

Nykturia – niedoceniiany, ale wciąż ważny objaw przewlekłej choroby nerek

Ewa KRÓL

Bolesław RUTKOWSKI

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
Kierownik:
Prof. dr hab. med. Bolesław Rutkowski

Słowa kluczowe:

- przewlekła choroba nerek
- nykturia
- albuminuria

Key words:

- chronic kidney disease
- nocturia
- albuminuria

Nykturia jest często występującym objawem, którego przyczyny są różnorodne, począwszy od nadreaktywności pęcherza moczowego u młodych kobiet, po przerost gruczołu krokowego u mężczyzn w podeszłym wieku. Rzadko natomiast pamięta się o tym, że nykturia może być jednym z objawów towarzyszących wielu przewlekłym schorzeniom nerek. Wyniki programu PolNef dotyczącego wczesnego wykrywania przewlekłej choroby nerek (PChN) przeanalizowano pod kątem obecności nykturii, która jako nocna poliuria może towarzyszyć PChN. Spośród 2471 badanych u 456 osób z rozpoznano PChN. Obecność nykturii pozwoliła na wstępną identyfikację co czwartego pacjenta z tym zespołem chorobowym. Jednocześnie w przeprowadzonej wieloczynnikowej analizie regresji logitowej okazała się ona silnym, niezależnym wskaźnikiem ryzyka wystąpienia PChN (iloraz szans 1,97; przedział ufności 1,54 - 2,52; $p < 0,001$). Wydaje się, że uzupełnienie badań przesiewowych, takich jak albuminuria i eGFR o występowanie nykturii, mogłoby się stać pomocne we wczesnym rozpoznawaniu PChN. (NEFROL. DIAL. POL. 2010, 14, 14-16)

Nocturia – disregarded but still important symptom of chronic kidney disease

Nocturia is a common symptom attributed to many disorders, from overactive bladder in young women to benign prostatic hyperplasia in elderly men. It is rarely remembered that nocturia can be one of the symptoms accompanying numerous chronic nephropathies. Results of the PolNef program on early detection of chronic kidney disease (CKD) were analyzed according to nocturia which could be related to CKD. Among 2471 participants, 456 of them were diagnosed with CKD. Nocturia allowed for initial identification of every fourth patient with CKD. Moreover, on the basis of performed multifactorial logistic analysis nocturia was the strong independent predictor of detection of CKD (Odds Ratio 1.97; 95% confidence interval 1.54 - 2.52; $p < 0,001$). It seems to be helpful to add the simple symptom of nocturia to the strategy of early detection of CKD including albuminuria and eGFR. (NEPHROL. DIAL. POL. 2010, 14, 14-16)

Wstęp

Nykturia – objaw niedoceniiany przez wielu lekarzy, w tym i nefrologów, wydaje się wymagać znacznie więcej uwagi, niż poświęcano mu przynajmniej przez ostatnie dwa dziesięciolecia. Konieczność oddania moczu w nocy powodująca przebudzenie się i mikcję w czasie przeznaczonym na sen definiowana jest jako nykturia [17]. Z powodów epidemiologicznych kliniczne znaczenie przypisuje się nykturii dopiero wówczas, jeśli występują dwa i więcej epizody przerywające nocny sen. Nykturia może być spowodowana bardzo różnorodnymi przyczynami [3, 10, 18-21]. Z jednej strony zwiększone wydalanie moczu w nocy może być wyrazem poliurii, czyli ogólnie zwiększonej całodobowej objętości moczu przekraczającej 3 litry lub 40 ml/kg masy ciała. Z poliurią najczęściej mamy do czynienia w źle kontrolowanej cukrzycy, kiedy jest wyrazem diurezy osmotycznej, w moczowce prostej oraz w

pierwotnej polidypsji. Z drugiej strony nykturia może być spowodowana małą objętością mikcyjną pęcherza moczowego, której przyczyny wynikają albo ze zmniejszonej objętości pęcherza, albo z jego zaburzeń czynnościowych. Do dwóch najczęstszych przyczyn małej objętości mikcyjnej pęcherza moczowego należą nadreaktywny pęcherz – zaburzenie mikcji szczególnie częste u młodych kobiet, oraz utrudnienie wypływu moczu z pęcherza często związane z łagodnym przerostem gruczołu krokowego. Nykturia może być także wyrazem zwiększonej nocnej objętości moczu, kiedy to odsetek objętości moczu w nocy przekracza 35% całkowitej normalnej dobowej objętości moczu i określana jest wówczas jako nocna poliuria [19]. Wśród przyczyn nocnej poliurii wymienia się stany chorobowe przebiegające z obrzękami, takie jak np. niewydolność krążenia, zespół nerczycowy czy niewydolność naczyń żylnych. Pozycja le-

