

Renální a kardiovaskulární důsledky albuminurie

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Souhrn

Albuminurie zvyšuje renální i kardiovaskulární riziko v běžné populaci i u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. U pacientů s chronickým onemocněním ledvin je redukce albuminurie spojena se snížením rizika terminálního selhání ledvin i kardiovaskulárního rizika. Současné postupy snižující albuminurii o 20–30 % jsou spojeny s podobnou redukcí renálního rizika. Do budoucna je třeba zaměřit maximální úsilí na účinnější redukci albuminurie jak efektivnější blokádou systému renin-angiotensin-aldosteron, tak i dalšími postupy (např. inhibicí receptorů pro endotelin).

Albuminurie a riziko vývoje chronického onemocnění ledvin v běžné populaci

Posoudit riziko albuminurie a proteinurie pro vývoj chronického onemocnění ledvin v běžné populaci je obtížné, zejména proto, že ve větších populačních průřezových studiích byli pacienti obvykle vyšetřováni jen jednorázově (výskyt proteinurie, resp. albuminurie mohl být jen přechodný), často jen diagnostickými proužky a u zařazených subjektů nebylo obvykle možno vyloučit (vzhledem k absenci podrobného vyšetření), že je již přítomno dosud nedиагностikované chronické onemocnění ledvin (Iseki et al., 1996).

V holandské studii PREVEND byl sledován vývoj renální funkce u 6 022 osob bez známého renálního onemocnění, se vstupně negativním močovým sedimentem a kalkulovanou glomerulární filtrací vyšší než 60 ml/min/1,73 m² (Verhave et al., 2004). Po průměrné době 4,2 let došlo k poklesu glomerulární filtrace pod 60 ml/min/1,73 m² u 253 pacientů (4,2 %). Pacienti, u nichž došlo k vývoji chronického onemocnění ledvin, byli ve srovnání s vyšetřovanými, u kterých zůstala glomerulární filtrace vyšší než 60 ml/min/1,73 m², častěji mužského pohlaví, byli starší, měli vyšší střední krevní tlak, vyšší hodnoty cholesterolu, glykémie, albuminurie (13,5 vs. 8,7 mg/24 h) a nižší vstupní glomerulární filtrace (91,3 vs. 66,9 ml/min/1,73 m²). Vstupní albuminurie byla rozhodujícím prediktorem vývoje chronického renálního onemocnění i po korekci na ostatní faktory (relativní riziko bylo 1,3 po logaritmicky transformovanou albuminurii).

Albuminurie a kardiovaskulární riziko v běžné populaci

V běžné populaci byl význam albuminurie pro kardiovaskulární riziko až do nedávna nejasný. V již zmíněné studii PREVEND korelovala u 40 548 obyvatel holandského města Groningen (vzorku běžné populace) vstupní albuminurie s celkovou, kardiovaskulární i nekardiovaskulární mortalitou (Hillege et al., 2002). Zdvojnásobení albuminurie bylo spojeno se vzestupem kardiovaskulární mortality o 29 % a nekardiovaskulární mortality o 12 %. Mikroalbuminurie se vyskytovala dvakrát častěji u mužů než u žen (Verhave et al., 2003). Albuminurie tak může být (vedle zvýšené prevalence obezity, diabetu a hypertenze) jedním z faktorů, které přispívají ke zvýšené kardiovaskulární mortalitě mužské části populace. Dle autorů studie PREVEND by mohla být albuminurie využita jako časný marker cévního poškození asociovaný s kardiovaskulárními rizikovými faktory pro screening pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Prevalence nově diagnostikovaných (dalších) kardiovaskulárních rizikových faktorů byla ve studii PREVEND

61 % u pacientů s mikroalbuminurií (albuminurie > 20 mg/l), ale jen 39 % u pacientů s normoalbuminurií. Pro vyhledávání osob s kardiovaskulárními rizikovými faktory měla mikroalbuminurie sice jen nízkou senzitivitu (12 %), ale vysokou specifitu (96 %) a pozitivní prediktivní hodnotu (70 %).

