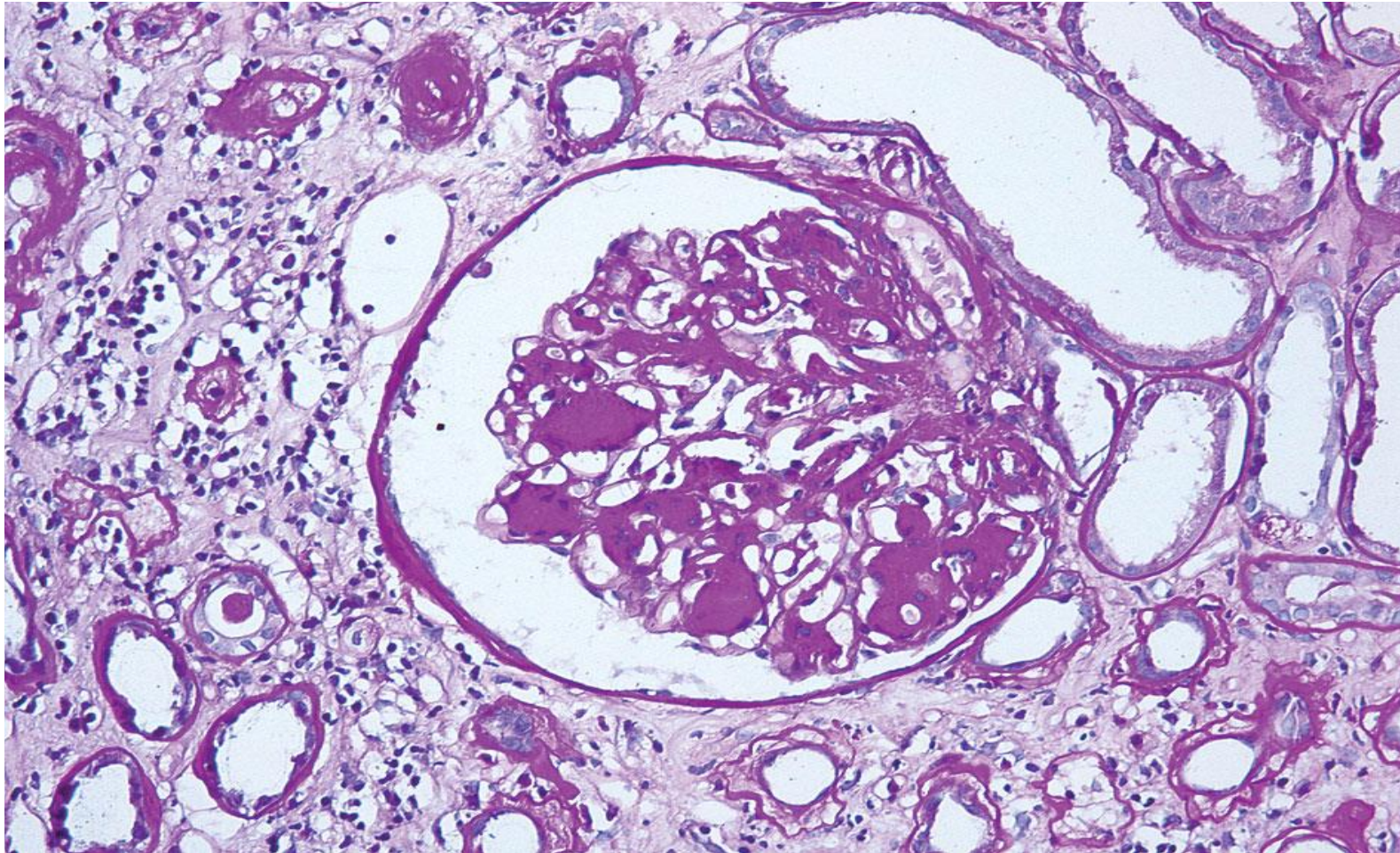


norma



Zatarcie struktury blaszkowej GBM, pogrubienie i laminacja GBM

Rozpoczynająca się glomerulopatia cukrzycowa

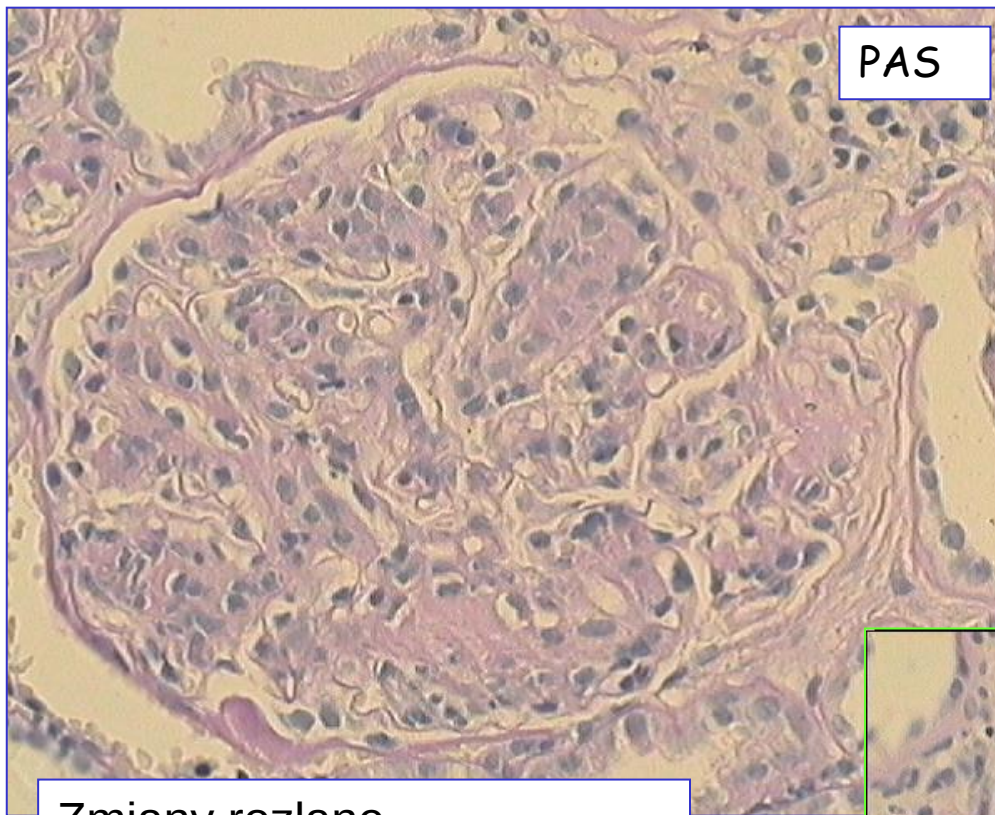


Rozpoczynające się zmiany guzkowe i niespecyficzne zmiany zapalno-włóknieniowe śródmiąszu. Barwienie PAS

Glomerulopatia cukrzycowa –
zmiany MPGN-like i guzkowe twerdnienie mezangium



Srebrzenie met. Jonesa



PAS

Zmiany rozlane

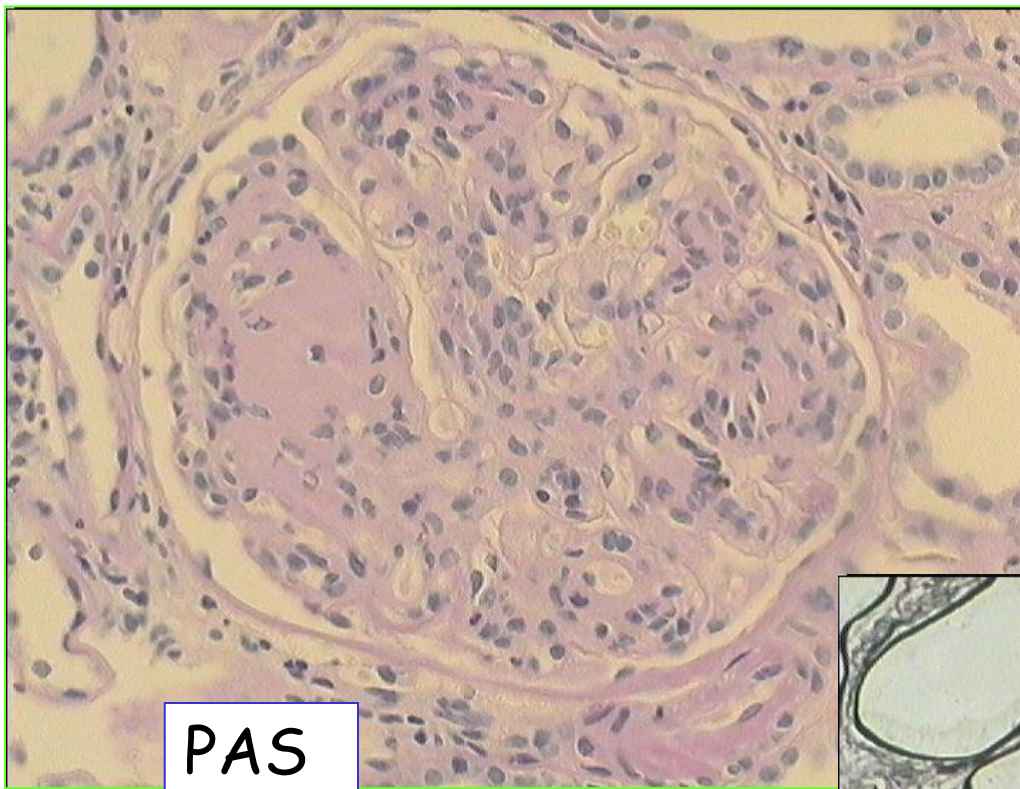
Zmiana rozlana (rozległa), rozlane stwardnienie międzywłośniczkowe równomiernie rozłożony przybytek macierzy mezangialnej i umiarkowanego stopnia proliferacja komórek mezangium z towarzyszącym wyraźnym pogrubieniem błon podstawnych. Wzdłuż błony podstawnej odkładają się złożki IgG, w obszarze mezangium w mniejszym nasileniu IgG i wyjątkowo rzadko C3

Zmiana ogniskowa, guzkowe stwardnienie międzywłośniczkowe zespół Kimmelstiela-Wilsona, miejscowe, ogniskowe nasilenie się zmian, kule (guzki) szkliste zlokalizowanych asymetrycznie w obwodowych częściach pętli naczyniowych i oddzielonych od przestrzeni moczowej przez ścianę naczyń włosowatych. W skład guzków wchodzi wydłużona i pofałdowana błona podstawna pogrubiała do 420–680 nm, mukopolisacharydy i lipidy.