Adres do korespondencji:

Ewa Król
Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdański Uniwersytet Medyczny
Debinki 7, 81-212 Gdansk
Tel.: +48 58 349 25 05; Fax: +48 58 346 11 86
e-mail: ekrol@amg.gda.pl

żąca podczas nocnego odpoczynku ułatwia uruchomienie płynu obrzękowego z trzeciej przestrzeni do naczyń i w ten sposób zwiększenie objętości moczu oddawanego w nocy. Innym powodem nocnej poliurii mogą być zaburzenia w sekrecji lub działaniu wazopresyny [11]. Zmiany w rytmie dobowym wydzielania wazopresyny, mianowicie zmniejszona sekrecja w godzinach wieczornych, bądź zmniejszona wrażliwość cewek dalszych na ten hormon może w rezultacie powodować zaburzenia w zagęszczaniu moczu i w następstwie nocną poliurię [1]. Zwiększone stężenie substancji rozpuszczalnych wydalanych z moczem, głównie mocznika, sodu i potasu, jakie ma miejsce po posiłkach również przyczynia się u zdrowych osób do większej diurezy w ciągu dnia w przeciwieństwie do nocy. Wśród innych przyczyn wywołujących nykturię należy wymienić ponadto zaburzenia snu, w tym zespół bezdechu nocnego [12]. Częstość występowania nykturii w populacji ogólnej wzrasta wraz z wiekiem, kobiety dominują w grupie wiekowej młodszej, mężczyźni wśród populacji w podeszłym wieku [16]. Istotnym jest fakt, iż u pacjenta z nykturią najczęściej współistnieje różnorodna jej przyczyna [3,20]. Nykturia wymieniana jest jako jeden z objawów przewlekłych chorób nerek [7], szczególnie jeśli są to schorzenia rozpoczynające się od śródmiąższu, jednak jej rola we wczesnym wykrywaniu przewlekłej choroby nerek (PChN) nie została do tej pory zbadana. Celem niniejszej pracy była ocena przydatności występowania objawu jakim jest nykturia w algorytmie diagnostycznym służącym do wczesnego wykrywania PChN.

