

Cukorbetegek kóros albuminuriája mint cardiovascularis kockázati tényező

A terápiás cél elérése a gyakorlatban

Wittmann István, Wagner László, Wagner Zoltán,
Molnár Gergő Attila, Tamaskó Mónika, Laczy Boglárka,
Markó Lajos, Mohás Márton, Nagy Judit

ABNORMAL ALBUMINURIA
IS A CARDIOVASCULAR RISK FACTOR
IN DIABETIC PATIENTS
– ACHIEVING THERAPEUTIC GOAL
IN PRACTICE

A kóros albuminuria mértékétől függően beszélhetünk micro- vagy macroalbuminuriáról. Az izolált, kóros albuminuria nem szinonimája a proteinuriának, hanem egyik speciális formája. Kimutatására immunológiai és folyadékromatográfiai eljárásokat alkalmazhatunk. Ez utóbbi megfelelőbbnek tűnik diabetes mellitusban a normo- és microalbuminuria stádiumában. Cukorbetegségben a keringésben képződő oxidált és glikált albumint a szervezet nem tudja detoxifikálni, csak degradálni, majd a vesén keresztül kiüríteni. A glomerulusvesztés következtében csökken a glomerulusfiltrációs ráta, ennek mértéke jó mutatója a veseelégtelenség progressziójának, de a glomerulusvesztés egy határon túl az albuminuria mérséklődéséhez vezet. Az albuminuria fontos cardiovascularis kockázati tényező, és a kóros értékek csökkenésének mértéke összefüggésben áll a cardiovascularis kockázat mérséklődésével. Tehát az albuminuria cardiovascularis kockázati markernek tekinthető, és csökkentése terápiás cél. A diabetesben előforduló kóros albuminuria kezelésében a legfontosabb cél az euglycaemia elérése, amelyben az angiotenzin-konvertáz-gátlók, illetve az angiotenzinreceptor-blokkolók alkalmazása segít.

diabetes mellitus, cardiovascularis kockázat, microalbuminuria, nem enzimatis glikáció

The stages of abnormal albuminuria are micro- and macroalbuminuria. The isolated abnormal albuminuria is a special form of proteinuria. For the detection of abnormal albuminuria one can use immunological or liquid chromatographic methods. The latter seems to be more appropriate than the immunological methods for the measurement of albuminuria in normo- and microalbuminuric diabetic patients.

In diabetes mellitus, the circulating glycated and oxidized albumin is degraded and eliminated in the kidney. Decrease of the glomerular filtration rate is a valuable measure of renal insufficiency and this loss of kidney function is followed by the decrease of albuminuria as a sign of the glomerular closure.

Albuminuria is an important cardiovascular risk factor and the decrease of the abnormal albuminuria is associated with a diminishing cardiovascular risk. Thus, albuminuria is a cardiovascular therapeutic target, as well. Therefore, the major points of the management of diabetic albuminuria are the achievement of euglycaemia, the use of angiotensin converting enzyme inhibitors and/or angiotensin receptor blockers.

cardiovascular risk, diabetes mellitus, microalbuminuria, non-enzymatic glycation

dr. Wittmann István (levelező szerző/correspondent), dr. Wagner László, dr. Wagner Zoltán,
dr. Molnár Gergő Attila, dr. Tamaskó Mónika, dr. Laczy Boglárka, dr. Markó Lajos,
dr. Mohás Márton, dr. Nagy Judit: Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Centrum/University of Pécs, Faculty of Medicine,
2nd Department of Medicine and Nephrological Center;
H-7624 Pécs, Pacsirta u. 1. E-mail: istvan.wittmann@aok.pte.hu

Érkezett: 2005. július 27. Elfogadva: 2005. november 8.

A betegek vizeletében a kicsapható komponens a vérből származik – vélekedett *William Wells* a XVIII. században. *Richard Bright* leírta a „secretion of albuminous urine”, azaz a kicsapáskor fehérjetermészetűnek bizonyuló vizelet létezését. Az albuminuria ma is használt definíciója – ami egy bizonyos fehérjének, az albuminnak a vizelettel való kiválasztását jelenti – a XX. században alakult ki (1).

Kóros albuminuria alatt ma általában microalbuminuriát értenek. Szerencsésebb, ha általánosságban kóros albuminürítést említünk, és ha pontosan tudjuk a mértékét, akkor beszélünk micro- vagy macroalbuminuriáról.

