

# МИКРОПРОТЕИНУРИЯ И СЪРДЕЧНО-СЪДОВ РИСК

Доц. Режина Джераси

Клиника по нефрология при МБАЛ „Александровска“

Катедра по вътрешни болести при Медицински факултет, МУ, София

През 2003 г. бяха публикувани най-важните рискови фактори за кардиоваскуларни събития (КВС) при пациенти с артериална хипертония (JNC 7 report), а малко по-късно - и препоръките на Европейската асоциация по хипертония (ESH) и Европейската асоциация по кардиология (ESC) за лечението на артериалната хипертония. Според JNC 7 report, към основните рискови фактори за КВС се причисляват тютюнопушене, затлъстяване, дислипидемия, захарен диабет, възраст над 60 години за мъже и 65 за жени, фамилно обременяване с кардиоваскуларни болести. Увеличеният серумен креатинин над 135  $\mu\text{mol/l}$  за мъже и над 120  $\mu\text{mol/l}$  за жени, намалената гломерулна филтрация под 60 ml/min ( $C_{cr}$ ) и микроалбуминурията са самостоятелни рискови фактори за кардиоваскуларни събития при пациенти с артериална хипертония (1-7, 11-17).

Непрекъснато се увеличава броят на пациентите, достигнали ХБН. В последните 10 години структурата на болестите, водещи до ХБН и съответно до хемодиализа, се промени - хроничният гломерулонефрит и пиелонефритът отстъпиха място на диабета, бъбречните съдови болести, хипертонията и генерализираната атеросклероза. (6, 17). Хипертоничната нефропатия е втората по честота причина за крайна степен на БН (27% от пациентите) след диабета (51%) (6,17). Междувременно смъртността от КВС е 50-500 пъти по-висока при болни с ХБН на хемодиализа. Факторите, повлияващи еволюцията на бъбречните болести, освен активността на основния болестен процес и количеството на запазените гломерули при навлизане в ремисия, са главно два: наличието на протеинурия и на артериална хипертония. Допълнително към тях могат да се прибавят още хиперлипидемията и генетичната предиспозиция. Лечението на артериалната хипертония с едновременно намаляване и на протеинурията забавя намаляването на ГФ (6, 17, 16).

Нека да разгледаме дефиницията за микроалбуминурия:

Категория	Единична проба mg/mmol Pr/Cr	24-ч. урина mg/24h (мг/л)	$\mu\text{g}/\text{min}$
Норма	<2.5 мъже < 3.5 жени	<30	<20
Микроалбуминурия	>2.5 мъже 4 -22 >3.5 жени	30-299	20-199
Протеинурия	$\geq 30$	$\geq 300$	$\geq 200$

Табл. 1. Вид изследване за микроалбуминурия и нормални стойности (2)

\*Еднократна проба <17-20мг/л - чувствителност 100%; \*\*Белтък в урината, установен с dipstick - >430mg/l отговаря на истинска протеинурия - чувствителност около 91%.

От табл. 1 се вижда, че обхватът на нормалните стойности за микропротеинурия е твърде широк. Интересно е да се разбере каква е взаимовръзката между микропротеинурията и кардиоваскуларните събития (КВС), каква е тезата за появата на КВ събития при албуминурия под долния ѝ праг, приет за нормален,

и каква е гломерулната филтрация при стойности под и над долния праг за МА, (3,6,7,10,11,12, 17, 18,19).

Според определението за ХБН на NKF DOQI, реален изрез на ХБН е гломерулна филтрация (ГФ) <60ml/min/1.73m<sup>2</sup> ≥3 месеца, с или без белези за бъбречно увреждане (4,12). Освен чрез 24-часов креатининов клирънс, **бъбречната функция се оценява най-лесно чрез следните формули:**

❖ Формула на Cockcroft и Gold: ml/minX1.73m<sup>2</sup> BSA (телесна повърхност)

$$\text{Мъже: } C_{cr} = \frac{(140 - \text{възраст}) \times TM(\text{kg})}{0.814 \times sCr \mu\text{mol/l}} \quad \text{Жени: резултат} \times 0.85$$

❖ MDRD (Modification of diet in renal disease) formula: ml/minX1.73m<sup>2</sup> (телесна повърхност)BSA

$$\text{Мъже: } Cl_{cr} = 186.3 \times Scr^{-1.154} (\text{mg/dl}) \times \text{възрастта}^{-0.203}$$

За превръщане на mg/dl в μmol/l се умножава се по фактор 88.4

Жени: резултат x 0.742

В последните години се приема, че гломерулната филтрация, изчислена чрез формулата MDRF, е най-близка до реалната (5,12,21).

