

TERAPEUTICKÉ MOŽNOSTI OVLIVNĚNÍ MIKROALBUMINURIE

doc. MUDr. Jindra Perušičová, CSc.

Diabetologické centrum VFN, III. interní klinika I. LF UK, Praha

Mikroalbuminurie je u mladých diabetiků 1. typu nejčastěji známkou časného stadia diabetické nefropatie. U diabetiků 2. typu (a u nediabetiků) je známkou generalizované endoteliální dysfunkce a zvýšeného rizika morbidity a mortality na kardiovaskulární choroby. Terapeutická intervence zahrnuje léčbu hyperglykemie, hypertenze a ostatních rizikových faktorů aterosklerózy.

Klíčová slova: mikroalbuminurie, endoteliální dysfunkce, diabetes mellitus.

MICROALBUMINE INVOLVING – THERAPEUTIC ABILITIES

Microalbuminuria in young diabetic patients with 1st type of diabetes is the most often stage of diabetic nephropathy. In the 2-nd type of diabetes (and non-diabetics) it is a sign of generalized endothelial dysfunction and of an increased risk of morbidity and mortality because of cardiovascular disease. Therapeutic intervention includes the treatment of hyperglycemia, hypertension and of others atherosclerotic risk factors.

Key words: microalbuminuria, endothelial dysfunction, diabetes mellitus.

Co to je mikroalbuminurie (MA)?

Mikroalbuminurii označujeme takové množství vyloučeného albuminu moči, které není detekovatelné běžnými metodami pro stanovení proteinurie (laboratorními, papírovými) a přitom jde o množství přesahující horní limit vylučovaného albuminu u zdravých osob.

Jak MA stanovujeme?

V laboratořích je pravděpodobně nejčastější stanovení RIA metodou (radioimunoesej), ale vyvinuty byly i citlivé metody imunochemické. Pro ambulantní vyšetřování lze použít nově zavedené testovací proužky pro mikroalbuminurii.

Jak MA vyjadřujeme?

Mikroalbuminurii můžeme vyjádřit jako mg nebo µg albuminu v moči vztážené na časovou jednotku (den, hodiny, minuty) nebo objemovou jednotku (l, ml), některými autory je oblíbené vyjadřování poměru mezi vyloučeným albuminem a kreatininem. Normální, hraniční a patologické hodnoty MA ukazuje tabulka 1.

Abychom mohli přítomnost albuminu v moči hodnotit jako pozitivní nálezk mikroalbuminurie, musíme předem vyloučit všechny vlivy, které mohou vést k falešně pozitivnímu nálezu, a proto je důležité při stanovení MA zachovávat standardní podmínky, které připomíná tabulka 2.

Na co nás upozorňují patologicky zvýšené hladiny MA?

Prvním lékařským oborem, který se intenzivněji sledováním MA zabýval, byla diabetologie. Mikroalbuminurie byla dlouho považována za první a jedinou známku manifestace časného stadia diabetické nefropatie u diabetiků 1. typu. U nemocných s diabetes mellitus (DM) 2. typu sice také předcházela MA vývoji proteinurie a pozdější renální insuficienci při mikroangiopatickém poškození ledvin, ale častější byl i nálezk pozitivní mikroalbuminurie u diabetiků, kteří neměli žádné jiné známky mikroangiopatických komplikací a tento nálezk MA významně koreloval s prevalencí kardiovaskulárních chorob a s celkovou mortalitou.

Hlavním mechanismem MA je zvýšená transglomerulární pasáž albuminu způsobená snížením nábojové selek-

tivity glomerulární membrány. Tak, jak se vyvíjely názory na patogenezi vzniku aterosklerózy a manifestaci makroangiopatických komplikací u diabetiků, měnilo se i postavení mikroalbuminurie, původně jako známky časného stadia diabetické nefropatie. Dnes víme, že prvními stupínky ve vývoji aterosklerózy a jejich komplikací je oxidační stres a **endoteliální dysfunkce**. Endotel není jen bariérou mezi cirkulující krví a cévní stěnou. Endotel je velice aktivní a důležitý endokrinní a parakrinní orgán, který secernuje řadu působků ovlivňujících vazodilataci a vazokonstrikci, koagulaci i fibrinolýzu. Poškození endotelu (hyperglykemií, hyperinzulinemií, inzulinovou rezistencí, hyperlipoproteinemií ap.) vede k poruše fyziologických funkcí endotelu s následnými změnami cévní reaktivity a hemokoagulace. **Mikroalbuminurie je v podstatě orgánový projev generalizované endoteliální dysfunkce.** Jednoduchost jejího stanovení řadí MA k oblíbeným laboratorně detekovatelným časným projevům poruch endotelu a je v běžné praxi upřednostňována před stanovením PAI-1 (inhibitor plazminogenového aktivátoru 1) nebo trombomodulinu.

MA byla zařazena mezi klasické symptomy syndromu inzulinové rezistence. Nemocní s porušenou glukózovou tolerancí a diabetici 2. typu s pozitivním nálezem MA mívají vyšší hladiny triacylglycerolu a snížené hladiny HDL-cho-

Tabulka 1. Normální a patologické hodnoty mikroalbuminurie

Jednotky	normo-albuminurie	hraniční hodnoty	mikro-albuminurie	makro-albuminurie
µg/min.	< 10	11–20	20–200	> 200
mg/l	< 20	20–50	51–300	> 300
ACR – ženy	< 3,5	3,6–10	> 10	
– muži	< 2,5	2,6–10	> 10	(mg/mmol)