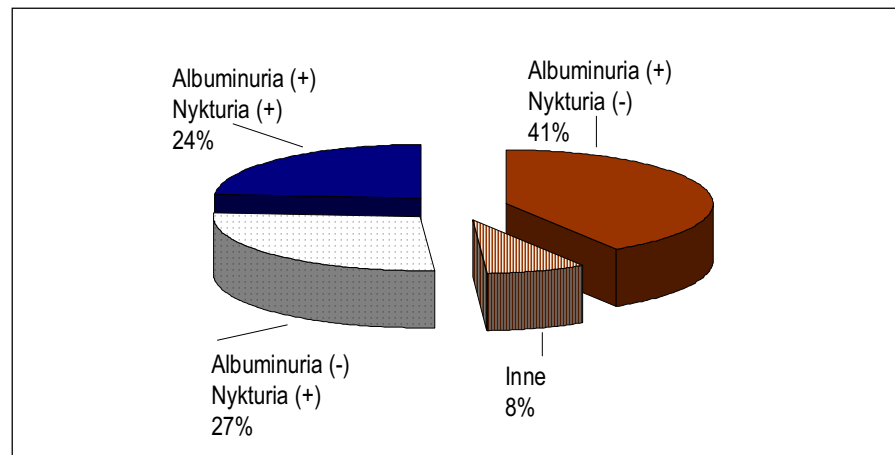
Pacjenci i metody

Częstość występowania nykturii zbadano na podstawie ankiety wchodzącej w skład algorytmu diagnostycznego podczas realizacji programu PolNef dotyczącego wczesnego wykrywania PChN. Za nykturię przyjęto konieczność oddania moczu w nocy przerywającą sen co najmniej dwukrotnie, przez większość dni w tygodniu, trwającą od co najmniej trzech miesięcy. Pacjentów z aktualnym zakażeniem układu moczowego czasowo wykluczano z badania, mogli oni przystąpić ponownie do programu po wyleczeniu zakażenia. Metody wraz z algorytmem umożliwiającym identyfikację pacjentów z PChN zostały szczegółowo opisane w poprzednich publikacjach [8-9,14]. Dla przypomnienia w skrócie: Starogard Gdański został losowo wybrany spośród okręgów administracyjnych liczących od 50 do 100 tysięcy mieszkańców w północnej Polsce. Do 9700 dorosłych mieszkańców wysłano zaproszenia do wzięcia udziału w programie PolNef dotyczącym wczesnego wykrywania przewlekłych chorób nerek. Uczestnicy wypełniali ankietę zawierającą pytania o dane demograficzne, masę ciała, wzrost, objawy chorób nerek, w tym o nykturię, przyjmowane leki, współistniejące choroby, nałogi. Ciśnienie tętnicze było mierzone trzykrotnie, po krótkim odpoczynku. W pierwszej porannej próbce moczu wykrywano albuminurię za pomocą testu paskowego (Micral-Test II, Roche Diagnostics Ltd, GB), a następnie potwierdzano albuminurię ilościową metodą turbidymetryczną w laboratorium. Stężenie kreatyniny oznaczano zmodyfikowaną metodą Jaffe'go w au-

Tabela I

Niezależne wskaźniki uszkodzenia nerek w populacji ogólnej badanej w ramach programu PolNef. Independent predictors for detecting kidney injury in the general population of the PolNef study.

Wskaźniki	Uczestnicy			
	iloraz szans - OR (95% przedział ufności)	P	iloraz szans - OR (95% przedział ufności)	P
pleć (męska vs. żeńska)	1,41 (1,13 - 1,77)	< 0,005		
cukrzyca	1,66 (1,14 - 2,44)	< 0,01		
nykturia	1,97 (1,54 - 2,52)	< 0,001	2.15 (1,55 - 2,99)	< 0,001
nadciśnienie tętnicze	1,81 (1,41 - 2,31)	< 0,001		



Rycina 1

Częstość objawów występujących wśród osób z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek (PChN) uczestniczących w programie PolNef wczesnego wykrywania PChN.

The frequency of symptoms presented by participants of the PolNef study on early detection of chronic kidney disease (CKD) with recognized CKD.

toanalizatorze Architect ci 8200, a następnie używając wartości z dokładnością do dwóch cyfr po przecinku obliczano przesączanie kłębuszkowe (eGFR) za pomocą skróconego wzoru MDRD.

Do zbadania związku pomiędzy wybranymi czynnikami klinicznymi, takimi jak: płeć, wiek, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, nykturia, palenie tytoniu, wskaźnik masy ciała (BMI), a szansą na wykrycie albuminurii zastosowano model wieloczynnikowej regresji logitowej. Metodą krokowej eliminacji wybrano czynniki istotne statystycznie na poziomie istotności 5%. Test *Hosmera-Lemeshowa* używano w celu sprawdzenia dopasowania modelu. Dodatkowy wieloczynnikowy model regresji logitowej sporządzono dla subpopulacji uczestników programu PolNef bez cukrzycy i bez nadciśnienia tętniczego. Wstępna lista zmiennych zawierała te same dane co dla modelu pierwszego z wyjątkiem cukrzycy i nadciśnienia.

Wyniki

Spośród 9700 osób zaproszonych do wzięcia udziału w programie PolNef zgłosiło się 2471 osób (1533 kobiet i 938 mężczyzn). Średni wiek badanych wynosił 50 lat (SD ± 14,5). U 29,4% badanej populacji występowało nadciśnienie tętnicze, u 6,6% cukrzyca. 24% uczestników paliło papierosy. Albuminurię potwierdzoną laboratoryjnie wykryto u 11,9% badanych. Nykturia występowała u 557 osób, z czego u 131 towarzyszyła jej albuminuria. Zgodnie z ustalonym algorytmem diagnostycznym [9] spośród badanej populacji wybrano 481 osób do konsultacji nefrologicznej. U 456 spośród

konsultowanych rozpoznano PChN. Częstość występowania albuminurii i nykturii u osób z PChN podano na rycinie 1.