Стагии	Степени на ХБН според ГФ и степента на бъбречното увреждане (БУ)	ГФ ml/min X 1.73m <sup>2</sup> BSA	% на разпр. в САЩ
I	БУ с нормална или увеличена ГФ (C <sub>cr</sub> > 90ml/min)	Микроалбуминурия >17 mg/g/мъже >25 mg/g/жени	3.3
II	лека	60-89	3
III	средна	30-59	4.3
IV	тежка	15-29	0.2
V	тежка – крайна степен на ХБН, пациенти на хемодиализа (ХД)	<15 ml/min - ХД	0.1

Табл. 2. Стагиране на ХБН според ГФ и степента на бъбречното увреждане (БУ) NKF, USA (12). \*ГФ е изчислена, като е използвана MDRD (Modification of diet in renal disease) formula: ml/minX1.73m<sup>2</sup> (телесна повърхност)BSA, според серумното ниво на креатинина, съобразена с пола, възрастта, расата на пациентите.

Според проучването NHANES при около 300.000.000 пациенти над 20 години, при 3% от населението на САЩ е увеличено нивото на креатинина. От тях 3.3% са с I степен ХБН, увеличена ГФ и микроалбуминурия (5).

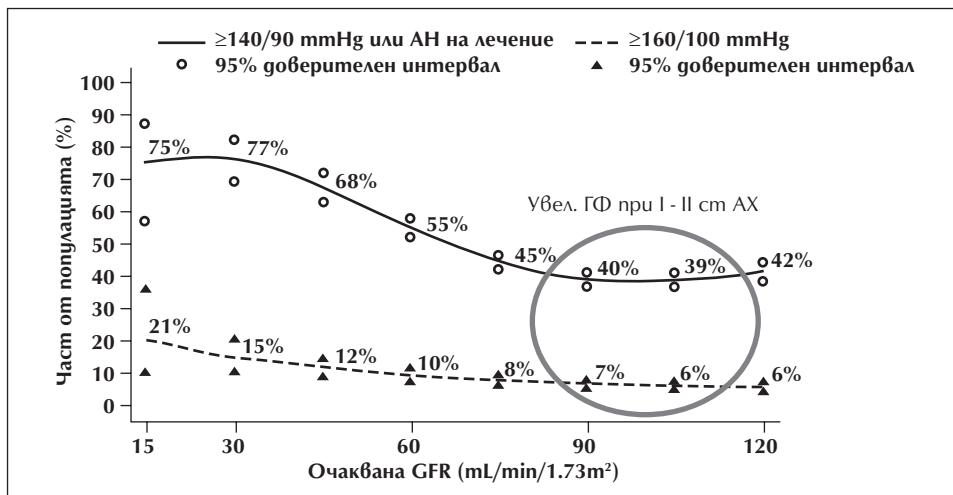
Съгласувано с класификацията на артериалната хипертония според Европейски насоки за лечение на АХ –JNC 7 report, за нормално се приема артериално налягане (АН) систолно (САН) <120 mmHg, диастолно (ДАН) <80 mmHg; за прехипертония – САН 120-139 mmHg, ДАН 80-89 mmHg; първи стадий на АХ – САН 140-159 mmHg, ДАН 90-99 mmHg; втори стадий на АХ - САН ≥160 mmHg, ДАН ≥100 mmHg (4).

На фиг. 1 е показана зависимостта между АН и ГФ.

Микроалбуминурия и хиперфилтрация се установяват при около 39% от пациентите с I степен и при около 7% от пациентите с артериална хипертония II степен (7-40%) (19).

Епидемиологичните данни показват, че МА е свързана с увеличен риск от КВ събития и смърт. Първите проучвания в тази насока са правени върху пациенти с диабет, но по-късно усилията се съсредоточват върху предиктивната роля на МА и при недиабетици с и без АХ на различна възраст (3,6).

При едно проучване при 2085 пациенти без ИБС, без бъбречни заболявания и без диабет, за период от 10 години, Knut-Borch-Johnsen and all съобщават релативен риск за ИБС 2.3 (p=0.002) за пациенти, при които за МА се приема Cr/Alb отно-



Фиг. 1

шение над 0.65 mg/tmol. Преживяемостта при пациентите с МА при 10-годишното им проследяване намалява от 97% на 91%, сравнена с тази на пациентите без МА. Освен това се установява много по-висок риск от ИБС при съчетанието на микроалбуминурията с останалите рискови фактори: хиперлипемия, наднормено тегло, артериална хипертония. Повече от сѳа пѳти се увеличава предиктивният атеросклеротичен риск за развитие на ИБС (3).