A kóros albuminuria és a proteinuria fogalmát sokan szinonimaként használják, pedig mást jelent, ha valakinél csak albumint találunk a vizeletben, és mást, ha a vese a proteinuria részeként, más fehérjék mellett albumint is kiválaszt.

A microalbuminuria definíciója

Egészséges körülmények között norm- vagy normoalbuminuriáról, a microalbuminuriát meghaladó mértékű kóros albuminuria esetén macroalbuminuriáról beszélünk. A microalbuminuria elkülönítésére azért van szükség, mert mérése révén korai diagnózishoz juthatunk, valamint a micro- és a macroalbuminuria határánál található az úgynevezett „point of no return – az a pont, ahonnan nincs visszaút”. Ez utóbbi jelentősége az, hogy annak a vesebetegsége, akinek az albuminuriája meghaladta a point of no return-t, már biztosan tovább progresszív, és csak a progresszió lassítására van mód.

A különböző mérési módszerekkel meghatározott normális és kóros albuminuria-tartományokat az 1. és 2. táblázatban mutatjuk be. A különböző értékek ismeretére azért van szükség, mert hazánkban az albumin-kreatinin

hányados meghatározásánál a mg/mmol, de például az Egyesült Államokban a mg/g mértékegységet használják. Szem előtt kell tartani, hogy a nők, kisebb izomtömegük miatt, kevesebb kreatinint ürítenek a vizeletük-

ben, ezért magasabb a hányadosértékük, mint a férfiaknak. A legjobb eljárásnak a 24 órán át gyűjtött vizeletből történő albuminuria-meghatározást tartják, azonban az albumin-kreatinin hányados használata, egyszerűsége miatt, egyre elterjedtebb. Kórházi körülmények között a 24 órás vizeletmennyiségből történő meghatározás javasolt, mi is ezt végezzük, de a háziorsói gyakorlatban az albumin-kreatinin hányados alkalmazása könnyebben kivitelezhetőnek tűnik.

A microalbuminuria diagnosztizálásához hozzátartozik az is, hogy a mérést hat hónapon belül három alkalommal kell elvégezni, és két pozitív eredmény esetén állítható fel a diagnózis.

Az álpozitivitás elkerülése érdekében meg kell vizsgálni a beteget, hogy nem áll-e fenn átmeneti microalbuminuriát okozó egyéb állapot: húgyúti infekció, nagy fizikai megterhelés, szívelégtelenség, akut lázas állapot, menstruáció, diétás proteintúlterhelés.

Az albumin metabolizmusa egészséges és kóros állapotban

Normális esetben naponta 150–900 mg albumin jut a primer vizeletbe és így a proximális tubularis sejtekhez. Az ezek felszínén található receptorok megkötik és reabszorbeálják az albumint.

Diabetes mellitusban a máj által a keringésbe jutott albumin glikálódik és oxidálódik. Az ezáltal módosult albumint a makrofágok fagocitálják, degradálják, majd újra a keringésbe juttatják. A degradáció nem jelent egyben detoxifikációt is, csak azt, hogy a toxikus, glikált és oxidált albuminból alacsonyabb molekulatömegű fragmentumok képződnek. Ezek a fragmentumok könnyebben jutnak a primer vizeletbe és kerülnek a proximális tubularis sejtekhez. Ott a reabszorpció révén bejutnak az epithelsejtekbe, ahol tovább degradálódnak, de nem detoxifikálódnak. Ezeknek a degradációs termékeknek egy része – miközben károsítja az epithelsejteket – visszakerül a keringésbe, más része regurgitálódik a vizeletbe, majd azzal kiürül.

Az albuminuria mérése

Szűrésre a speciális, alacsony albuminkoncentrációt kimutató tesztszűkők alkalmasak. A diagnózis felállításá-

Ha egy cukorbeteg esetében kóros albuminuria mutatható ki, nagy a valószínűsége a cardiovascularis szövődmény jelenlétének.