Niezależnymi statystycznie istotnymi wskaźnikami uszkodzenia nerek pod postacią albuminurii były: płeć męska, cukrzyca, nykturia oraz nadciśnienie tętnicze (tabela I). Dla subpopulacji bez współistniejącej cukrzycy i bez nadciśnienia tętniczego jedynym niezależnym istotnym statystycznie wskaźnikiem uszkodzenia nerek była nykturia.

Dyskusja

Wykrycie PChN w jak najwcześniejszym stadium daje możliwość zatrzymania lub przynajmniej spowolnienia progresji choroby w kierunku stadiów najbardziej zaawansowanych, w których nieodzownym rodzajem terapii stanie się w końcu leczenie nerkozastępcze. Dlatego też w ostatnich latach stosowano różne strategie prowadzenia badań przesiewowych mających na celu wczesne wykrycie PChN. Niestety, PChN często przebiega bez objawów niepokojących chorego, co sprawia, iż nie szuka on porady lekarskiej, a nefropatia ulega stopniowej progresji do najbardziej zaawansowanego stadium. Wciąż u wielu chorych rozpoznanie PChN stawiane jest tuż przed rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego. Stąd strategię służącą wczesnemu wykrywaniu PChN obejmującą populację ogólną, bądź też osoby zaliczane do grup wysokiego ryzyka i posługującą się głównie badaniami laboratoryjnymi. Niektóre ze strategii opierały się wyłącznie na określaniu albu-

minurii [4], podczas gdy inne na ogólnym badaniu moczu [13], albo na albuminurii łącznie z eGFR [2,6]. Żadna z powyższych metod działania nie wydaje się być w zupełności wystarczająca. Połączenie wykrywania albuminurii z eGFR wydaje się być strategią pozwalającą na wykrycie największej części populacji pacjentów z PChN, niestety, ciągle nie zdecydowanej większości. Na podstawie badania NHANES wiadomo, iż u ponad jednej trzeciej chorych z PChN w stadium IV z eGFR obniżonym poniżej 30 ml/min/1,73 m² nie stwierdzono albuminurii [6]. Podobnie biorąc pod uwagę wyniki programu KEEP realizowanego w populacji wysokiego ryzyka wystąpienia PChN, udowodniono bardzo wysoką - blisko 50% częstość PChN wśród chorych na cukrzycę, nadciśnienie tętnicze oraz u osób, które miały wśród krewnych pierwszego stopnia chorych z PChN [2]. Nieoczekiwanie, nie więcej niż u połowy chorych z rozpoznaną PChN występowała jednocześnie albuminuria. Wydaje się więc, iż w celu wczesnego wykrywania PChN nadal istnieje potrzeba uzupełniających metod przesiewowych.

Nykturia – objaw towarzyszy wielu schorzeniom, w tym cewkowo-śródmiąższowym nefropatiom oraz wszystkim innym przewlekłym nefropatiom, w których zajęcie śródmiąższu nerek dokonuje się wtórnie. Wydaje się być ona zatem prostym, dodatkowym wskaźnikiem przewlekłego uszkodzenia nerek. Uszkodzenie śródmiąższu nerek, a w szczególności segmentów cewek dalszych, prowadzi do zaburzeń mechanizmu zagęszczającego mocz i tym samym do nykturii. Co więcej, udowodniono, iż wielkość GFR lepiej koreluje ze zmianami w śródmiąższu nerek niż ze zmianami w kłębuszkach nerkowych [15]. W wielu nefropatiach spowodowanych pierwotnym uszkodzeniem kłębuszków wykazano istotną ujemną korelację pomiędzy nasileniem zmian cewkowo-śródmiąższowych a GFR [5].

Dotychczas nie ma w piśmiennictwie danych wskazujących na to, iż nykturia jest

niezależnym czynnikiem ryzyka PChN. Na podstawie wyników programu PolNef można sądzić, że nykturia u osób bez aktualnego zakażenia układu moczowego może być bardzo pomocna w rozpoznawaniu pacjentów z PChN. Innymi słowy, obecność nykturii może mieć ważne implikacje kliniczne. Nawet jeśli albuminuria występowała u dwóch trzecich pacjentów z PChN, wciąż jedna czwarta pacjentów z PChN została w tym badaniu zidentyfikowana dzięki obecności nykturii bez towarzyszącej jej albuminurii. Dalsze badania potwierdzające obniżenie eGFR pozwoliły na ostateczne zaliczenie tych osób do grupy pacjentów z PChN.