От това проучване прави впечатление, че микропротеинурията под приетите граници за такава и без макропротеинурия е свързана с увеличен риск от КВС.

През 1997-1998 г. в Гронинген, Холандия, се провежда мащабно проучване при 85426 пациенти на възраст от 28-75 г., от които чрез анкета са подбрани 40548 пациенти без диабет, разделени на следните 4 групи: пушачи - непушачи, с и без АХ, с и без хиперхолестеролемия, с и без КВБ. За норма за микроалбуминурия се приемат стойности 20-200 мг/л, за увеличена МА - (УА)>200 мг/л, концентрация 10-20 мг/л - за високо нормална албуминурия (6,10).

В резултат на проведеното проучване се установява, че 7% (3000 пациенти) от изследваната група са с микроалбуминурия (6). МА е най-висока при диабетици и хипертоници, но 6.6% от пациентите не са нито хипертоници, нито диабетици. При двукратно увеличение на микроалбуминурията релативният риск от КВ смъртност се увеличава съответно с 1.29 (фиг. 2).

При по-нататъшно проследяване на пациентите с микроалбуминурия чрез изследване на серумния креатинин и креатининовия клирънс се установява, че с хиперфилтрация са точно пациентите с високо-нормална албуминурия - 15-30мг/24 ч (6). Динамиката на морфологичните и функционалните промени при ДН е следната: хиперфилтрацията се последва от микроалбуминурия, след което ГФ се нормализира. Еднакви са промените и при артериална хипертония, при която МА е в стойности, далеч по-ниски от тези приети за нормални, отговаря на хиперфилтрация. Появата на протеинурия е свързана с нормализиране на ГФ, последвано от увеличение на серумния креатинин и съответно с прогресиране на бъбречното участие.

Смъртността при пациентите с микроалбуминурия е 2 пѳти по-голяма от

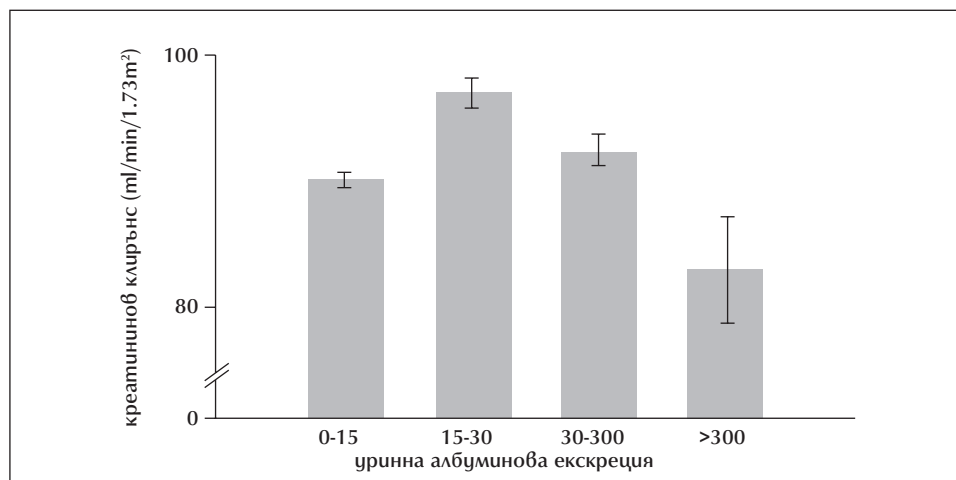
тази на пациентите без микроалбинурия. Микроалбинурията може да се асоциира с останалите рискови фактори за КВС: диабет, АХ, бъбречна недостатъчност, дислипидемия, хиперхомоцистеинемия, диета, богата на белтъци, пушене, маркери на острофазовия отговор. Тя е важен предиктивен фактор за хиперфилтрация при диабетици, хипертоници и недиабетици-нехипертоници. При всички тях е асоциирана с повишен риск от КВС, както и с прогресия на бъбречните болести. Изследването за микроалбинурията се осъществява лесно. Подобни и много важни са резултатите от HOPE study (1994-1999), проведено при 7674 пациенти над 55 г, от които 5545 са с поне една кардиоваскуларна болест и 3498 - диабетици с поне един КВР фактор. МА, измерена като отношение  $\text{alb/creat}$  в урината, се установява при 32.6% от диабетиците и 14.5% от недиабетиците. И в това проучване се потвърждава, че микроалбинурията е независим и самостоятелен КВР фактор. Предлага се за КВР фактор да се счита микропротеинурия над  $0.5\text{mg}/\text{mmol}$ ; нещо повече, с всеки  $0.4\text{ mg}$  увеличение на протеинурията рискът от КВ събития се увеличава с 5.9% (от 4.9-7%) (7).