1. TÁBLÁZAT

A normális és kóros albuminürítés tartományai különböző mérési módok esetén

	Nem gyűjtött vizeletben (albumin-kreatinin hányados, mg/g)	24 órán át gyűjtött vizeletben (mg/nap)	Nem 24 órán át gyűjtött vizeletben (μ g/min)
Normalalbuminuria	<30	<30	<20
Microalbuminuria	30–300	30–300	20–200
Macroalbuminuria	>300	>300	>200

2. TÁBLÁZAT

Az albuminuria tartományai az albumin-kreatinin mg/mmol mértékegységének használata esetén (2)

Albuminuria	Nő	Férfi
Normalalbuminuria	<3,5	<2,5
Microalbuminuria	3,5–35	2,5–25
Macroalbuminuria	>35	>25

hoz azonban immunológiai (radioimmun, nefelometriás) vagy nagy teljesítményű folyadékkromatográfiás (HPLC: high performance liquid chromatography) vizsgálat szükséges, a hagyományos vizeletfehérjemeghatározások nem alkalmasak erre a célra.

A glikáció és az oxidáció megváltoztatja az albumin szerkezetét, töltését és antigenitását, lefedve azokat az antigéneket, amelyeket az albuminuria immunológiai meghatározása során az antitest felismer. Ezért fordulhat elő, hogy az immunológiai albuminuria-mérés alkalmazásakor (például immunnefelometria) álnegatív eredményt kapunk (3. táblázat). A jelenség lényegéből adódóan minél kevésbé jól beállított a szénhidrátegyensúly (minél magasabb a vércukorszint), annál valószínűbb, hogy az albuminuria immunológiai meghatározása negatív eredménnyel zárul. Ugyanakkor éppen ezek a betegek a legveszélyeztetettebbek a vesebetegség progressziója szempontjából, tehát pont az ő esetükben nem jutunk kellő időben diagnózishoz. Folyamatban vannak és egyre sürgetőbbek azok a vizsgálatok, amelyeknek a célja a nagy teljesítményű folyadékkromatográfiás módszer értékének meghatározása a kóros albuminuria diagnosztikájában, de az eredményekre három-négy évig valószínűleg még várni kell. Addig is nagyon fontos a most már hagyományosnak tekinthető immunológiai módszerek alkalmazása.

Ha már kialakult a veseelégtelenség, a folyamat előrehaladtával mind több glomerulus megy tönkre, ezért ilyenkor csökken a proteinuria. A vesebetegség progresszióját a glomerulusfiltrációs ráta (GFR) mérésével vagy számolt értékével kell követni (a GFR-számolás elvégezhető az interneten: www.kidney.org/kl/professionals/gfr_calculator.cfm). A Magyar Nephrológiai Társaság ajánlása szerint, ha a GFR >30 ml/min, a Cockroft–Gault-képletet, ha a GFR <30 ml/min, az MDRD-(Modification of Diet in Renal Disease) formulát kell használni (4, 5) (1–4. ábra).

3. TÁBLÁZAT

A nefelometriás és a nagy teljesítményű folyadékkromatográfiás albuminuriameghatározás összehasonlítása (n=1312). A nefelometriás módszerrel normalalbuminuriásnak tartott betegek 34%-a microalbuminuriásnak bizonyult folyadékkromatográfiás vizsgálattal (3)

	HPLC normalalbuminuria	HPLC microalbuminuria	HPLC macroalbuminuria
Nefelometriával normalalbuminuria	66%	34%	–
Nefelometriával microalbuminuria	2%	96%	2%
Nefelometriával macroalbuminuria	–	19%	81%

HPLC: nagy teljesítményű folyadékkromatográfia

Kockázatbecslés az albuminuria alapján

Klinikánkon az albuminuriára vonatkozó értékek alakulását összehasonlítjuk betegeink cardiovascularis állapotának alakulásával. Így próbálunk az adott beteg esetében a prognózisra vonatkozó előrejelzést adni. Tapasztalatunk szerint, ha egy cukorbeteg esetében kóros albuminuria mutatható ki, akkor szinte mindig fellelhető metabolikus szindróma is, és nagy a valószínűsége a cardiovascularis szövődmény jelenlétének. Azt is észleltük, hogy gyakran kimutatható cardiovascularis szövődmény immunnefelometriával mért kóros albuminuria nélkül. Ezt a megfigyelésünket irodalmi adatok is alátámasztják; például egy olasz munkacsoport megállapította, hogy a microalbuminuria szenzitivitása metabolikus szindrómában csak 25%-os, de specificitása 99%-os (6).