Podsumowując, uzupełnienie metod badań przesiewowych, takich jak albuminuria i eGFR, o prosty do wykrycia objaw, jakim jest nykturia, mogłoby stać się pomocne we wczesnym rozpoznawaniu PChN w jej początkowych stadiach. Nie ma natomiast wątpliwości, iż wczesna identyfikacja osób z PChN oraz ustalenie stopnia zaawansowania tego zespołu chorobowego wraz z podjęciem odpowiednich działań profilaktycznych winno być podstawowym celem środowiska nefrologicznego w tym zakresie.

Piśmiennictwo

1. **Asplund R., Aberg H.:** Diurnal variation in the levels of antidiuretic hormone in the elderly. *J. Intern. Med.* 1991, 229, 131.
2. **Brown W., Peters R., Ohmit S.:** Early detection of kidney disease in community settings. The Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am. J. Kidney Dis.* 2003, 42, 22.
3. **Chang S., Lin A., Chen K., Chang L.:** Multifactorial nature of male nocturia. *Urology* 2006, 67, 541.
4. **de Jong P. Hillege H., Pinto-Sietsma S., de Zeeuw D.:** Screening for microalbuminuria in the general population: a tool to detect subjects at risk for progressive renal failure in an early phase? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003, 18, 10.
5. **Eddy A.:** Experimental insights into the tubulo-interstitial disease accompanying primary glomerular lesions. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1994, 5, 1273.
6. **Garg A., Kiberd B., Clark W. et al.:** Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population

screening: Results from the NHANES III. *Kidney Int.* 2002, 61, 2165.

7. **Hillier P., Knapp M., Cove-Smith R.:** Circadian variations in urine excretion in chronic renal failure. *Q. J. Med.* 1980, 49, 461.
8. **Król E., Rutkowski B., Czekalski S. i wsp.:** Wczesne wykrywanie chorób nerek: wstępne wyniki programu pilotażowego PolNef. *Przegl. Lek.* 2005, 62, 690.
9. **Król E., Rutkowski B., Czarniak P. et al.:** Early detection of chronic renal disease - results of the PolNef study. *Am. J. Nephrol.* 2009, 29, 264. (DOI:10.1159/000158526).
10. **Kujubu D., Aboseif S.:** An overview of nocturia and the syndrome of nocturnal polyuria in the elderly. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2008, 4, 426.
11. **Miller M.:** Nocturnal polyuria in older people: pathophysiology and clinical implications. *Am. Geriatr. Soc.* 2000, 48, 1321.
12. **Pressman M., Figureoa W., Kendrick-Mohamed J. et al.:** Nocturia. A rarely recognized symptom of sleep apnea and other occult sleep disorders. *Arch. Intern. Med.* 1996, 156, 545.
13. **Ramirez S., Hsu S., McClellan W.:** Taking a public health approach to the prevention of end-stage renal disease: The NKF Singapore Program. *Kidney Int.* 2003, 66(Suppl. 83), S61.
14. **Rutkowski B., Czekalski S., Sułowicz W. i wsp.:** Epidemiologia chorób nerek w Polsce: program pilotażowy PolNef. *Przegl. Lek.* 2004, 61, 22.
15. **Schainuck U., Striker G., Cutler R., Benditt E.:** Structural-functional correlations in renal disease. *Hum. Pathol.* 1970, 1, 631.
16. **Tikkinen K., Tammela T., Huhtala H., Auvinen A.:** Is nocturia equally common among men and women? A population based study in Finland. *J. Urol.* 2006, 175, 596.
17. **van Kerrebroeck P., Abrams P., Chaikin D. et al.:** The standardisation of terminology in nocturia: report from the standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *NeuroUrol. Urodyn.* 2002, 21, 179.
18. **Weiss J., Blaivas J.:** Nocturia. *Curr. Urol. Rep.* 2003, 4, 362.
19. **Weiss J., Blaivas J., Stember D., Chaikin D.:** Evaluation of the etiology of nocturia in men: the nocturia and nocturnal bladder capacity indices. *NeuroUrol. Urodyn.* 1999, 18, 559.
20. **Weiss J., Blaivas J.:** Nocturia. *J. Urol.* 2000, 163, 5.
21. **Weiss J., Blaivas J., Jones M. et al.:** Age-related pathogenesis of nocturia in patients with overactive bladder. *J. Urol.* 2007, 178, 548.