Едновременното разглеждане на рисковите фактори е важно за смяната на стратегията на лечение и едновременно превенция на рисковите фактори: както е известно, АСЕ-инхибиторите и АРБ намаляват микроалбинурията и са медикаменти на избор за лечение на АХ. Скринингът за АХ, хиперхолестеролемия и микропротеинурия позволяват ранното откриване на бъбречните болести, стриктна преценка на необходимата терапия и превенция на пациентите от КВС и прогресия на бъбречните болести (7,17).

Резултатите от много проучвания демонстрират взаимовръзката между микроалбинурията и метаболитния синдром (МС) и между МА и инсулиновата резистентност (ИР). В 27% артериалната хипертония е съчетана с намален глюкозен толеранс и микропротеинурия (13). Микроалбинурия се установява в 10% от пациентите с метаболитен синдром, дори при тези с нормален глюкозен толеранс и нормална бъбречна функция. При тях 3 пъти по-голям е рискът за едновременно развитие на коронарна болест и нефросклероза (при проследяване за период от 13 години) (13, 17).

Каква всъщност е връзката между затлъстяването, МС и ИР и МА?

Понятието инсулинова резистентност е широко и се среща при/ или се асо-



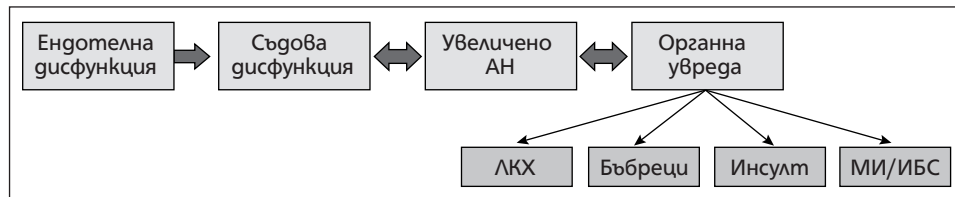
Фиг. 2

цира с много различни болести. Включва хипертония (САН  $\geq 140$ мм, ДАН  $\geq 90$ ), трайно увеличено ниво на кръвната захар ( $\geq 6.1$  mmol/l и  $< 7$  mmol/l), увеличено ниво на инсулина в кръвта ( $> 14$  mIU/ml), ниско ниво на HDL ( $< 0.9$  mmol/l), триглицериди  $\geq 2.8$  mmol/l и почти винаги микроалбуминурия (13,14,19,20). При пациенти със затлъстяване освен ИП се установяват ниски нива на адипонектин и увеличение на свободните мастни киселини (13,20). МС и ИПС са свързани с множество метаболитни токсини, резултат от увеличено производство на кръвна захар, намалено ниво на NO, продукцията на свободни кислородни радикали (ROS) и на необратимо гликозилирани крайни продукти на обмяната на плазмените и матриксните белтъци AGEs, намалено елиминиране на инсулин от черния дроб, хиперинсулинемия и увеличен оксидативен стрес (9,16). AGEs се свързват със специфични рецептори, водещи до каскадно образуване на ROS, активиране на transcription nuclear factor  $\kappa$  B и накрая транскрипция на растежни фактори и цитокини в ендотелните и съседни на тях клетки: мезангиални клетки и подоцити. Така хипергликемията, индуцирайки образуването на ROS и AGEs, осигурява връзка между ендотелното увреждане и увреждането на гломерулните клетки и подоцитите при диабет. LDL и окислени LDL се свързват с рецептори в мезангиалните и епителните клетки на гломерула и ендотелните в съдовете - задълбочават се микро и макроваскуларните промени (16). МА при тези пациенти се асоциира с увеличен АПГ, с маркери на хронично възпаление и ендотелна дисфункция: CRP, IL6, TNF- $\alpha$ , IL18 (8,14).

Всъщност микроалбуминурията е израз на генерализирана ендотелна дисфункция. Дължи се на повишена транскапиларна съдова пропускливост за албумин. Промените в бъбрека, проявени като нефросклероза при АХ, са свързани с атеросклеротични промени в големите артерии.

