

Dr. Pál Klára

Mikroalbuminuria jelentősége a napi gyakorlatban

Összefoglalás

A mikroalbuminuria a korai vesekárosodás jele diabetes mellitusban. Rendszeres vizsgálata a diabeteses betegek gondozása során az alapvető feladatok közé tartozik. Mivel ma már tudjuk, hogy az általános vaszkuláris károsodás markere is, ezért vizsgálata a hipertóniás, valamint a magas kardiovaszkuláris rizikójú betegek körében is javasolt. A rizikómarkerek azonosítása a gyakorló orvos számára mindenekelőtt azért fontos, hogy segítségükkel a kockázat mértéke szerint osztályozza betegeit. A mikroalbuminuria a szubklinikus érbetegség megnyilvánulása, ezért progressziója tükrözheti ez utóbbi súlyosbodását, a mikroalbuminuria regressziója viszont minden bizonnyal javulást jelez. Ennél fogva a mikroalbuminuria változása a kardiovaszkuláris kórjóslat újabb lehetséges prognosztikai tényezője. Bár e lehetőség további tanulmányozása mindenképpen szükséges, és ugyanakkor vonzó lehetőség, ha ezáltal a rizikóstatusz alapú osztályozást és az alkalmazott kezelés kórjóslatra kifejtett hatásának ellenőrzését segítő, egyszerű eszköz birtokába jutunk.

Bevezetés

A diabetes mellitus és a hipertónia a háziorvosi praxisban előforduló idült megbetegedések között a gyakoriságot tekintve előkelő helyen szerepelnek, és a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás rizikótényezői között meghatározó jelentőségűek. A célszervek, valamint az érrendszer károsodásának mechanizmusa még sok szempontból nem tisztázott, de az endotelsejtek diszfunkciója alapvető patogenetikai tényező lehet. A vizeletben kis mennyiségben megjelenő

albumin, ún. mikroalbumin a diabeteses és hipertenzív nefropátia korai jelzője.¹ Napjainkban azonban jelentősége túlmutat ezen. Az egész szervezetet érintő kiterjedt endotel diszfunkció, az általános vaszkuláris károsodás, és így a fokozott kardiovaszkuláris kockázat markere is. A mikroalbuminuria feltehetően azért képes jelezni a fokozott szív-érrendszeri kockázatot, mert az érendotel korai és generalizált, többféle ateroszklerotikus rizikófaktorok iránti fogékonyság miatt kialakuló működészavar következtében jelenik meg.^{2,3,4} Identifikálására használt értékek elsősorban diabeteses betegeken végzett vizsgálatokból származnak. Több vizsgálat tanúsága szerint már a jelenleg elfogadott értékeknél alacsonyabb mértékű albuminuria is összefüggést mutat a kardiovaszkuláris események gyakoriságával. A mikroalbumin meghatározása a pontosabb rizikófelmérsben nyújthat segítséget, de intenzitásának változása spontán, vagy terápiás beavatkozás hatására a kardiovaszkuláris kórjóslat újabb lehetséges prognosztikai tényezője. Vonzó lehetőséget kínál ezen egyszerűen kivitelezhető meghatározás a rizikóstatusz alapú osztályozásban, a még pontosabb rizikófelmérsben, valamint az alkalmazott kezelés kórjóslatra kifejtett hatásának ellenőrzésében. A gyógyszeres kezelés elkezdésének szükségességét is pontosíthatja a klinikus számára.

Albuminuria kialakulásának patomechanizmusa

Az albuminuria oka a glomerulusokban található kapillárisok sérülése, permeabilitásuk növekedése, a kiterjedt vaszkuláris károsodás részeként. Háttérben fontos szerepe van a hemodinamikai tényezőknek, a vérnyomás, illetve ennek következtében az intraglomeruláris kapilláris nyomás növekedésének, a glomerulus basalmembrán károsodásának, a negatív töltés elvesztésének, mely eleinte szelektív fehérjekiválasztást eredményez.