Guzkowe stwardnienie mezangium

PAS



PAS

**Guzkowe
twardnienie
mezangium**

Srebrzenie
met.
Jonesa



Świeżo powstałe guzki są PAS-dodatnie,
barwią się metodą van Gieson na żółto,
guzki starsze na czerwono i są silnie srebrochłonne

Guzkowe twardnienie mezangium



Srebrzenie met. Jonesa

CChN-morfologia

- **rozlane pogrubienie GBM** – zmiana strukturalna i czynnościowa – wiąże się ze wzrostem przepuszczalności GBM
- **mikrotętniaki** – poszerzenia kapilar związane z mezangiolizą
- **twardnienie guzkowe** – najprawdopodobniej na bazie mikrotętniaków.

CChN-morfologia

Poza zmianami kłębuszkowymi:

- szkliwienie arterioli (afe- i eferentnych)
- arterioskleroza
- włóknienie zrębu i zanik cewek

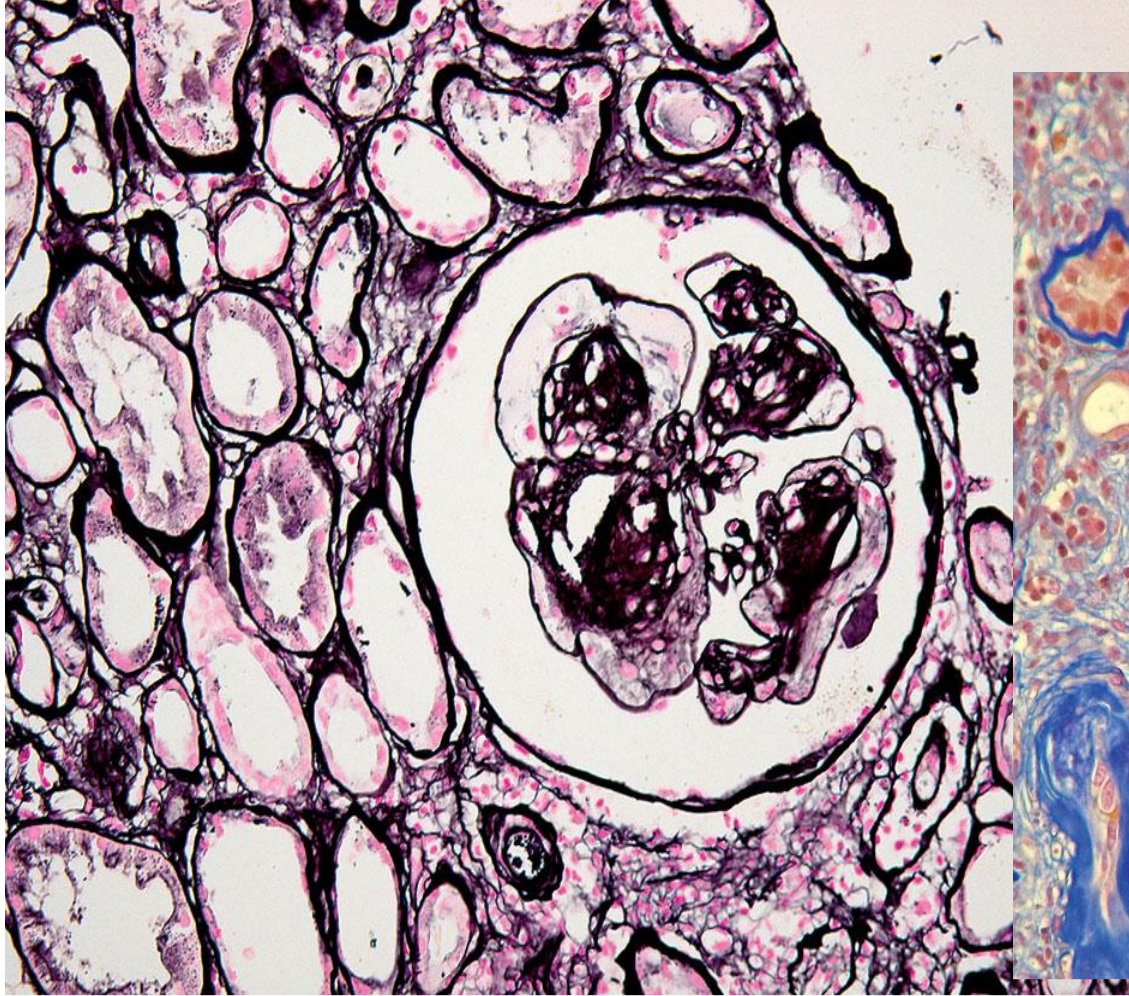
IFL

- linijne świecenie w IgG wzdłuż GBM i TBM – nie jest to deponowanie złogów związane z reakcją immunologiczną, lecz z patologią błon podstawnych (niespecyficzne „więźnięcie” białek w GBM i TBM) .