V nedávno publikované metaanalýze (Matsushita et al., 2010) bylo hodnoceno 105 872 účastníků ze 14 studií, ve kterých byl stanoven poměr albumin/kreatinin v moči, a 1 128 310 účastníků ze sedmi studií, u nichž byla k dispozici jen proteinurie stanovená pomocí diagnostických proužků. Mortalita souvisela s kalkulovanou glomerulární filtrací a albuminurií bez jednoznačné interakce mezi oběma těmito faktory. Mortalita stoupala při poklesu glomerulární filtrace pod 75 ml/min/1,73 m². Ve srovnání s glomerulární filtrací 95 ml/min/1,73 m² byla u pacientů s glomerulární filtrací 60 ml/min/1,73 m² mortalita o 18 % vyšší, u pacientů s glomerulární filtrací 45 ml/min/1,73 m² o 57 % vyšší a pacienti s glomerulární filtrace 15 ml/min/1,73 m² měli mortalitu 3,14krát vyšší. Albuminurie byla asociována s mortalitou bez definovatelného prahu. Pacienti s poměrem albumin/kreatinin 1,1 mg/mmol, resp. 33,9 mg/mmol, měli mortalitu 1,2krát, resp. 2,22krát vyšší ve srovnání s pacienty s albuminurií 0,6 mg/mmol kreatininu. Albuminurie (ale i proteinurie stanovená diagnostickými proužky) predikovala nejen celkovou mortalitu, ale i kardiovaskulární mortalitu. Kalkulovaná glomerulární filtrace < 60 ml/min/1,73 m² a albuminurie > 1,1 mg/mmol (cca 10 mg/24 h) jsou v běžné populaci nezávislými prediktory mortality.

Albuminurie a progres chronické renální insuficience

Mezi rizikové faktory progres chronického onemocnění ledvin (CKD) patří snížený počet nefronů, hypertenze, obezita, vysoký příjem bílkovin, anémie, proteinurie, dyslipidémie, hyperurikémie, hypoproteinémie, kouření a kardiovaskulární onemocnění (Taal, Brenner, 2006, 2008).

Faktory progres chronické renální insuficience byly hodnoceny v rámci sekundární analýzy několika různých studií. Hlavním faktorem vzniku a progres chronického renálního onemocnění u diabetiků (Atkins et al., 2005; Retnakaran et al., 2006) a progres chronického renálního onemocnění u nediabetiků (Jafar et al., 2001) je nepochybně albuminurie, resp. proteinurie.

Sekundární analýza 1 647 pacientů s diabetem 2. typu a proteinurií ze studie IDNT (Atkins et al., 2005) prokázala, že vstupní proteinurie byla rozhodujícím faktorem progres chronické renální insuficience (zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu nebo vývoj terminálního selhání ledvin) – každé zdvojnásobení vstupní proteinurie zdvojnásobilo riziko selhání ledvin. Naopak každé snížení proteinurie o 50 % po 12 měsících terapie vedlo ke snížení renálního rizika o více než 50 % (relativní riziko 0,44).

Albuminurie ale není ani u diabetiků 2. typu jediným rizikovým faktorem vzniku renální dysfunkce. Z 5 102 pacientů s diabetem 2. typu (Retnakaran et al., 2006) se během 15 let u 38 % vyvinula albuminurie a u 29 % renální dysfunkce (pokles glomerulární filtrace pod 60 ml/min/1,73 m²). Renální dysfunkce se vyvinula u 51 pacientů bez předcházející albuminurie. O vzniku renální dysfunkce u pacientů s diabetem rozhodují tedy vedle albuminurie i jiné faktory (např. věk, ženské pohlaví, systolický krevní tlak).

Dle sekundární analýzy studie MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) byla u 840 pacientů s glomerulární filtrací 13–55 ml/min/1,73 m² (MDRD Group, 1997) rychlost poklesu glomerulární filtrace u pacientů s proteinurií > 1 g/24 hodin, resp. > 3 g/24 hodin 1,51krát, resp. 2,71krát vyšší než u pacientů s proteinurií < 0,25 g/24 hodin. Diagnóza polycystických ledvin byla rozhodujícím faktorem progresu u pacientů s nízkou proteinurií. Dosažení nižšího cílového tlaku (125/75 mm Hg vs. 140/90 mm Hg) ovlivnilo rychlost progresu renální insuficience pouze u pacientů s proteinurií > 1 g/24 hodin. Albuminurie tedy interaguje i s dalšími renálními rizikovými faktory, např. krevním tlakem.

