

# Mikroalbuminuria w samoistnym nadciśnieniu tętniczym

## Microalbuminuria in essential hypertension

Josep Redon<sup>1</sup>, Fernando Martinez<sup>1</sup>, Jose M. Pascual<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hypertension Clinic, Internal Medicine, Hospital Clínico, University of Valencia, Valencia, Hiszpania

<sup>2</sup>Hypertension Clinic, Internal Medicine, Hospital of Sagunto, Sagunto, CIBER of Obesity and Nutrition, Carlos III Institute of Health, Hiszpania

Przedrukowano za zgodą z: *European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management* 2008; 9: No. 36

### WPROWADZENIE

Ocena wydalania niewielkich ilości albumin z moczem (UAE, *urinary albumin excretion*), definiowanego jako „mikroalbuminuria” i mierzonego czułymi metodami immunologicznymi, służyła pierwotnie określaniu stopnia uszkodzenia nerek w przebiegu cukrzycy oraz efektów leczenia. W ostatnich latach poświęca się jej coraz więcej uwagi ze względu na duże znaczenie jako wskaźnika prognostycznego dla ryzyka występowania schorzeń układu sercowo-naczyniowego i/lub chorób nerek u pacjentów bez cukrzycy [1–11]. W rezultacie, jako że wydalanie albumin z moczem wskazuje na wczesne stadium uszkodzenia narządów i rzadziej — na nagromadzenie sercowo-naczyniowych czynników ryzyka, ocena mikroalbuminurii jest obecnie wykorzystywana w stratyfikacji ryzyka przy leczeniu nadciśnienia tętniczego [12]. Według wytycznych *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* (ESH/ESC) mikroalbuminuria jest la-

two dostępnym i tanim, a przy tym wiarygodnym wskaźnikiem prognostycznym [12]. Ponadto niektóre wstępne dane wskazują, że mikroalbuminuria to potencjalnie pośredni punkt końcowy podczas terapii hipotensyjnej [11, 13].

### DEFINICJA I CHOROBOWOŚĆ

Mikroalbuminurię definiuje się jako wartość UAE przekraczającą wartość progową wyznaczoną na podstawie badań, w których oceniano ryzyko rozwoju nefropatii u chorych na cukrzycę (UAE  $\geq$  30–300 mg/24 h lub  $\geq$  20–200  $\mu$ g/min). Wskaźnik albumina/kreatynina w próbce moczu, z wyboru w pierwszej porannej porcji ( $\geq$  3–30 mg/g lub  $\geq$  30–300  $\mu$ g/mmol), odpowiada wartościom uzyskanym podczas dobowej zbiórki moczu [14]. Na podstawie tej wartości progowej można stwierdzić, że liczba przypadków mikroalbuminurii u chorych z nadciśnieniem tętniczym zależy od charakterystyki włączonych do badania pacjentów. Najczęściej stwierdza się ją u chorych na etapie podstawowej opieki zdrowotnej (ok. 10–12%), najczęściej zaś u pacjentów kierowanych do ośrodków referencyjnych leczenia nadciśnienia tętniczego (aż do 30%).

Oceniając UAE, należy brać pod uwagę dwa aspekty — powtarzalność

oraz zmienność okołodobową. Ze względu na dużą zmienność wewnątrzsobniczą, oceny UAE należy dokonać co najmniej 2-krotnie. W przypadku rozbieżności między wartościami UAE niezbędny jest trzeci pomiar. Często wartość UAE maleje w nocy do około 20% wartości stwierdzanej w ciągu dnia. W rezultacie najniższą wartość UAE stwierdza się podczas analizy pierwszej porannej próbki moczu.

Najnowsze dane, pochodzące z badań prognostycznych (*patrz* niżej), stanowią poważny argument przemawiający za stosowaniem mikroalbuminurii jako wskaźnika jakościowego oraz wskazują, że należy ją rozważać również jako parametr ilościowy [14].