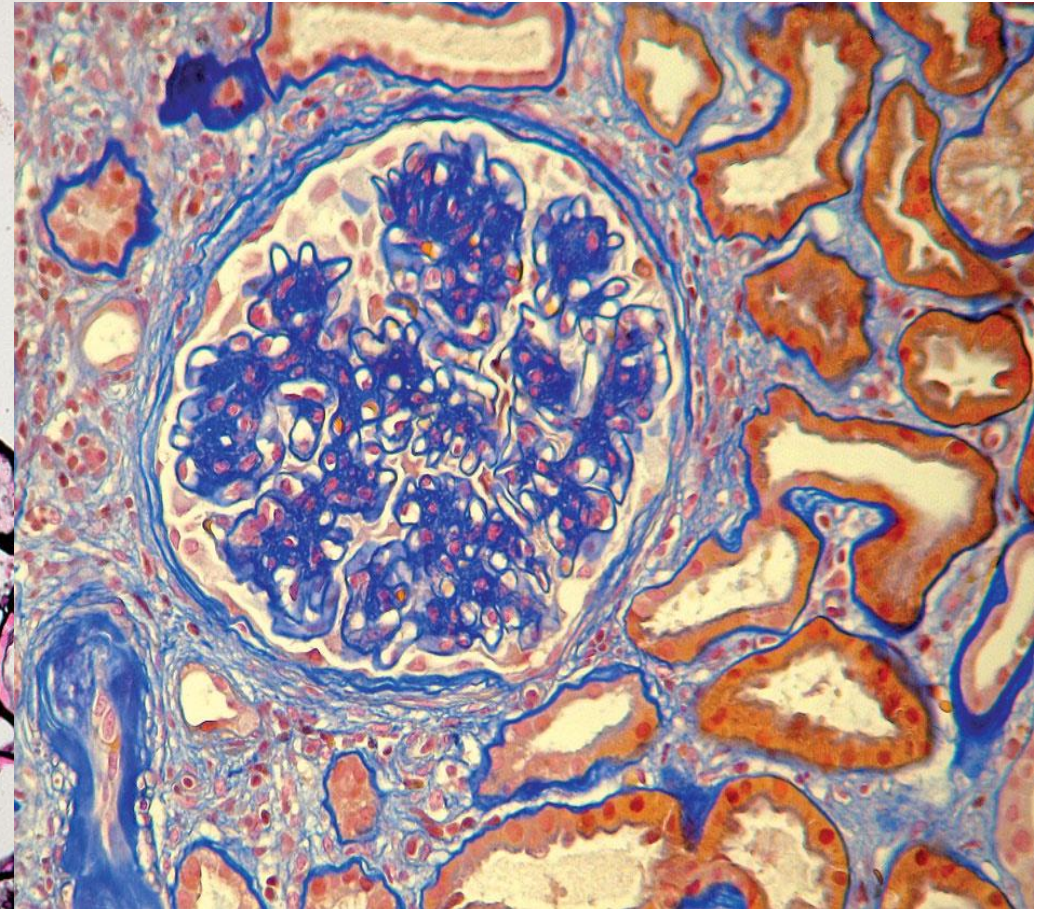
Progresja zmian mezangialnych w CChN

- Podwyższone ciśnienie w kapilarach kłębuszkowych i hiperglikemia powodują zwiększoną produkcję białek macierzy pozakomórkowej (kolagenu) oraz zmianę kompozycji błon podstawnych
- W efekcie zwiększa się przestrzeń zajmowana przez mezangium, zmniejsza powierzchnia kapilar, zwiększa białkomocz

