

disease, and uric acid: a pathogenetic link? *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1909–1919.

Kuzkaya N, Weissmann N, Harrison DG, et al. Interactions of peroxynitrite with uric acid in the presence of ascorbate and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric oxide synthase. *Biochem Pharmacol* 2005;70:343–354.

Nakagawa T, Mazzali M, Kang DH, et al. Hyperuricemia causes glomerular hypertrypthy in the rat. *Am J Nephrol* 2003;23:2–7.

Siu YP, Leung KT, Tong MK, et al. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006;47:51–59.

Syrjanen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005;15:34–42.

Vanholder R, Patel S, Hsu CH. Effect of uric acid on plasma levels of 1,25(OH)<sub>2</sub>D in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:1035–1038.

## Co rozhoduje o vývoji mikroalbuminurie u normotenzních nediabetiků?

*Branstma AH, Attobari J, Bakker SJL, et al. What predicts progression and regression of urinary albumin excretion in the nondiabetic population? J Am Soc Nephrol 2007;18:637–645.*

**P**rogrese, resp. regrese albuminurie je spojena se zvýšeným, resp. sníženým rizikem renálního a kardiovaskulárního onemocnění bez ohledu na další renální a kardiovaskulární rizikové faktory.

V komentované práci byla využita data ze studie PREVENT (Prevention of Renal and Vascular End stage Disease – Pinto-Sietsma et al., 2000). V rámci této studie byla v letech 1997–1998 vytvořena výběrem ze 40 856 obyvatel holandského města Groningen ve věku 28 až 75 let kohorta 8 592 osob (6 000 s albuminurií > 10 mg/l a 2 592 s albuminurií < 10 mg/l). Tyto osoby byly po střední době 4,2 roku pozvány v letech 2001–2003 k další kontrole. Do doby kontroly 240 osob zemřelo, 1 458 odmítlo další spolupráci a pro potřeby této studie bylo vyřazeno dalších 247 osob, které splnily kritéria diabetu dle American Diabetes Association. Tak byla vytvořena skupina 6 647 nediabetiků, kteří byli dále prospektivně sledováni z hlediska vývoje albuminurie.

Albumin byl sledován nefelometricky (dolní hranice detekce 2,3 mg/l, variační koeficient v rámci eseje, resp. mezi esejemi byl 2,2, resp. 2,6 %). Glomerulární filtrace byla odhadována dle rovnice MDRD. Inzulinová rezistence byla odhadována dle HOMA (součin inzulinu v µU/ml a glykémie v mmol/l nalačno dělený 22,5). Údaje o medikaci byly poskytnuty na základě dotazníku a údajů získaných z lokálních lékáren. Dle albuminurie byly definovány čtyři základní skupiny (albuminurie < 15 = nízká normoalbuminurie, 15–30 = vysoká normoalbuminurie, 30–300 = mikroalbuminurie a > 300 mg/24 h = makroalbuminurie).

Dle vývoje albuminurie po střední době 4,2 let byl stav hodnocen jako regrese (652 pacientů; 9,8 %), stabilizace (5 235 pacientů, 78,8 %) nebo progrese (760 pacientů; 11,4 %) na základě změny základní skupiny. Při alternativním hodnocení regrese jako poklesu albuminurie na méně než 50 % vstupní hodnoty a progrese jako vzestupu albuminurie minimálně na dvojnásobek vstupní hodnoty byl výsledek následujících analýz zcela stejný jako při členění pacientů do čtyř skupin a hodnocení přechodů mezi skupinami.

Pacienti s vyšší albuminurií byli starší, častěji muži, měli vyšší kardiovaskulární rizikové faktory: BMI, krevní tlak, cholesterol a v důsledku toho častěji užívali antihypertenziva i hypolipidemika. Vyšší albuminurie byla také i u této nediabetické populace spojena s vyšší inzulinovou rezistencí, ale jen s minimálními roz-

díly v glykémii nalačno. Pacienti s vyšší albuminurií měli také vyšší CRP.

Pacienti s nízkou normoalbuminurií měli mortalitu 1,4 %, pacienti s vysokou normoalbuminurií 3,1 %, pacienti s mikroalbuminurií 6,8 % a pacienti s makroalbuminurií 9,3 %.

Pomocí postupné multinomické regresní analýzy byly jako hlavní faktory určující vývoj albuminurie identifikovány změny systolického i diastolického krevního tlaku, změny glykémie nalačno a zahájení antihypertenzní léčby ( $p < 0,01$ ). Méně významný vliv na vývoj albuminurie měl věk, pohlaví, BMI, odhadovaná glomerulární filtrace, léčba hypolipidemiky na začátku sledování a změna CRP.

Relativní riziko regrese, resp. progrese albuminurie při poklesu, resp. vzestupu krevního tlaku o 10 mm Hg bylo 0,64, resp. 1,91; pro pokles, resp. vzestup glykémie nalačno o 1 mmol/l to bylo 0,89, resp. 1,09 a pro zahájení, resp. nezahájení antihypertenzní léčby to bylo 0,70, resp. 1,57. Tyto souvislosti nebyly závislé na vstupním krevním tlaku, vstupní glykémii, BMI, vstupní odhadované glomerulární filtraci a albuminurii, ani na změnách CRP během sledování.

### ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.**

*Vývoj albuminurie u nediabetické populace je tedy podobně jako u diabetiků dynamický jev, kde může dojít během cca čtyř let asi u 10 % osob k regresi a u 10 % k progresi nálezů.*

*Přibývá důkazů pro stoupající kardiovaskulární riziko u nediabetické populace i v rámci tzv. normoalbuminurie. V nedávno publikované analýze studie SHS (Strong Heart Study) byla u 3 000 normoalbuminurických amerických indiánů rozdělena normální albuminurie do čtyř kvartilů. Pacienti ve 3. a 4. kvartilu měli během desetiletého sledování ve srovnání s nejnižším kvantilem o 41 %, resp. 72 % vyšší riziko kardiovaskulární příhody (Xu et al., 2007). Je pravděpodobné, že do budoucna bude nutno hranici normoalbuminurie nově definovat.*

*Krevní tlak rozhodujícím způsobem určuje vývoj albuminurie u diabetiků (UKPDS 38, 1998; Yamada et al., 2005). Hypertoniici mají zvýšené riziko vývoje mikroalbuminurie (Bianchi et al., 1999). Riziko mikroalbuminurie závisí jak na vstupním krevním tlaku, tak na jeho změně v průběhu sledování. V komentované studii došlo k progresi albuminurie i u pacientů, u nichž došlo k významnému vzestupu krevního tlaku v rámci hodnot, které jsou v současné době pokládány za normální. Naopak i pokles krevního tlaku v rámci normálních hodnot může být spojen s regresí albuminurie.*

*V komentované studii bylo s regresí albuminurie spojeno nezávisle na změně krevního tlaku i zahájení antihypertenzní terapie, což pravděpodobně souviselo s tím, že u více než 50 % léčených pacientů byla zahájena léčba inhibitory ACE nebo antagonisty angiotensinu, o nichž je dobře známo, že mají i na svém antihypertenzním účinku nezávislý antiproteinurický účinek. Alternativním (dle mého názoru méně pravděpodobným) vysvětlením samostatného efektu zahájení antihypertenzní léčby na albuminurii je možná diskrepance mezi krevním tlakem měřeným v ordinaci a krevním tlakem v domácím prostředí.*

*Dobře dokumentovaným rizikovým faktorem vývoje mikroalbuminurie je u diabetiků glykémie (UKPDS 33, 1998). Přestože byli pacienti s diabetem v komentované studii ze sledování vyřazeni, byla i u těchto nediabetických osob změna glykémie nalačno významným prediktorem vývoje albuminurie (i po vyřazení pacientů s vyšší lačnou glykemií, kteří nesplňovali klasifikační kritéria pro diabetes). Znamená to tedy, že u mikroalbuminurických diabetiků vede ke zvýšení, resp. snížení albuminurie i změna glykémie nalačno v rámci normálních hodnot.*

*Ve vyšším riziku progrese mikroalbuminurie byli i pacienti, kteří již vstupně užívali statiny. Nejpravděpodobnějším důvodem pro toto pozorování je, že v době vytváření kohorty pacientů byly statiny užívány zejména v sekundární prevenci (v komentované studii mělo např. v anamnéze infarkt myokardu 25,1 % pacientů užívajících statiny, ale jen 3,1 % pacientů, kteří statiny neužívali). Alternativní možností je snížení tubulární resorpce albuminu v důsledku inhibice hydroxymethyl-CoA reduktázy v proximálním tubulu ledviny.*

*Hlavní výhodou komentované studie je velký soubor sledovaných osob a informace o vývoji sledovaných parametrů v průběhu času. Nevýhodou je platnost dat jen pro evropskou populaci, získání dat ze vzorku populace, z něhož byli vyselektováni pacienti s vyšší albuminurií a ztráta dosti značné části kohorty z dalšího sledování.*

*Analýza dat nediabetické populace ze studie PREVENT tedy potvrdila vyšší kardiovaskulární riziko již u osob s vysokou normální albuminurií. Progrese albuminurie souvisí i u nediabetických pacientů se vzestupem krevního tlaku a glykémie, překvapivě i v rámci běžně akceptovaných normálních hodnot. Riziko je významně vyšší u pacientů, u nichž nebyla zahájena antihypertenzní terapie (zejména inhibitory ACE a antagonisty angiotensinu). Studie PREVENT na-*

*značuje, že by normotenzní nediabetici s mikroalbuminurií mohli z hlediska renální a kardiovaskulární morbidity a mortality profitovat z redukce krevního tlaku a glykémie i v rámci normálních hodnot k nižším hodnotám. Takováto hypotéza by však měla být potvrzena velkými prospektivními randomizovanými kontrolovanými studiemi.*

#### **Literatura**

Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology, and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis* 1999;34:973–995.

Pinto-Sietsma SJ, Janssen WM, Hillege HL, et al. Urinary albumin excretion is associated with renal functional abnormalities in a nondiabetic population. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1882–1888.

UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–853.

UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UK-PDS 38. *Br Med J* 1998;317:703–713.

Xu J, Knowler WC, Devereux RB, et al. Albuminuria within the „normal“ range and risk of cardiovascular disease and death in American Indians: the Strong Heart Study. *Am J Kidney Dis* 2007;49:208–216.

Yamada T, Komatsu M, Komiya I, et al. Development, progression, and regression of microalbuminuria in Japanese patients with type 2 diabetes under tight glycemic and blood pressure control: The Kashiwa study. *Diabetes Care* 2005;28:2733–2738.