Těsný vztah mezi proteinurií a renálním rizikem (zdvojnásobením sérové koncentrace kreatininu nebo vývojem terminálního selhání ledvin) byl také prokázán u 1 860 pacientů s nediabetickým chronickým onemocněním ledvin léčených v jedenácti různých studiích inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE). Každý vzestup proteinurie o 1 g/24 hodin byl spojen s 5,56krát vyšším renálním rizikem (Jafar et al., 2001). I u nediabetických pacientů s chronickým onemocněním ledvin (273 pacientů ze studie REIN) bylo možno prokázat vztah mezi krátkodobou změnou proteinurie a reziduální proteinurií (3 měsíce po zahájení terapie inhibitory ACE) a změnou glomerulární filtrace za průměrnou dobu 31,3 měsíce (Ruggenti et al., 2003).

Podobně bylo možno prokázat vztah mezi rychlostí progresu renální insuficience a vstupní proteinurií i vývojem proteinurie šest měsíců po zahájení antihypertenzní léčby v sekundární analýze 1 094 afroamerických pacientů ze studie AASK (Lea et al., 2005).

Individuální renální riziko (zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu nebo vývoj terminálního selhání ledvin) by mělo být možné předpovědět na základě výpočtu skóre renálního rizika. Všechna dosud publikovaná skóre renálního rizika (Keane et al., 2006, Kent et al., 2007, Wakai et al., 2006) zahrnují jako jeden z prediktorů albuminurii.

Pro pacienty s diabetem 2. typu a proteinurií bylo skóre kalkulováno na základě mnohorozměrné analýzy bazálních parametrů studie RENAAL (Keane et al., 2006). Skóre bylo kalkulováno z následující rovnice: $1,96 \times \log(\text{poměr albumin/kreatinin v moči [g/g]}) - 0,78 \times \text{sérový albumin [g/dl]} + 1,28 \times \text{sérový kreatinin [mg/dl]} - 0,11 \times \text{hemoglobin [g/dl]}$. Rozdělení pacientů na kvartily dle jednotlivých parametrů ukázalo, že pacienti v nejvyšším kvartilu poměru albumin/kreatinin v moči měli ve srovnání s pacienty v nejnižším kvartilu 14,7krát vyšší renální riziko. Při rozdělení na kvartily podle skóre renálního rizika byl rozdíl mezi nejvyšším a nejnižším kvartilem ještě výraznější (49krát vyšší renální riziko).

Pro pacienty s nediabetickým onemocněním ledvin bylo skóre renálního rizika kalkulováno na základě dat z kohorty pacientů z několika studií sledujících léčbu inhibitory ACE (Kent et al., 2007). Prediktory renálního rizika byly věk, sérová koncentrace kreatininu, proteinurie a systolický krevní tlak. Pacienti, kteří byli dle tohoto skóre v nejvyšším kvartilu, měli ve srovnání s pacienty v nejnižším kvartilu více než 60krát vyšší renální riziko. Zajímavé bylo, že účinek inhibitorů ACE byl přítomen pouze u pacientů, kteří byli dle kalkulovaného skóre ve třetím a čtvrtém kvartilu, ale po rozdělení dle proteinurie i v těchto kvartilech pouze u pacientů s proteinurií > 500 mg/24 hodin.

Albuminurie (proteinurie) je tedy u diabetiků i nediabetiků s chronickým onemocněním ledvin rozhodujícím (ale nikoli jediným) prediktorem renálního rizika. Albuminurie může ale predikovat odpověď na některé terapeutické postupy (léčbu inhibitory ACE nebo blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II) lépe než

kalkulovaná skóre renálního rizika (zahrnující i parametry touto léčbou neovlivnitelné).