Zaawansowana glomerulopatia cukrzycowa

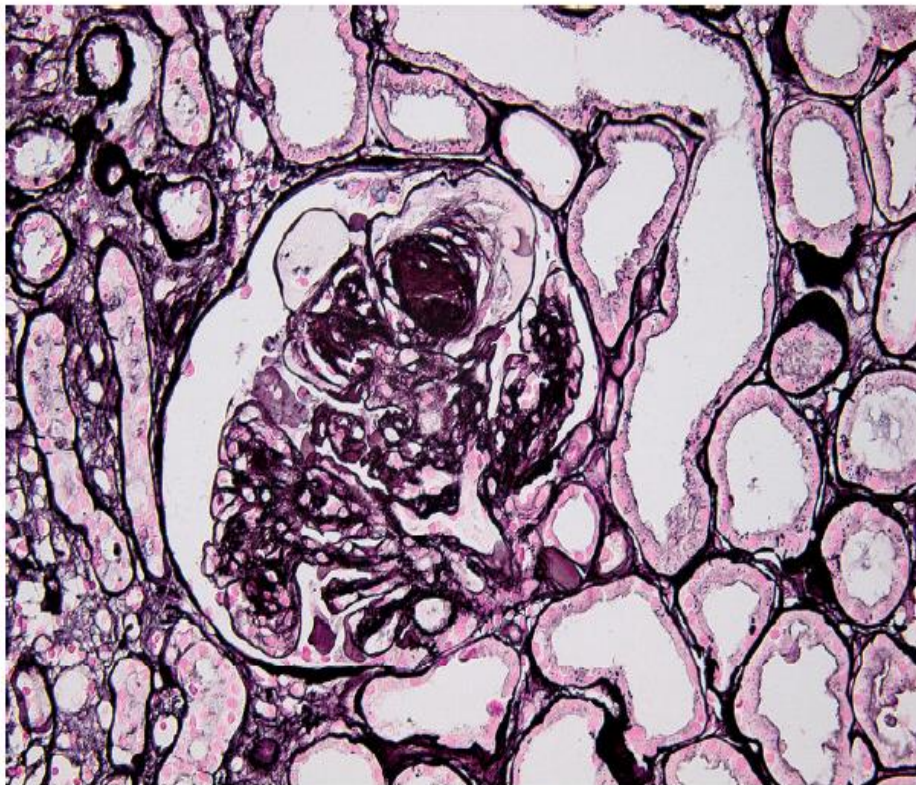


Rozlane i guzkowe stwardnienie oraz mikrotętniaki włosniczek kłębuszka.

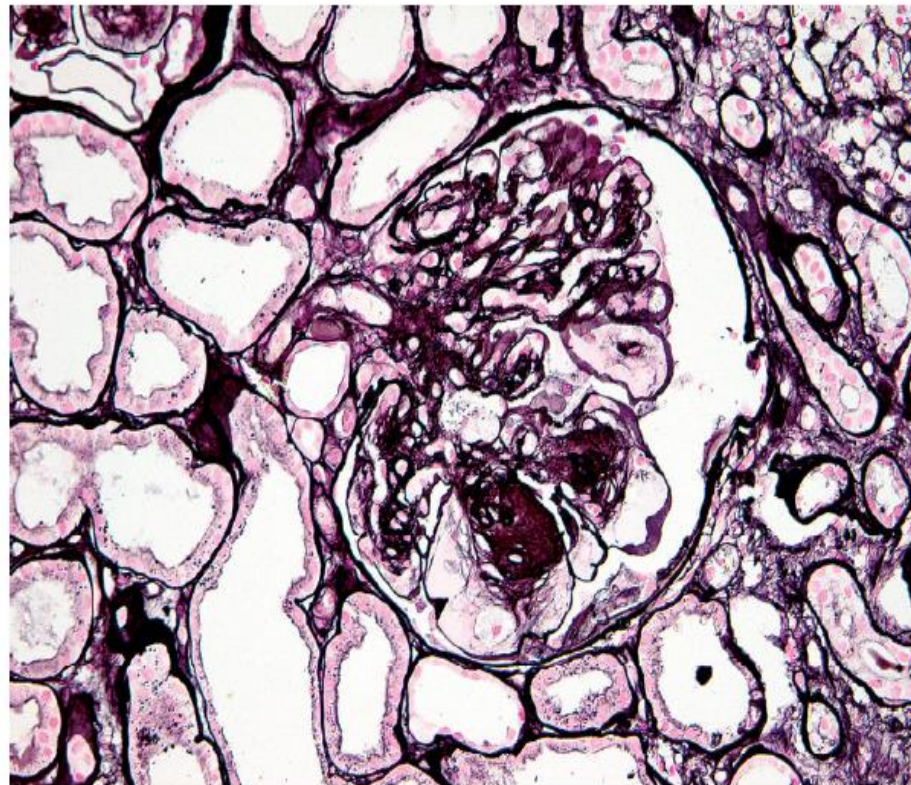


Zmiany śródmiąższowe: włóknienie i zanik cewek.