Nem válogatott, holland populációban kimutatták, hogy az albuminuria fokozódása már a normális értékhatárokra is fokozódó cardiovascularis kockázattal jár (7). Ez a kockázattövedés különösen kifejezett a macroalbuminuria tartományában (8). Összefüggés mutatható ki a kóros albuminuria mértéke és a cardiovascularis betegség, a szívelégtelenség és a végállapotú veseelégtelenség kockázata között. Sőt, az albuminuria gyógyszeres kezelés hatására bekövetkezett csökkenésének mértéke meghatározza a cardiovascularis betegség és a szívelégtelenség kockázatának mérséklődését. Azokat a betegeket, akiknél a hatékony gyógyszeres terápia [angiotenzin-konvertáz-gátló, ACE-gátló (9), angiotenzinreceptor-blokkoló, ARB (10–13)] hatására csökken az albuminuria, és ezáltal mérséklődik a cardiovascularis betegség és a szívelégtelenség kockázata, reszpondereknek, azokat a betegeket, akiknél az adekvát gyógyszerelés ellenére (ACE-gátló, ARB) is fokozódik az albuminuria, ezáltal nő a cardiovascularis betegség és szívelégtelenség kockázata, nonreszpondereknek hívjuk. Ezért nagyon fontos és hasznos módszer a kóros albuminuria követése a kezelés hatékonyságának számszerűsítése és a cardiovascularis kockázat becslése céljából.

Az albuminuria fokozódása már a normális értékhatárokon belül is fokozódó cardiovascularis kockázattal jár.

1. ÁBRA

Kreatinin-clearance a Cockcroft–Gault-formula alapján, nők esetében (4)

$$\frac{140 - \text{életkor (év)} \times \text{testsúly (kg)}}{\text{szérumkreatinin } (\mu\text{mol/l)}} \times 1,23 \times 0,85$$

2. ÁBRA

Kreatinin-clearance a Cockcroft–Gault-formula alapján, férfiak esetében (4)

$$\frac{140 - \text{életkor (év)} \times \text{testsúly (kg)}}{\text{szérumkreatinin } (\mu\text{mol/l)}} \times 1,23$$

3. ÁBRA

Kreatinin-clearance az MDRD-formula alapján, nők esetében (5)

$$170 \times (\text{kreatinin})^{-0,999} \times (\text{életkor})^{-0,176} \times (\text{SeCN})^{-0,170} \times (\text{albumin})^{0,318} \times (0,762)$$

Kreatinin: szérumkreatinin (mg/dl), életkor (év), SeCN: a szérum karbamidnitrogén-koncentrációja (mg/dl), albumin: szérumalbumin-koncentráció (g/dl)

4. ÁBRA

Kreatinin-clearance az MDRD-formula alapján, férfiak esetében (5)

$$170 \times (\text{kreatinin})^{-0,999} \times (\text{életkor})^{-0,176} \times (\text{SeCN})^{-0,170} \times (\text{albumin})^{0,318}$$

Kreatinin: szérumkreatinin (mg/dl), életkor (év), SeCN: a szérum karbamidnitrogén-koncentrációja (mg/dl), albumin: szérumalbumin-koncentráció (g/dl)

Mindezek alapján mondhatjuk, hogy a kóros albuminuria nem csupán markere a cardiovascularis betegségeknek, hanem csökkentése terápiás cél is.

Kezelés

Az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) ajánlása alapján optimalizálni kell a vércukorszintet és a vérnyomást.

Nagy klinikai tanulmányok eredményei arra utalnak, hogy minél alacsonyabb a hemoglobín-A_{1c} értéke, amely a szervezet glykaemiás állapotának mutatója, annál kisebb a diabeteses nephropathia kialakulásának kockázata (14, 15).