Albuminurie a kardiovaskulární riziko u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Ve studii LIFE, ve které bylo 8 206 pacientů s hypertenzí a hypertrofií levé komory randomizováno k užívání losartanu či atenololu a sledováno v průměru 4,8 roku, závisela kardiovaskulární morbidita nejen na vstupní albuminurii, ale i na albuminurii na konci prvního roku léčby (Ibsen et al., 2005). Výskyt predefinovaných kardiovaskulárních příhod (kardiovaskulární mortalita, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozková příhoda – celkem i jednotlivě) byl 5,5 % u pacientů s nízkou vstupní i roční albuminurií, 9,4 % u pacientů s vysokou vstupní a nízkou roční albuminurií, 8,6 % u pacientů s nízkou vstupní a vysokou roční albuminurií a 13,5 % u pacientů s vysokou vstupní i roční albuminurií. Tyto změny byly nezávislé na dosažené kontrole krevního tlaku. U hypertenzních pacientů s hypertrofií levé komory by tak měla být albuminurie nejen monitorována, ale i maximálně redukována. Subanalýza uvedené studie LIFE pro 1 063 pacientů s diabetem, hypertenzí a hypertrofií levé komory potvrdila vztah mezi vstupní albuminurií a kardiovaskulárními příhodami a redukcí albuminurie vedla k poklesu celkové mortality (Ibsen et al., 2006).

Sekundární analýza již citované studie RENAAL prokázala, že pacienti se vstupní albuminurií > 3 g/g vyloučeného kreatininu měli ve srovnání s pacienty s nízkou albuminurií (< 1,5 g/g kreatininu) 1,92krát vyšší riziko kardiovaskulární příhody a 2,7krát vyšší riziko srdečního selhání. Albuminurie byla nejsilnějším prediktorem kardiovaskulárních příhod. Padesátiprocentní redukce albuminurie po šesti měsících léčby byla spojena s poklesem výskytu kardiovaskulárních příhod o 18 % a srdečního selhání o 27 %. Nejen vstupní albuminurie, ale také dosažená změna albuminurie je tedy u pacientů s diabetem 2. typu a proteinurií prediktorem kardiovaskulární morbidity a vývoje srdečního selhání (De Zeeuw et al., 2004).

Ve studii ABCD byla pětiletá mortalita diabetiků 2. typu 3 % u normoalbuminurických, 11 % u mikroalbuminurických a 25 % u proteinurických pacientů (Schrier et al., 2007).

Albuminurie je tak u pacientů s chronickým onemocněním ledvin modifikovatelným nezávislým kardiovaskulárním rizikovým faktorem.

Co je u pacientů s chronickým onemocněním důležitější – kardiovaskulární nebo renální riziko?

Prognózu pacientů s chronickým onemocněním ledvin zásadně ovlivňuje pokročilost chronické renální insuficience a věk (Agarwal, 2005). Analýza souboru 209 622 amerických veteránů s chronickým onemocněním ledvin stadia 3–5, kteří byli sledováni v průměru 3,2 roku (O'Hare et al., 2007) prokázala, že mortalita i progresu do terminálního selhání ledvin měla negativní vztah ke vstupní kalkulované glomerulární filtraci. U pacientů se srovnatelnou vstupní kalkulovanou glomerulární filtrací měli ale starší pacienti ve srovnání s mladšími vyšší mortalitu a nižší riziko progresu do terminálního selhání ledvin. Glomerulární filtrace, při níž riziko vývoje terminálního selhání ledvin překročilo riziko úmrtí, proto výrazně kolísala s věkem a byla 45 ml/min/1,73 m² u pacientů ve věkové kategorii 18–44 let a jen 15 ml/min/1,73 m² ve věkové kategorii 65–84 let. U pacientů starších než 85 let bylo riziko úmrtí vždy vyšší než riziko vývoje terminálního selhání ledvin. U pacientů s kalkulovanou glomerulární filtrací < 45 ml/min/1,73 m² měli starší pacienti významně nižší pravděpodobnost rychlé progresu (> 3 ml/min/1,73 m²) než pacienti mladší. Věk tedy významným způsobem modifikuje

rychlost progresu chronické renální insuficience. Tento náález poněkud zpochybňuje uniformní klasifikaci chronického onemocnění ledvin stejnou pro všechny věkové skupiny.