Zaawansowana glomerulopatia cukrzycowa



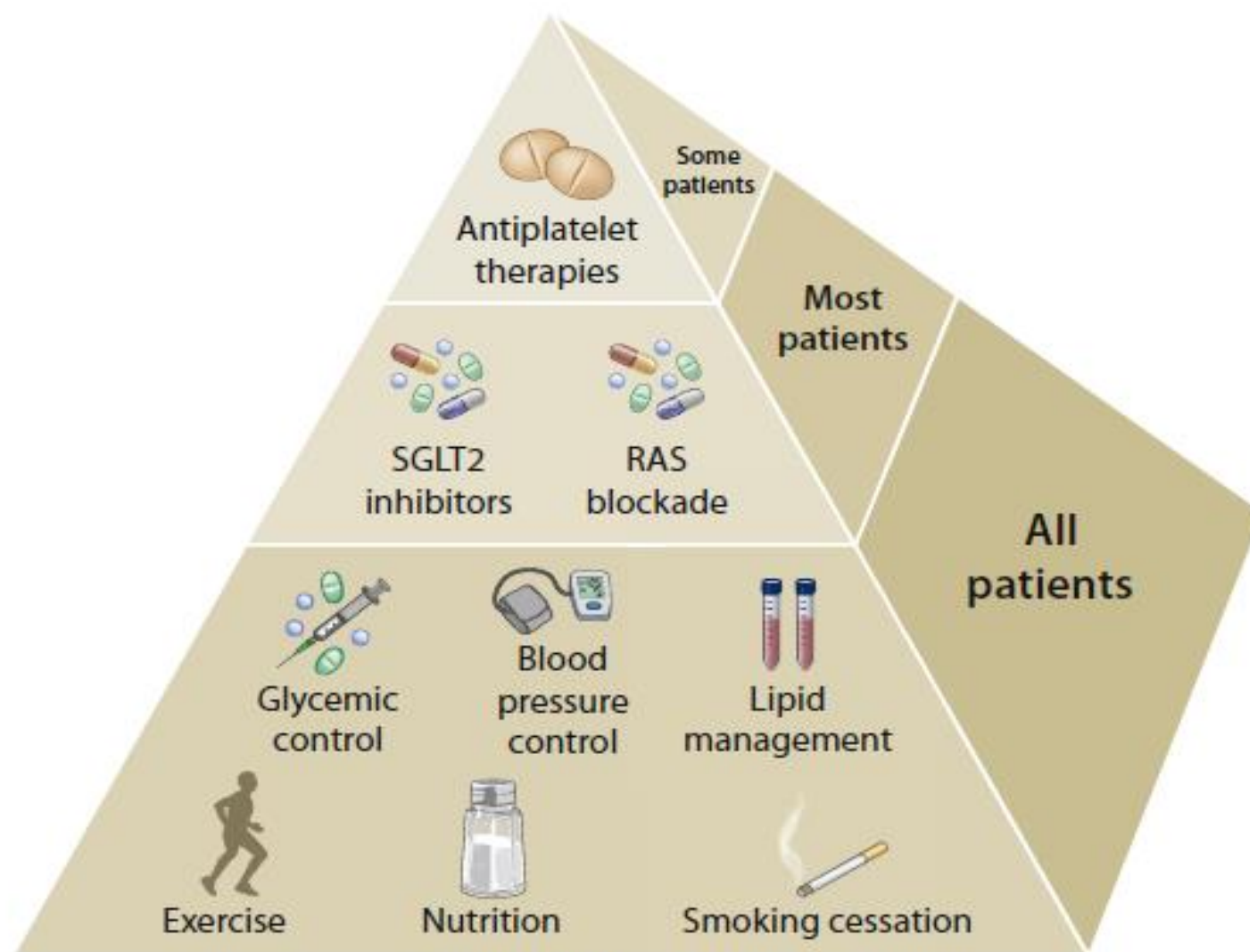
Rycina 10. Zaawansowana glomerulopatia cukrzycowa. Zespół Kimmelstiela-Wilsons. Guzkowe stwardnienie międzywłośniczkowe z obecnością mikrotętniaków na obwodzie guzków. Srebrzenie wg metody Jonesa



Rycina 11. Zaawansowana glomerulopatia cukrzycowa. Guzkowe stwardnienie i mikrotętniaki włosniczek kłębuszka na obwodzie guzków. Srebrzenie wg metody Jonesa

Czynniki predysponujące chorych z cukrzycą do innych form uszkodzenia nerek

- Podatność na zakażenia, w tym infekcje wstępujące układu moczowego
- Ekspozycja na leki przeciwbakteryjne, przeciwzapalne, kardiologiczne i hipotensyjne o potencjalnym oddziaływaniu nefrotoksycznym
- Arterioskleroza i szkliwienie drobnych naczyń tętniczych



Diabetes with CKD



Lifestyle therapy

Physical activity
Nutrition
Weight loss



First-line
therapy

Metformin



eGFR
< 45

Reduce dose



eGFR
< 30

Discontinue



Dialysis

Discontinue

+

SGLT2 inhibitor



eGFR
< 30

Do not initiate



Dialysis

Discontinue



Additional drug therapy as
needed for glycemic control

GLP-1 receptor agonist
(preferred)

DPP-4 inhibitor

Insulin

Sulfonylurea

TZD

Alpha-glucosidase inhibitor

- Guided by patient preferences, comorbidities, eGFR, and cost
- Includes patients with eGFR < 30 ml/min per 1.73 m² or treated with dialysis
- See Figure 20