Perzisztáló mikroalbuminuria esetén megnövekszik a vizeletben kiválasztott IgG mennyisége. A glomeruláris filtrációs ráta (GFR) akkor kezd csökkenni, amikor az albumin exkréciós ráta 100–300 mg/die tartományba kerül. Ettől kezdve évente 10 ml/min/1,73 m²-el irreverzibilisen csökken tovább. Ennek magyarázata a mesangiális expanzió. A szérum kreatinin szint emelkedni kezd, ha a GFR 50 ml/min/1,73 m² alá csökkent. Jelentős faktornak tűnnek a tartós hiperglikémia következtében a nem enzimikus glikoziláció végtermékei (AGE) is, a citokinek felszaporodása, a diszlipidémia kialakulása, az endotelfunkció károsodása. A diszfunkciós endotel sok endotelint és kevés NO-t termel, aminek vazokonstriktio és trombogenezis lesz a következménye.^{5,6} A kórfolyamat elindítása mellett a hipertónia és a tartós hiperglikémia a progresszió elősegítésében is döntő jelentőségűek.^{7,8}

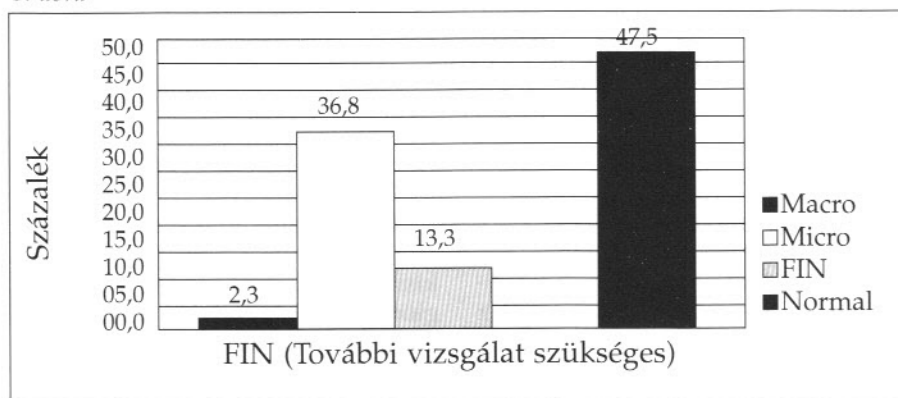
A mikroalbuminuria kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás prediktív tényezője

Az utóbbi évek vizsgálatai alapján a mikroalbuminuria stádiumának klinikai jelentősége felértékelődött. Ma már számos tanulmány igazolta, hogy a mikroalbuminuria háttérben kimutatható endotelkárosodás nemcsak a nefropátia, hanem kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás prediktív tényezője is. Napjainkban már elfogadott tény, hogy az albuminuria diabetesztől függetlenül is az általános vaszkuláris károsodás markere. Meghatározása nemcsak diabeteses, de hipertóniás, kardiológiai, angiológiai betegek ellátása során is indokolt.^{9,10,11,12}

A diabetes mellitus előfordulása növekvő tendenciát mutat. Jelenleg 151 millió embert érint világszerte, melynek 90–97% át a 2-es típusú diabetes teszi ki. A WHO adatai szerint 2025-ben több mint 300 millió embert fog érinteni a betegség. 2-es típusú diabetesben a hipertónia prevalenciája 40–70%. Diabeteses

Dr. Pál Klára
Mohács Városi Kórház
Belgyógyászati Osztály
7700 Mohács, Szepessy tér 7.

1. ábra



A microalbuminuria általános prevalenciája (Magyarország)

DEMAND (*developing education on mikroalbuminuria for awareness of renal and cardiovascular risk in diabetes*) – **Nemzetközi mikroalbuminuria szűrőkampány 2-es típusú diabéteszes betegekben**

nefropátia a betegek 40%-ánál alakul ki, mely a végstádiumú vesebetegség 40%-át teszi ki. A diabétesz felfedezésekor a betegek 30–40%-a már mikroalbuminuriás, és ezen esetekben kétszeresére nő a kardiovaszkuláris események rizikója. Ezen adatok is jelzik milyen nagyszámú beteget érinthet ezen marker meghatározása.

A mikroalbuminuria meghatározása

Az albuminuria kialakulásában három stádiumot különíthetünk el: normo-, mikro-, makroalbuminuriát. (Számszerű értékek a 1-es táblázatban láthatók.)

Mikroalbuminuria jelenléte a szokványos minőségi fehérjedetektálási szűrővizsgálatokkal nem mutatható ki, csupán nagy érzékenységgű, specifikus albumin meghatározási eljárásokkal. A mérési módszerek többfélék (immunoturbidimetria, RIA stb.) és igényesek, a vizelet-