V nedávno publikované analýze 88měsíčního průměrného sledování 1 666 nediabetických pacientů (průměrného věku 49,9 let) vyšetřovaných pro studii MDRD (Menon et al., 2008) bylo riziko vývoje terminálního selhání ledvin (které se vyvinulo během doby sledování u 56 % sledované kohorty) asi čtyřikrát vyšší než riziko úmrtí a riziko úmrtí bylo vyšší než riziko vývoje terminálního selhání ledvin jen u pacientů starších 65 let. Výrazně nižší poměr rizika úmrtí nebo terminálního selhání ledvin ve studii MDRD ve srovnání s výše citovanou observační studií 209 622 amerických veteránů (O'Hare et al., 2007) byl zřejmě způsoben relativně nízkým průměrným věkem a kardiovaskulárním rizikem pacientů randomizovaných do studie MDRD.

Závěry

Proteinurie zvyšuje v běžné populaci i u pacientů s chronickým onemocněním ledvin kardiovaskulární i renální riziko. Redukce proteinurie kardiovaskulární i renální riziko snižuje, dosavadní postupy zaměřené na kontrolu krevního tlaku a podávání inhibitorů systému renin-angiotensin-aldosteron jsou účinné, většina léčených pacientů s chronickým onemocněním ledvin ale přes léčbu progreduje do terminálního selhání ledvin a jejich reziduální kardiovaskulární riziko zůstává vysoké. Je proto nutné vyvinout další postupy, které by albuminurii snižovaly efektivněji. Účinnější inhibice systému renin-angiotensin-aldosteron (vyšší dávky inhibitorů ACE či blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II, jejich kombinace s inhibitory reninu či antagonisty aldosteronu), která vede k dalšímu poklesu albuminurie, je nebo bude testována v randomizovaných kontrolovaných studiích zaměřených na redukci kardiovaskulárního i renálního rizika. V experimentu i klinických studiích jsou testovány i další možné antialbuminurické intervence (inhibice endotelinu, proteinkinázy C, inhibice TNFα aj.).

Literatura

Agarwal R. The challenge of discovering patient-level cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73:1340–1342.

Atkins RC, Brighenti EM, Lewis JB, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2004;45:281–287.

De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 1 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004;110:921–927.

Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777–1782.

Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular event in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005;45:198–202.

Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, et al. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? The LIFE study. *Diabetes Care* 2006;29:595–600.

Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y, et al. Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening. *Kidney Int* 1996;49:800–805.

Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 2001;60:1131–1140.

Keane WF, Zhang Z, Lyle PA, et al. Risk scores for predicting outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:761–767.

Kent DM, Jafar TH, Hayward RA, et al. Progression risk, urinary protein excretion, and treatment effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in nondiabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1959–1965.

Kidney Disease Outcomes Quality Initiative: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1–S266.

Lea J, Greene T, Hebert L, et al. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 2005;165:947–953.

Matsushita K, van der Velde M, Astor BC. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073–2081.

Menon V, Wang X, Sarnak MJ, et al. Long-term outcomes in nondiabetic chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73:1310–1315.

Modification of Diet in Renal Disease Study Group: Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997;51:1908–1919.

O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2758–2765.

Ozyilmaz A, Bakker SJ, de Zeeuw D, et al. Selection on albuminuria enhances the efficacy of screening for cardiovascular risk factors. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3560–3568.

Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2027–2037.

Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, et al. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes. U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006;55:1832–1839.

Ruggenti P, Perna A, Remuzzi G, et al. Retarding progression of chronic renal disease: the neglected issue of residual proteinuria. *Kidney Int* 2003;63:2254–2261.

Taal MW, Brenner BM. Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: developing renal risk scores. *Kidney Int* 2006;70:1694–1705.

Taal MW, Brenner BM. Renal risk scores: progress and prospects. *Kidney Int* 2008;73:1216–1219.

Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JG, et al. Cardiovascular risk factors are differently associated with urinary albumin excretion in men and women. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1330–1335.

Verhave JC, Gansevoort RT, Hillege HL, et al. An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population. *Kidney Int* 2004;66 (Suppl 92):S18–S21.

Wakai K, Kawamura T, Endoh M, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2800–2808.