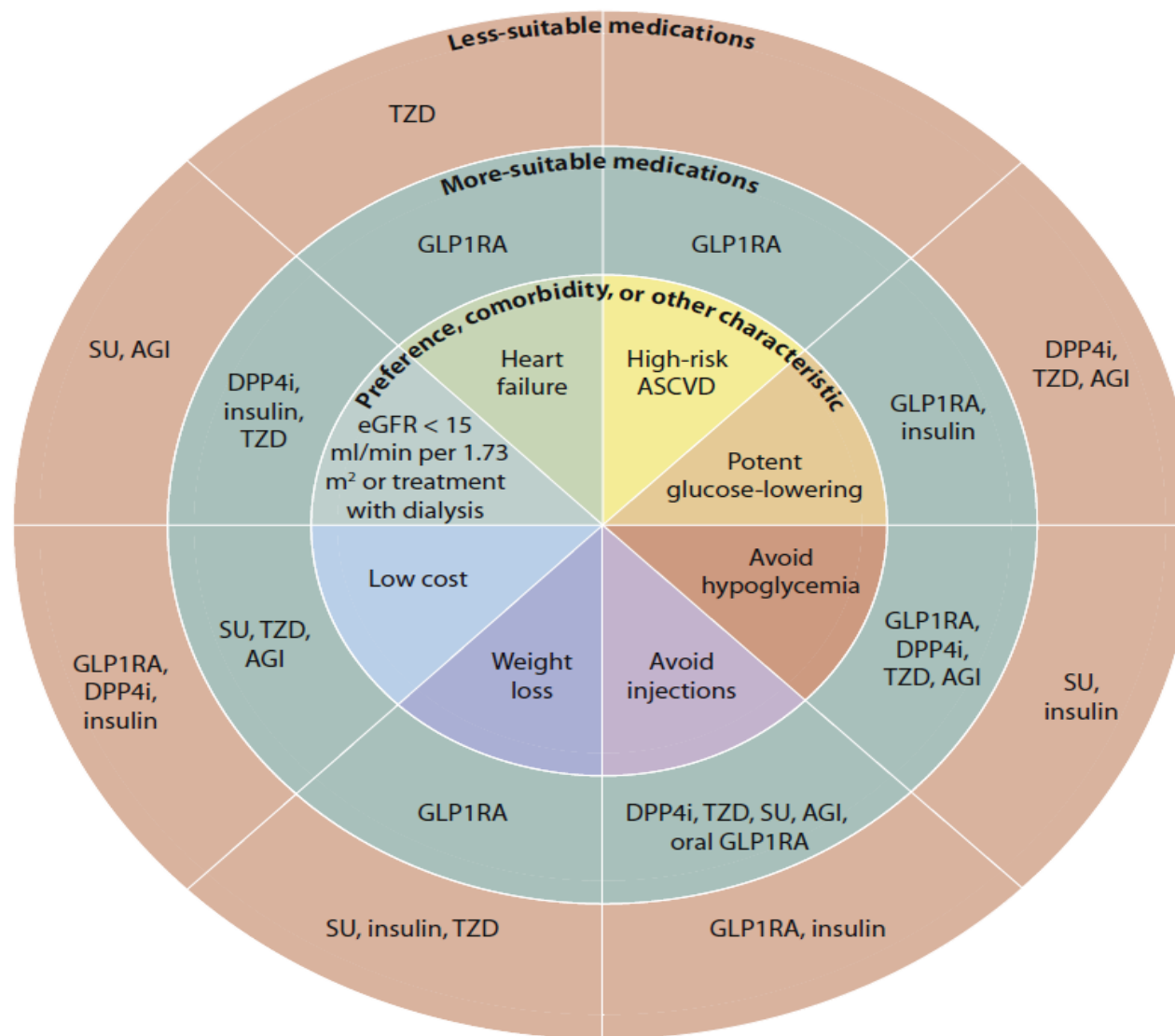


Figure 20 | Patient factors influencing the selection of glucose-lowering drugs other than SGLT2i and metformin in T2D and CKD. AGI, alpha-glucosidase inhibitor; ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CKD, chronic kidney disease; DPP4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GLP1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor; SU, sulfonylurea; T2D, type 2 diabetes; TZD, thiazolidinedione.