### MECHANIZMY MIKROALBUMINURII

Mikroalbuminuria w nadciśnieniu samoistnym jest raczej konsekwencją zwiększonego przesączania kłębuszkowego albumin niż obniżenia ich reabsorpcji w kanalikule bliższym nefronu. Może to wynikać z mechanizmów hemodynamicznych i/lub czynnościowego lub strukturalnego uszkodzenia bariery kłębuszkowej [15]. W przypadku hemodynamiki szczególne znaczenie ma hiperfiltracja z późniejszym wzrostem ciśnienia

#### Adres do korespondencji:

Prof. Josep Redon  
Hypertension Clinic, Internal Medicine  
Hospital Clínico, University of Valencia  
Avda Blasco Ibañez, 17 46010, Valencia, Spain  
e-mail: josep.redon@uv.es

Copyright © by *European Society of Hypertension*  
Tłumaczenie: Agnieszka Święcicka  
Wydanie polskie: „Via Medica sp. z o.o.” sp. k.

kłębuszkowego. Jest to prawdopodobnie powodowane nieprawidłowym przeniesieniem ogólnoustrojowego nadciśnienia do kłębuszków przez zaburzenia autoregulacji kłębuszkowej i/lub postępujący zanik funkcjonujących nefronów. Wśród mechanizmów niehemodynamicznych stwierdzono zaburzenia czynności błon podstawnych kłębuszków, chociaż niektóre dane przeczą temu w odniesieniu do nadciśnienia tętniczego.

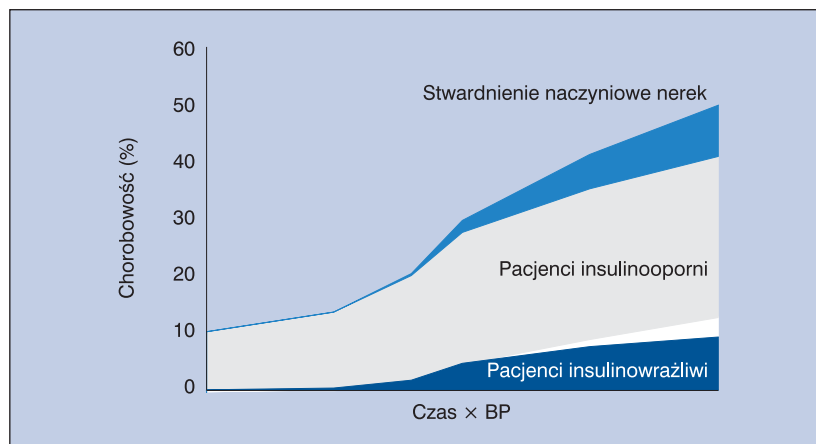
Częściej akceptowany jest pogląd, że mikroalbuminuria jest nerkową formą bardziej uogólnionego stanu uszkodzenia śródbłonna.

### CZYNNIKI ZWIĄZANE Z MIKROALBUMINURIĄ

Czynniki związane z występowaniem mikroalbuminurii u chorych z nadciśnieniem samoistnym przeanalizowano zarówno w badaniach przekrojowych, jak i w kilku badaniach prospektywnych (przegląd badań w [16]). Wynika z nich, że znaczenie mikroalbuminurii u pacjentów z nadciśnieniem samoistnym jest znacznie większe niż przypuszczano, a na jej wystąpienie wpływa kilka czynników. Badania przekrojowe oraz badania obserwacyjne wskazują, że zarówno wartości ciśnienia tętniczego, jak i występowanie hiperinsulinemii są głównymi czynnikami ryzyka (ryc. 1).

W badaniach przekrojowych wykazano, że występowanie mikroalbuminurii wiązało się z wartościami ciśnienia tętniczego oraz z hiperinsulinemią jako wyrazem oporności na insulinę.

Znaczenie wartości ciśnienia tętniczego i zmian w metabolizmie węglowodanów potwierdzono w licznych badaniach obserwacyjnych.