ACR – albumin/creatinin ratio

Tabulka 2. Standardní podmínky pro stanovení mikroalbuminurie

- nejméně 2 pozitivní vzorky ze 3 stanovení v průběhu 4–6 týdnů
- vyloučení nediabetických renálních chorob (pyelonefritida, glomerulonefritida ap.)
- vyloučení stavů s tranzitorní MA (akutní a chronická infekce močových cest, namáhavé cvičení, akutní vzestup krevního tlaku, horečnaté onemocnění, selhávání srdce)

Tabulka 3. Rizikové faktory mikroalbuminurie

Nejvýznamnější rizikové faktory	
nediabetici	hypertenze
diabetici	hypertenze
	hyperglykemie
Další rizikové faktory	
diabetici i nediabetici	inzulinová rezistence a hyperinzulinemie
	hyperlipidemie
	(genetické faktory)

lesterolu, doprovázené často zvýšením von Willebrandova faktoru (a dalšími aterogenními abnormalitami), ve srovnání s diabetiky bez zvýšených hodnot mikroalbuminurie.

Jak můžeme terapeuticky ovlivnit mikroalbuminurii?

Mikroalbuminurie je příznak endoteliální dysfunkce a jak je uvedeno výše, jde o orgánový (ledvinový) projev tohoto generalizovaného poškození endotelu. Proto ovlivnění MA znamená především ovlivnění funkčních a morfologických změn endotelu. Terapeuticky je nutné odstranění nebo alespoň zmírnění působení rizikových faktorů podílejících se na poškození endotelu (tabulka 3).

U mikroalbuminurických nemocných se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních chorob musíme agresivně léčit přítomnou hypertenzi a hyperlipoproteinemii. Nabízí se i možnost antioxidační léčby a u žen v postklimakterickém období substituční hormonální léčba. U diabetiků je na prvním místě léčba diabetu s cílem dosažení ideální kompenzace DM a snížení přítomné inzulinové rezistence. Požadavek léčby hypertenze a hyperlipoproteinemie je stejný jako u nediabetiků.

Již začátkem 90. let byly publikovány důkazy o významném ovlivnění MA při léčbě ACE inhibitory. U nemocných s DM docházelo při podávání těchto preparátů k sig-

nifikantnímu snížení MA (nebo dokonce k normalizaci mikroalbuminurie) a tento efekt nebyl v přímém vztahu ke snížení krevního tlaku. Později byl obdobný efekt ACE inhibitorů prokázován i u nediabetiků s hypertenzí. ACE inhibitory mají tzv. renoprotektivní vliv, ruší vazokonstrikci postglomerulárních eferentních arteriol. V posledních letech je stejný efekt prokázován také u antagonistů angiotenzin II receptorů.

Možnosti léčby vlastní endoteliální dysfunkce jsou v podstatě čtyři:

1. substituce chybějících faktorů normálně produkovaných endotelem (oxid dusnatý, vazodilatační prostaglandiny (PGI-2))
2. inhibice nadprodukce vazokonstrikčních faktorů (tromboxan)
3. protekce porušeného endotelu (cytoprotektivní látky snižující vychytávání reaktivního kyslíku, ACE inhibitory, pentoxyfilin)
4. restituce porušeného endotelu (deriváty nízkomolekulárního heparinu). Do poslední jmenované skupiny preparátů patří u nás známý a používaný sulodexid, který obsahuje 80 % heparinové frakce s vysokou afinitou k antitrombinu a 20 % dermatanové frakce s afinitou k heparinovému kofaktoru. Sulodexid může působit pozitivně na restabilizaci endotelu a má pravděpodobně i antiproliferativní účinky na subendoteliální buňky hladké svaloviny.

Nezastupitelné místo v léčbě MA mají také nefarmakologická léčebná opatření, která vedou ke snížení glykemie (u diabetiků), snížení inzulinové rezistence, hyperlipoproteinemie a hypertenze (u diabetiků i nediabetiků). Nefarmakologická léčba spočívá v redukci zvýšené hmotnosti pomocí diety a fyzické aktivity.

Literatura

1. Damsgaard E. M., Froland A., Jorgensen O. D., et al.: Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *Br. Med. J.*, 1994, 300, 297–300.
2. Fioretto P., Mauer E., Brocco E., et al.: Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia*, 1996, 39, 1569–1576.
3. International Textbook of Diabetes Mellitus, 2nd ed.: Alberti KGMM, Zimmet P., DeFronzo R.A., London, John Wiley and Sons, 1997.
4. Klein R., Klein B. E., Linton K. L. D., et al.: Microalbuminuria in a population based study of diabetes. *Arch.Intern.Med.*, 1992, 152, 153–158.
5. Mogensen C. E.: Microalbuminuria, blood pressure and diabetes renal disease: origin and development of ideas. *Diabetologia*, 1997, 42, 263–285.
6. Parving H. H., Nielsen F. S., Bang I. E., et al.: Macromicroangiopathy and endothelial dysfunction in NIDDM patients with and without diabetic nephropathy. *Diabetologia*, 1996, 39, 1590–1597.
7. Perušičová J.: Mikroalbuminurie. v: *Trendy soudobé diabetologie* sv. 3, 1999, 123–139.
8. Soper C. P. R., Barron J. I., Hver S. I.: Long-term glycaemic control directly correlates with glomerular filtration rate in early type I diabetes mellitus before the onset of microalbuminuria. *Diabet. Med.*, 1998, 15, 1010–1014.
9. UK Prospective Diabetes Study Group: UK Prospective Diabetes Study X: Urinary albumin excretion over 3 years in diet-treated type 2 diabetic patients and associations with hypertension, hyperglycaemia and hypertriglyceridemia. *Diabetologia*, 1993, 36, 1021–1029.
10. Yudkin J. S.: The emerging role of ACE inhibitors in diabetes: from theory to therapeutic management. *J. Diab. Comp.*, 1996, 10, 126–131.