A vérnyomás és a kóros albuminuria kezelése során első lépésként, a terhességet kivéve, mindig az angiotenzin-konvertáz-gátlókat vagy az angiotenzinreceptor-blokkolókat alkalmazzuk. Hypertoniás, 1-es típusú diabetesesek esetében, bármilyen mértékű az albu-

minuria, ACE-gátló javasolt. A hypertoniás, microalbuminuriás, 2-es típusú diabetesesek esetében az ACE-gátlók és az ARB-k csökkentik a microalbuminuria progresszióját. A hypertoniás, macroalbuminuriás, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők esetében az ARB-k megállítják a macroalbuminuria progresszióját. A hypertoniás, macroalbuminuriás és veseelégtelenségben szenvedő 2-es típusú diabetesesek esetében az ARB-k lassítják a vesebetegség progresszióját. Intolerancia esetén az egyik gyógyszercsoportot helyettesíthetjük a másikkal. Amennyiben sem ACE-gátló, sem ARB nem adható, vagy a célvérnyomás ezekkel nem állítható be, akkor szükségessé válhat a nem dihidropiridin kalciumcsatorna-blokkolók, a béta-receptor-blokkolók vagy a diuretikumok alkalmazása. A nem dihidropiridin kalciumcsatorna-blokkolók terhes cukorbeteg esetében is csökkenthetik az albuminuriát. Az ACE-gátlók vagy az ARB-k alkalmazásakor ellenőrizni kell a szérumkálium-szintet az esetleges hyperkalaemia veszélye miatt. Diabeteses nephropathia esetén javasolt a diétás fehérjebevitel csökkentése is (<0,8 g/ttkg/nap). Amennyiben a glomerulusfiltrációs ráta 60 ml/perc alá csökken, vagy nehézségekbe ütközik a beteg magas vérnyomásának, hyperkalaemiájának kezelése, diabeteses nephropathia kezelésében járatos szakember segítségét kell igénybe venni. Napi 1 g-nál kevesebb proteinürítés esetén 130/80 Hgmm, 1 g/nap feletti ürítés esetén a 125/75 Hgmm alatti vérnyomásértékek beállítása a cél (16).

Összegzés

Tudatosítanunk kell, hogy a proteinuria és az albuminuria nem használható egymás szinonimájaként, valamint a microalbuminuria és a kóros albuminürítés nem ugyanazt jelenti, mivel ez utóbbi magában foglalja a macroalbuminuriát is.

Cukorbetegség esetén a HPLC-módszer tűnik jobbnak az albuminürítés meghatározására, de amíg a vizsgálat nem érhető el a mindennapi gyakorlatban, nagyon fontos az immunológiai módszerek alkalmazása. Az albuminürítés meghatározásakor figyelembe kell venni a glomerulusfiltrációs ráta értékét is, amelyet megmérhetünk vagy a megfelelő képlet segítségével kiszámolhatunk. A kóros albuminuria kockázati tényezője a cardiovascularis betegségeknek, sőt, úgy tűnik, hogy már a normális tartományon belül mérhető magasabb értékek is nagyobb cardiovascularis kockázatot jelentenek. A kóros albuminuria kezelésénél azokat a gyógyszereket kell elsőként választani, amelyek azt csökkentik, és e hatásukkal arányosan mérséklék a cardiovascularis rizikót. Az albuminuria csökkentése tehát terápiás cél. Mindezek alapján diabetesessel együtt fennálló hypertonia, illetve kóros albuminuria kezelésekor az antihipertenzívumok közül az ACE-gátlók, illetve az ARB-k az elsőként választandó gyógyszerek.

IRODALOM

1. Becker GJ. Which albumin should we measure? *Kidney Int* 2004;66:S16-7.
2. Jermendy Gy, Farkas K, Nádas J, Daróczy A, Péterfai É. Mit tekintünk az albumin-creatinin hányados alapján a microalbuminuria határértékének? *Diab Hung* 2000;8:189-90.
3. Brinkman JW, Bakker SJL, Gansevoort RT, Hillege HL, Kema IP, Gans ROB, et al. Which method for quantifying urinary albumin excretion gives what outcome? A comparison of immunonephelometry with HPLC. *Kidney Int* 2004;66:S69-S75.
4. Cockcroft, D, Gault M. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
5. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation: Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
6. Marchesini G, Forlani G, Cerrelli F, Manini R, Natale S, Baraldi L, et al. WHO and ATPIII proposals for the definition of the metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004;21:383-7.
7. Hillege HL, Janssen WMT, Bak AAA, Diercks GFH, Grobbee DE, Crijns HJGM, et al. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Int Med* 2001;249:519-26.
8. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving H, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004;110:921-7.
9. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study investigators. Effects of ramipril, on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus. *Lancet* 2000;355:253-9.
10. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
11. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
12. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P and the Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-78.
13. Viberti G, Wheeldon NM. MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002;106:672-8.
14. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
15. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
16. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:S4-S36.