**Rycina 1.** Czynniki związane z występowaniem mikroalbuminurii u pacjentów z nadciśnieniem samoistnym. Mikroalbuminuria zależy od dwóch czynników — czasu trwania nadciśnienia i wartości ciśnienia tętniczego (BP, *blood pressure*). Jeśli u pacjenta stwierdza się oporność na insulinę, mikroalbuminuria może występować nawet przy krótszym czasie trwania nadciśnienia i niższych jego wartościach. Z kolei u chorych insulinoopornych mikroalbuminuria rozwija się po długim czasie i/lub przy wysokich wartościach ciśnienia tętniczego. Nowy element w ocenie ryzyka mikroalbuminurii stanowi rozwój stwardnienia naczyniowego nerek rzadszego u chorych insulinowrażliwych

Wartości ciśnienia tętniczego osiągnięte po zastosowaniu leczenia hipotensyjnego oraz zmiany glikemii na czczo wpływały nie tylko na liczbę nowych przypadków mikroalbuminurii, ale również na zmniejszenie wydalania albumin z moczem.

Wpływ przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) na występowanie mikroalbuminurii w nadciśnieniu tętniczym wymaga komentarza. Liczba przypadków mikroalbuminurii zwiększa się wraz ze spadkiem GFR, chociaż nie zawsze równolegle. Ponadto, jeśli GFR wynosi poniżej 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, prawdopodobieństwo normalizacji UAE w trakcie leczenia hipotensyjnego jest wyraźnie mniejsze [17].

Inne potencjalne czynniki związane z występowaniem mikroalbuminurii to: wrażliwość na sól, nadreaktywność układu renina-angiotensyna, procesy zapalne, czynniki genetyczne, otyłość oraz palenie tytoniu.

### WARTOŚĆ PROGNOZYSTYCZNA

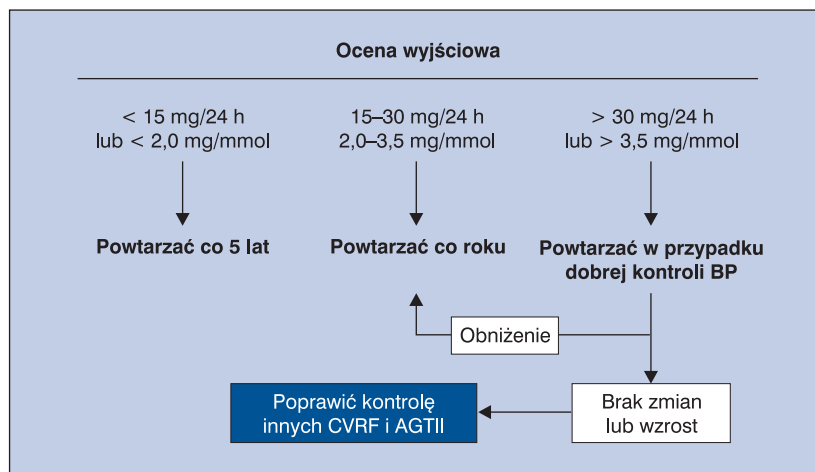
Potencjalną wartość prognostyczną mikroalbuminurii w odniesieniu do chorób układu sercowo-naczyniowego oceniano w grupie pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy w ogólnej populacji, w grupie kobiet po menopauzie oraz u chorych obciążonych wysokim ryzykiem występowania incydentów sercowo-naczyniowych. We wszystkich wymienionych grupach wysokie wyjściowe wartości UAE wiązały się ze wzrostem liczby zachorowań i ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wartość progowa UAE wskazująca na wzrost ryzyka była znacznie poniżej wartości 30 mg/24 h, niezależnie od analizowanej populacji, a zależność między UAE a ryzykiem miała charakter ciągły na poziomie poniżej 30 mg/24 h.