Какъв е всъщност естественият ход на хипертоничната болест?

От ендотелна дисфункция към органа увреда:



## ОБСЪЖДАНЕ

Ендотелната дисфункция е дисбаланс между вазодилататорните и вазоконстрикторните субстанции, продуцирани или въздействащи върху ендотелните клетки. Характерна е липсата на вазодилататорен отговор към въздействието на вазодилататора NO (16, 17, 13)

Дифузната ендотелна дисфункция е предиспозиция за прогресия на КВ и бъбречни болести. При бъбречните болести ендотелната дисфункция се манифестира като микро-/макропротеинурия, а при кардиоаскуларната система – като атеросклероза. МА би могла да се използва като важен предиктивен фактор за субклинично органно увреждане и косвено по нивото ѝ да се съди за тежестта на атеросклерозата (17). Тя би могла да се използва като модел за откриване на сърдечно-съдови и бъбречни болести при пациенти с инсулинова резистентност и нарушен глюкозен толеранс, тъй като се регистрира преди появата на диабета и може да служи за маркер за болестната активност.

Периодична проверка за микроалбуминурия е желателно да се извършва на всички рискови болни и на пациенти с артериална хипертония, сърдечно-съдови

заболявания, атеросклероза и бъбречни заболявания. При наличие на микропротеинурия е добре да се изследва серумния креатинин, да се изчисли ГФ по формула и да се започне ранно лечение още в стадия на хиперфилтрация (13).

При установена микроалбуминурия (след лечение на УТИ инфекции, хематурия) изследването се повтаря 3 пъти за интервал от 3-6 месеца с по-специфични проби.

Таргетна цел на провежданото лечение е микропротеинурия  $<0.5 \text{ mg/tmol}$ , когато ГФ все още е в норма или евентуално е налична начална хиперфилтрация. Препоръки на Американската асоциация по диабет (ADA) за лечение на хипертонията и диабетната нефропатия:

- Лечение с АСЕ-и или АРБ са препоръчителни при всички болни с микроалбуминурия
- При болните с тип 1 диабет и микроалбуминурия или вече с макропротеинурия, АСЕ-и са медикаментите на първи избор.
- При хипертоници с тип 2 диабет с микроалбуминурия или вече с доказана албуминурия АРБ са медикаментите на първи избор.
- Подобряването на гликемичния контрол, агресивната антихипертензивна терапия и употребата на АСЕ-и или АРБ може да забави прогресията на нефропатията.

Препоръки за лечение на артериалната хипертония (ESH, ESK) (17)

Кардиоваскуларни рискови фактори, съчетани с намалена ГФ и микроалбуминурия	Лечение
Централно затлъстяване Инсулинова резистентност Високи триглицеридни нива Ниски нива на HDL	Промяна в начина на живот (диета, бегна на сол, намаляване на теглото, спиране на пушенето)
Систолна хипертония Липса на нормално намаляване на АХ през нощта Чувствителност към прием на сол Пол - засягане предимно на мъже преди 50 г. възраст	Стриктен контрол на АН $<130/80$ с комбинирана терапия Блокада на АПІ с АСЕ и АРБ
Асоциирани фактори	Контрол на асоциираните рискови фактори
Увеличен кардиоваскуларен оксидативен стрес	Антиоксиданти, фолиева киселина, липид-понижаващи агенти
Инсулинова резистентност	<b>Инсулинови сенситизатори:</b> метформин, използване на PPAR-g (peroxizome proliferator activating receptor) агонист: епросартан и телмисартан, глицазони
Абнормална коагулация/фибринолитичен профил Увеличена провъзпалителна реакция	Тромбоцитна агрегация: аспирин, други

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микроалбуминурията е един от най-важните индикатори-предвестници за неблагоприятни KB събития и е важен и самостоятелен кардиоваскуларен рисков фактор при пациенти с артериална хипертония. Като такъв е предиктор на дифузна ендотелна дисфункция, която при засягане на KB система се манифестира с атеросклероза, а при бъбречните болести – с микро-/макропротеинурия. Бъбречната патология се увеличава едновременно с почти епидемичното нарастване на метаболитния синдром, артериалната хипертония и с диабет втори тип. Микропротеинурията над  $0.5 \text{ mg/tmol}$  е съчетана с хиперфилтрация, застрашаваща от ендотелна и съдова дисфункция и последващо органно увреждане на сърце, мозък

и бъбреци и изисква спешно лечение с АСЕ-инхибитори, АРБ и всички гостъпни антихипертензивни средства до таргетни стойности на АН. Регулярният скрининг за микроалбуминурия позволява ранното откриване на субпопулациите от пациенти, застрашени от КВ събития, както и тяхното своевременно и интензивно лечение и динамично проследяване за осигуряване на продължителна преживяемост и живот с добро качество и намалена хоспитализация.