minták kezelése is nagy pontosságot igényel. A rutin diagnosztikában használatos tesztcsíkokkal, illetve sulfosalicylsav-próbával csak a makroalbuminuria mutatható ki. A mikroalbuminuria meghatározásakor tudnunk kell, hogy az individuális variabilitása nagy, ezért a diagnózis felállításához 3–6 hónapon belül végzett három mérés eredménye szükséges. Az adott beteget csak ezen mérések eredménye alapján kategorizálhatjuk. Legalább kettő kóros eredmény szükséges a diagnózis felállításához. A diagnózis kimondása előtt minden egyéb, fehérjeürítést okozó tényezőt (húgyúti infekció, szívelégtelenség, nem diabéteszes vesebetegségek, lázas állapot, jelentős fizikai aktivitás gyógyszerek) ki kell zárni. Negatív eredmény esetén évente ismétlés javasolt. A mikroalbuminuria szűrővizsgálatára háromféle vizeletgyűjtési módszer tekinthető elfogadhatónak, de az irodalomban vitatott, melyiket a legcélszerűbb használni. A legmegbízhatóbb a 24 órás vizeletgyűjtés.

tés, ezt tekintik legelfogadhatóbbnak, de kényelmi és pontossági okok miatt kivitelezése ambuláns, idős betegek esetében sokszor nehezen megoldható. A másik lehetőség a meghatározott ideig, pl. 4 óra, vagy pontosan gyűjtött reggeli első vizeletből az albuminkoncentráció (exkréciós ráta) meghatározása. A harmadik lehetőség a nem gyűjtött ("random spot collection"), lehetőleg reggeli első vizeletből történő kreatinin és albumintartalom meghatározás, és a mikroalbuminuriát a kreatinin tartalomra vonatkoztatjuk.¹³ Ezen meghatározásnál nemek közötti különbségtétel is javasolt. (1. táblázat)

A szűrőprogramban 32248 beteg vett részt a világ 34 országából 2003-ban. Magyarország 953 beteg bevonásával csatlakozott a programhoz. Az eredmények figyelemreméltóak és elgondolkodtatóak (1. ábra).

A részletes ismertetéstől eltekintve kiemelném, hogy hazánkban is a nemzetközi adatokkal egyezően a 2-es típusú diabéteszes betegek között kb. 50%-ra tehető az albuminuria prevalenciája. Ezen betegeknél a nefropátia progressziója mellett rendkívül magas a kardiovaszkuláris kockázat is. Kezelésük, gondozásuk fokozott figyelmet, háziorvos-, valamint kardiológus és nefrológus team-munkáját igényli. Az alapellátásra hárul a legfontosabb és legnehezebb feladat. A primer prevenció, a mikroalbuminuria kialakulásának megelőzése a veszélyeztetett betegcsoportban. A beteg edukációja, a rizikótényezők eliminálása mellett a korszerű terápia fegyvertárát is igénybe kell venni. Kiemelten az ACE gátlók és angiotenzinreceptor-blokkolók használatát¹⁴ a tenzió csökkentése mellett, az endotel funkció javítása, vagy a már fennálló

1. táblázat

Kategória	24 órás gyűjtés, albuminürítés	Egyszerű gyűjtés, albuminkoncentráció	Reggeli első minta, albumin/kreatin hányados
Normoalbuminuria	<30 mg/nap	<20µg/min	<2,5 mg/mmol (ffi) <3,5 mg/mmol (nők)
Microalbuminuria	30–300 mg/nap	20–200µg/min	2,5–25 mg/mmol (ffi) 3,5–35 mg/mmol (nők)
Macroalbuminuria	>300 mg/nap	>200 µg/min	>25 mg/mmol (ffi) >35mg/mmol (nők)

mikroalbuminuria csökkentése céljából. Mikroalbuminuria szűrésének és ezen marker követésének fontos szerepe van a vaszkuláris rizikó, az endotel diszfunkció követésében és a terápia meghatározásában.¹⁵

Irodalomjegyzék:

- Gilbert RE, Cooper ME, et al. Mikroalbuminuria: prognostic and therapeutic implications in diabetes mellitus. *Diabet Med* 1994; 11: 636-645.
- Stehouwer CDA, Nauta JJP, et al. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease and endothelial dysfunction in non-insulindependent diabetes mellitus. *Lancet* 1990; 340:319-323.
- Yudkin JS, Forrester RD, et al. Mikroalbuminuria as predictor of vascular disease in non diabetic subjects. *Lancet* 1988; 2:530-533.
- Wachtell K, Ibsen H, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Intern Med* 2003; 139:901-906.
- Panayiotou BN. Mikroalbuminuria: pathogenesis, prognosis and management. *J Int Med Res* 1994; 22:181-201.
- Johnstone MT, Creager SJ, et al. Impaired endothelium dependent vasodilatation in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1993;88:2510-2516.
- Sean FD, Hertz C. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Int Med* 1997; 157: 1413-1418.
- Parving HH. Mikroalbuminuria in essential hypertension and diabetes mellitus. *J Hypertens* 1996; 14: 89-94.
- Hillege HL, Fidler V, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106 (14):1777-82.
- Diabetologia 1989;32
- Deckert T, Feldt-Rasmussen B, et al. Albuminuria reflects widespread vascular damage.: 219-226.
- Martin K, Rutter MB, et al. Significance of silent ischemia and mikroalbuminuria in predicting coronary events in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:56-61.
- Heikki Miettinen, Steven M. Haffner et al. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke* 1996;27: 2033-2039.
- Jermendy Gy, Farkas K, et al. Mit tekintünk az albumin-creatinin hányados alapján a mikroalbuminuria határértékének? *Diab Hungarica* 2000; 8: 189-190.
- Parving HH, Lehnert H, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl Med* 2001;345:870-878.
- Mogensen CE, Keane WF, et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to mikroalbuminuria. *Lancet* 1995;346:1080-1084.

Mit tehetünk a szív és érrendszeri megbetegedések folytán bekövetkező halálozás csökkentése érdekében hazánkban?

Vizsgálatok bizonyítják, hogy a gyakran együtt előforduló, különböző anyagcsere és keringési kórképeket magába foglaló klinikai tünetegyüttes, a metabolikus szindróma a lakosság közel egytizedét érinti. A Novartis Hungaria Kft. gyógyszergyár által támogatott, pontszerző előadás-sorozatának 6 helyszínén, több mint 500 háziorvos ismerhette meg a legkorszerűbb kutatási eredményeket, a diagnosztizálás és kezelés legújabb módszereit.

A programsorozat célja az volt, hogy felhívja a háziorvosok figyelmét a „holisztikus szemléletű gyógyítás” fontosságára. A figyelemfelkeltésen túl a Budapesten, Kecskeméten, Győrben, Békéscsabán, Nyíregyházán és Zalaegerszegen megtartott előadásokon a legelismertebb hazai szaktekintélyektől ismerhették meg a háziorvosok a metabolikus szindróma diagnosztizálásának, kezelésének legújabb elveit.

A szindróma felismerésében és a kezelési stratégia kialakításában kíván segítséget nyújtani a Magyar Diabetes Társaság Metabolikus Munkacsoportja Prof. Dr. Jermendy György és Prof. Dr. Halmos Tamás professzorok vezetésével. A munkacsoport célja a metabolikus szindróma diagnosztikájának, szűrésének, kezelésének egységes szempontok szerinti kialakítása. A Metabolikus Munkacsoporton kívül több jelentős orvosszakmai társaság is egyetértett az összefogás fontosságával a metabolikus szindróma elleni küzdelemben. Konszenzus értekezletükön a szindróma felismerését megkönnyítő összefoglaló táblázatot tettek közzé, amely hasznos segítség minden háziorvos illetve szakorvos számára.

A Novartis támogatásával valósult meg az eddigi legnagyobb, közel 50.000 beteget érintő, reprezentatív orvosi felmérés, amelynek során a lakosság szív- és érrendszeri megbetegedéseinek kockázatát mérték fel és értékelték.

A vizsgálat eredményeinek tanúsága szerint az összkoleszterinszint az esetek több mint kétharmadában a kórosan magas tartományba esett, a megvizsgáltak 40 százalékának magasabb a vérnyomása az ideálisnál. A vizsgált férfiak több mint harmada, a nők több mint fele erősen veszélyeztetett hasi típusú elhízása miatt. A férfi lakosság

több mint 25, a nők több mint 20 százalékánál rendkívül magas volt a 10 évre kivetített szív- és érrendszeri megbetegedés kockázata.

A fenti adatokból egyértelműen kitűnik, hogy mennyire sürgős és fontos az orvosok folyamatos tájékoztatása, képzése. Az esemény szervezői és előadói remélik, hogy a programsorozat eredményeként a jövőben jóval kevesebben szenvednek majd e betegségszort súlyos következményeitől.

MAGYAR OLIMPIKON ORVOSOK

IDŐSZAKI KIÁLLÍTÁS
A SEMMELWEIS ORVOSTÖRTÉNETI MÚZEUMBAN
2004. III. 23 - 2004. IX. 30.

SEMMEIWEIS ORVOSTÖRTÉNETI MÚZEUM
BUDAPEST, I. KERÜLETI ÁRPÁD UTCA 4-6.
201 45 77 17 53 533
SEMMEIWEIS@MUSEUM.HU
WWW.SEMMEIWEIS.MUSEUM.HU