Podstawą dla traktowania UAE jako pośredniego celu terapeutycznego jest obserwacja, że zmniejszenie

ilości białka w moczu wiąże się z istotnym obniżeniem częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych i nerkowych. Dotychczas opublikowano wyniki zaledwie dwóch badań [18]. W badaniu *Losartan Intervention For Endpoint reduction in Hypertension (LIFE)* dowiedziano, że u osób, u których wskaźnik albumina/kreatynina przybiera wartości odpowiadające najwyższemu decylovi, częstość pierwotnego złożonego punktu sercowo-naczyniowego (śmierć sercowo-naczyniowa, śmiertelny lub niezakończony zgonem udar, śmiertelny lub niezakończony zgonem zawał serca) jest 4–5-krotnie większa niż u pacjentów z najniższego decyla. Schrader i wsp. [13] zaobserwowali, że normalizacja UAE podczas leczenia była związana z tendencją spadkową w zakresie liczby incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z utrzymującą się mikroalbuminurią. Natomiast niedawno stwierdzona proteinuria wiązała się z trendem w kierunku wzrostu liczby zdarzeń. Na podstawie obydwu badań można stwierdzić, że stężenia albumin w trakcie leczenia są bezpośrednio związane z ryzykiem wystąpienia późniejszych incydentów sercowo-naczyniowych. Potwierdzenie znaczenia mikroalbuminurii jako pośredniego celu terapeutycznego wymaga dalszych odpowiednio zaprojektowanych badań [19].

### ZALECENIA DLA OCENY UAE

Obecnie zaleca się dokonywanie oceny stopnia mikroalbuminurii w trakcie wstępnych badań u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Wskaźnik albumina/kreatynina należy oznaczyć w dwóch próbkach porannej porcji moczu. Nie ma żadnych zale-



**Rycina 2.** Algorytm oceny wydalania albumin z moczem (wyrażony w mg/24 h lub wskaźnik albumina/kreatynina) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zależnie od wartości wyłściowych; BP (*blood pressure*) — ciśnienie tętnicze; CVRF (*cardiovascular risk factor*) — czynniki ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego; AGTII — angiotensyna II

ceń, kiedy należy powtarzać pomiar UAE, jeśli ma on być traktowany jako pośredni wskaźnik terapeutyczny. Proponuje się postępowanie zgodnie z algorytmem przedstawionym na rycinie 2.

### LECZENIE NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO U PACJENTÓW Z MIKROALBUMINURIĄ

Obniżenie wartości ciśnienia tętniczego jest najważniejszym czynnikiem warunkującym zmniejszenie UAE podczas leczenia hipotensyjnego. Antagoniści układu renina–angiotensyna mają przewagę nad innymi lekami hipotensyjnymi w odniesieniu do redukcji UAE, głównie u chorych z wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego. Jeśli pozwala to na osiągnięcie docelowych wartości BP, różnice w obniżaniu UAE między poszczególnymi klasami leków hipotensyjnych maleją bądź nie obserwuje się ich wcale [20, 21].

Należy rozważyć rolę innych działań prowadzących do redukcji ciśnienia tętniczego. Udowodniono, że sta-

tyny, poza zdolnością obniżania stężenia lipidów, poprawiają również czynność nerek u chorych na cukrzycę typu 2. Ponadto, u pacjentów z hipercholesterolemią obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL za pomocą atorwastatyny może ograniczać mikroalbuminurię [22]. Należy wyjaśnić, czy efekt ten można przypisać samemu obniżaniu stężenia lipidów poprawiającemu funkcję śródbłonna czy też zmniejszeniu oksydacji LDL. Odpowiednio zaprojektowane badania powinny służyć ocenie, czy obniżanie stężenia UAE za pomocą statyn odgrywa wiodącą rolę w leczeniu hipotensyjnym. Rola substancji uwrażliwiających na działanie insuliny, glitazonów oraz leków przeciw otyłości, między innymi rimobantu, wymaga dalszych badań. Wieloaspektowe podejście terapeutyczne do chorych z nadciśnieniem tętniczym, u których stwierdzono mikroalbuminurię, może się przyczynić do skuteczniejszego obniżania UAE w przypadku częstego nagromadzenia czynników ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