Две изследвания за микроалбуминурия струват около 10\$ (HOPE study) без да се изчисляват спестените разходи от намалената смъртност, инвалидност от КВ усложнения, разходи за болнично лечение!!! Цялото проучване при 41000 пациенти от Prevent study е струвало едва 300000 евро.

## КНИГОПИС

1. Любомирова М., Кръстева Р., Джераси Р., Киперова Б. Оценка на 10-годишния кардио-васкуларен риск въз основа на Framingham Point Scores при болни с ХБН преди и след тримесечно лечение с ниски дози Atorvastatin. Нефрология, хемодиализа и трансплантация, 2002; 8, 1-4: 63 – 67
2. Свинаров Д. Клинико-лабораторни изследвания.в Нефрология и Урология, под редакцията на проф.Н.Беловеждов.ЦНМДП, София, 2003, 90- 127
3. Borch Johnsen Knut and all. Urinary albumin excretion- an Independent Predictor of Ischemic heart Disease. Arterioscl.Tromb.Vasc.biol, 1999,19, 1992 -1997.
4. Clobanian AramV and all. Seventh report of the joint National committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Hypertension 2003, 42, 1206-1252
5. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS: Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Kidney Dis 41:2003, 1-12
6. DeJong, Paul and all. Screening for microalbuminuria in the general population: a tool to detect subjects at risk for progressive renal failure in an early phase?. Nephrol.Dial. Transpl., 18, 2003, 10-13
7. Gerstein Hertzfel, J. Mann and all. Albuminuria and Risk of Cardiovascular Events, death, and Heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. JAMA, 2001, 286, 421-426
8. Esposito K., and all. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. Circulation 106, 2002, 2067 – 2072
9. Hayden Melvin R, S.Tyagi. Vasa vasorum in plaque angiogenesis, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and atheroscleropathy: a malignant transformation. Cardiovasc Diabetol. 2004 Feb 4;3:1
10. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, Gans RO, Janssen WM, Grobbee DE, de Jong PE: Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. Circulation 106:1777-1782, 2002
11. Herbert A.Lee and all. The urgent call of albuminuria-proteinuria. Postgrad. Medicine, 110, 2001, 4, 1-12
12. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis 39:S1-S266, 2002 (suppl 2)
13. Lane T. James. Microalbuminuria as a marker of cardiovascular and renal risk in type 2 diabetes mellitus: a temporal perspective.Am.J. Renal Physiol 286, 2004, F 442-F 450
14. Lubomirova M, E Andeev., M Stoyanova, A Tzontcheva., R Djerassi., B Kiperova. cardiovascular risk factors in patients with chronic renal failure. Nine months follow up for cardiovascular disease events. Hippocrates, 8, 2004, 2, 78-80

15. Opie Lionel H, H.-H.Parving. Diabetic nephropathy. Can renoprotection be extrapolated to cardiovascular protection?. *Circulation* 106, 2002, 643-645
16. Ritz Eberhard. Albuminuria and vascular damage. *N Engl J Med.*, 348, 2003, 2349-2351
17. Ruilope Luis. New European guidelines for management of hypertension: what is relevant for the nephrologist
18. Strippoli G.F and all. Clinical and therapeutic aspects of diabetic nephropathy *J Nephrol* 2003; 16: 487 - 499
19. Tagle R, M.Acevedo, D.Vidt. Microalbuminuria: is it a valid predictor of cardiovascular risc?., *Cleveland Clinic J of Med*, 2003, 70; 3;255
20. Tuttle K.R. Renal manifestations of the metabolic syndrome. *Nepr.Dial.Transpl.* 20, 2005, 861-864
21. Victorsdotir Olof and all. Prevalence of chronic kidney disease based on estimated glomerular filtration rate and proteinuria in Icelandic adults. *NeprDialTranspl*, 2005, 20,1799-1807
22. Vigill L and all. Fasting plasma glucose predict the development of renal insufficiency in essential hypertensive patients with metabolic syndrome. *J Hypertens* 21,Suppl.4, 2003, abstr.S16
23. Winocour P.H. Effective diabetes care: a needs for realistic targets. *BMJ* 324, 2002, 1577-1580