			Primary outcome		Kidney outcomes		
Drug	Trial	Kidney-related eligibility criteria	Primary outcome	Effect on primary outcome	Effect on albuminuria or albuminuria-containing composite outcome	Effect on GFR loss ^a	Adverse effects
SGLT2 Inhibitors							
Empagliflozin	EMPA-REG OUTCOME	eGFR ≥ 30 ml/min per 1.73 m ²	MACE	↓	↓↓	↓↓	Genital mycotic infections, DKA
Canagliflozin	CANVAS trials	eGFR ≥ 30 ml/min per 1.73 m ²	MACE	↓	↓↓	↓↓	Genital mycotic infections, DKA, amputation Genital mycotic infections, DKA
	CREDENCE	ACR > 300 mg/g [30 mg/mmol] and eGFR 30–90 ml/min per 1.73 m ²	Progression of CKD ^b	↓↓	↓↓	↓↓	
Dapagliflozin	DECLARE-TIMI 58	CrCl ≥ 60 ml/min	Dual primary outcomes: MACE and the composite of hospitalization for heart failure or CV death ^c	↔/↓	↓	↓↓	Genital mycotic infections, DKA
GLP-1 receptor agonists							
Lixisenatide	ELIXA	eGFR ≥ 30 ml/min per 1.73 m ²	MACE	↔	↓	↔	None notable
Liraglutide	LEADER	eGFR ≥ 15 ml/min per 1.73 m ²	MACE	↓	↓	↔	GI
Semaglutide ^d	SUSTAIN-6	Patients treated with dialysis excluded	MACE	↓	↓↓	NA	GI
	PIONEER 6	eGFR ≥ 30 ml/min per 1.73 m ²	MACE	↔	NA	NA	GI
Exenatide	EXSCEL	eGFR ≥ 30 ml/min per 1.73 m ²	MACE	↔	↔	↔	None notable
Albiglutide	HARMONY	eGFR ≥ 30 ml/min per 1.73 m ²	MACE	↓	↔	NA	Injection site reactions
Dulaglutide	REWIND	eGFR ≥ 15 ml/min per 1.73 m ²	MACE	↓	↓	↓	GI
DPP-4 Inhibitors							
Saxagliptin	SAVOR-TIMI 53	eGFR ≥ 15 ml/min per 1.73 m ²	MACE	↔	↓	↔	HF; any hypoglycemic event (minor and major) also more common
Alogliptin	EXAMINE	Patients treated with dialysis excluded	MACE	↔	NA	NA	None notable
Sitagliptin	TECOS	eGFR ≥ 30 ml/min per 1.73 m ²	MACE	↔	NA	NA	None notable
Linagliptin	CARMELINA	eGFR ≥ 15 ml/min per 1.73 m ²	Progression of CKD ^b	↔	↓	↔	None notable

Self-monitoring of blood glucose (SMBG)

Self-sampling of blood via fingerstick for capillary glucose measurement using glucometers

Since sampling is performed intermittently, episodes of hypoglycemia or hyperglycemia are often harder to detect

Continuous glucose monitoring (CGM)

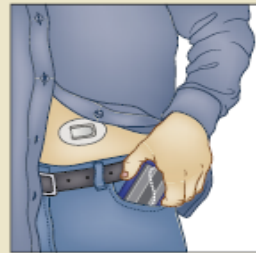
Minimally invasive subcutaneous sensors which sample interstitial glucose at regular intervals (e.g., every 5–15 min)

There are three categories of CGMs:

(a) Retrospective CGM

Glucose levels are not visible while the device is worn. Instead, a report is generated for evaluation after the CGM is removed

(b) Real-time CGM (rtCGM)



Refers to sensors transmitting and/or displaying the data automatically throughout the day, so that the patient can review glucose levels and adjust treatment as needed

(c) Intermittently scanned CGM



Also known as 'flash' CGM or FGM for short. Glucose levels can be seen while the device is worn when they are queried

Glucose management indicator (GMI)

Provides a measure of average blood glucose levels calculated from CGM readings, expressed in units of A1C (%), that can be used to gauge whether clinical A1C levels are falsely high or low

Time In range (TIR)

This is a metric of glycemic control that assesses the percentage of CGM readings within a certain range

Commonly accepted ranges are 70–180 mg/dl (3.9–10.0 mmol/l) at >70% of readings; time per day

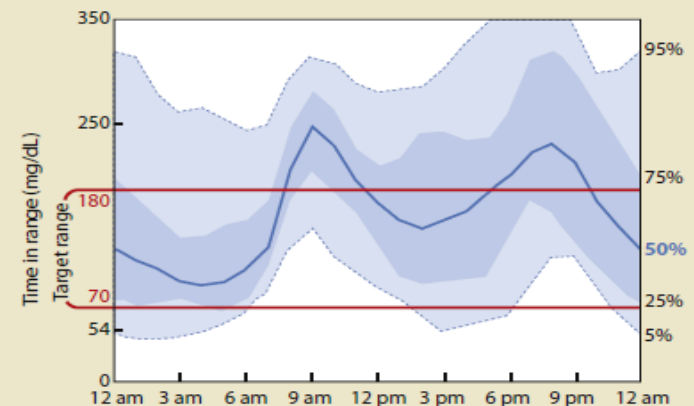
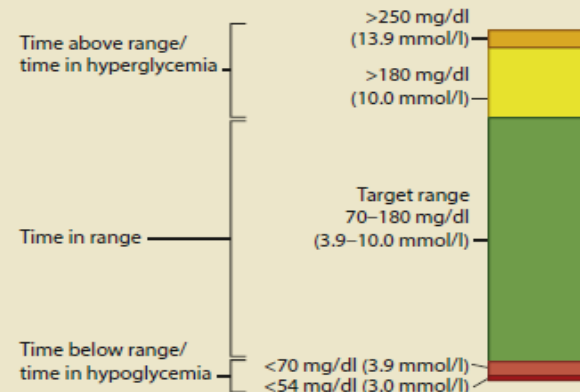


Figure 7 | Glossary of glucose-monitoring terms. Adapted from Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019;42:1593–1603.¹²⁶ Copyright © 2019 American Diabetes Association. All rights reserved. Material from this publication has been used with permission of the American Diabetes Association.