## PIŚMIENNICTWO

1. Mogensen C.E. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes. *N. Engl. J. Med.* 1984; 310: 356–360.
2. Yudkin J.S., Forrester R.D., Jackson C.A. Microalbuminuria as a predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. Islington diabetes survey. *Lancet* 1988; 2: 530–533.
3. Damsgaard E.M., Froland A., Jorgensen O.D., Mogensen C.E. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *Br. Med. J.* 1990; 300: 297–300.
4. Haffner S.M., Stern M.P., Kozlowski M.K., Hazuda H.P., Mitchell B.D., Patterson J.K. Microalbuminuria: a potential marker for increased cardiovascular factors in non-diabetic subjects? *Atherosclerosis* 1990; 10: 727–731.
5. Bigazzi R., Bianchi S., Baldari D., Campese V.M. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J. Hypertens.* 1998; 16: 1325–1333.
6. Borch-Johnsen K., Feldt-Rasmussen B., Strandgaard S., Schroll M., Jensen J.S. Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 1992–1997.
7. Jager A., Kostense P.J., Ruhe H.G. i wsp. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 617–624.
8. Roest M., Banga J.D., Janssen W.M. i wsp. Excessive urinary albumin levels are associated with future cardiovascular mortality in postmenopausal women. *Circulation* 2001; 103: 3057–3061.
9. Gerstein H.C., Mann J.F., Yi Q. i wsp.; HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and non-diabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421–426.
10. Romunstad S., Holmen J., Hallan H., Kvenild K., Ellekjaer H. Microalbuminuria and all-cause mortality in treated hypertensive individuals. Does sex matter? The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. *Circulation* 2003; 108: 2783–2789.
11. Wachtell K., Ibsen H., Olsen M.H. i wsp. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE Study. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139: 901–906.
12. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp.; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.
13. Schrader J., Lüders S., Kulschewski A. i wsp.; for the MARPLE Study Group. Microalbuminuria and tubular proteinuria as risk predictors of cardiovascular morbidity and mortality in essential hypertension: final results of a prospective long-term study (MARPLE-Study). *J. Hypertens.* 2006; 24: 541–548.
14. Redon J. Urinary albumin excretion: lowering the threshold of risk in hypertension. *Hypertension* 2005; 46: 19–20.
15. Mountokalakis T.D. The renal consequences of hypertension. *Kidney Int.* 1997; 51: 1639–1653.
16. Redon J., Pascual J.M. Development of microalbuminuria in essential hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2006; 8: 171–177.
17. Pascual J.M., Rodilla E., Miralles A., Gonzalez C., Redon J. Determinants of urinary albumin excretion reduction in essential hypertension: a long-term follow-up study. *J. Hypertens.* 2006; 24: 2277–2284.
18. Ibsen H., Olsen M.H., Wachtell K. i wsp. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: a LIFE study. *Hypertension* 2005; 45: 198–202.
19. Redon J. Antihypertensive treatment: should it be titrated to blood pressure reduction or to target organ damage regression? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2005; 14: 448–452.
20. Redon J., Ruilope L.M. Microalbuminuria as an intermediate endpoint in hypertension. Evidence is coming. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1689–1691.
21. Ruilope L.M., Alcazar J.M., Hernandez E., Rodicio J.L. Long-term influences of antihypertensive therapy on microalbuminuria in essential hypertension. *Kidney Int.* 1994; 45 (supl. 45): s171–s173.
22. Sinzinger H., Kritz H., Furberg C.D. Atorvastatin reduces microalbuminuria in patients with familial hypercholesterolemia and normal glucose tolerance. *Med. Sci. Monit.* 2003; 9: P188–P192.