

Muntner P, He J, Hamm L, et al. Renal insufficiency and subsequent death resultin from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:745–753.

Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:218–225.

Screening mikroalbuminurie v obecné populaci: nástroj k časnému záchytu osob v riziku vývoje progresivního selhání ledvin?

De Jong PE, Hillege HL, Pinto-Sietsma SJ, et al. Screening for microalbuminuria in the general population: a tool to detect subjects at risk for progressive renal failure in an early phase? Nephrol Dial Transplant 2003;18:10–13.

Mikroalbuminurie zvyšuje u diabetiků výrazně nejen riziko vývoje diabetické nefropatie, ale i kardiovaskulárních komplikací. Rychlejší pokles glomerulární filtrace a zvýšené kardiovaskulární riziko byly prokázány také u pacientů s esenciální hypertenzí a mikroalbuminurií (Bigazzi et al, 1998).

Cílem studie PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease) bylo zjistit výskyt a význam mikroalbuminurie v obecné populaci. V první fázi (pre-screening) byli k účasti ve studii pozváni všichni obyvatelé města Groningen v Nizozemí ve věku 28–75 let. Z 85 000 osob v této věkové skupině odpovědělo 41 000 (48 %) osob, které poslaly vzorek ranní moči a vyplnily krátký dotazník obsahující základní demografické charakteristiky a údaje o kardiovaskulárních a renálních onemocněních. Jako mikroalbuminurie byla definována koncentrace albuminu ve vzorku moči v rozmezí 20 až 200 mg/l, koncentrace 10–20 mg/l byla hodnocena jako „vysoká normální“ albuminurie. Z přibližně 3 000 osob, u nichž byla zjištěna mikroalbuminurie, nebyl u 75 % před screeningem diagnostikován ani diabetes ani hypertenze. Mikroalbuminurie byla nalezena nejen u 16 % diabetiků a 11 % hypertoniků, ale i u 6,6 % osob bez známých rizikových faktorů mikroalbuminurie (Hillege et al, 2001). Zatímco u žen se výskyt albuminurie s věkem neměnil (a zůstával stále zhruba na úrovni 6 %), u mužů ve věku nad 50 let došlo k výraznému a progresivnímu nárůstu mikroalbuminurie (6 % do 50 let, 9 % ve věkové skupině 50–59 let, 14 % ve věkové skupině 60–69 let a 18 % ve věkové skupině 70–74 let).

V další fázi byli všichni účastníci studie s albuminurií vyšší než 10 mg/l v ranním vzorku moči a náhodný vzorek nemocných s albuminurií v ranním vzorku moči nižší než 10 mg/l pozváni k podrobnějšímu vyšetření. Této fáze studie se zúčastnilo celkem 8 592 osob, u nichž byla ze vzorku z 24hodinového sběru moči zjištěna clearance

kreatininu a albuminurie v mg/24 hodin (mikroalbuminurie byla v této fázi definována jako exkrece albuminu v rozmezí 30–300 mg/24 hodin a vysoká normální albuminurie jako albuminurie v rozmezí 15–30 mg/24 hodin). U pacientů, kteří neměli diabetes ani hypertenzi, byly jako rizikové faktory mikroalbuminurie prokázány vedle mužského pohlaví a věku (u mužů) také obezita (Pinto-Sietsma et al; Navis et al, 2000) a kouření (Pinto-Sietsma, Mulder et al, 2000). Autoři zdůrazňují, že obezita a kouření jsou také asociovány se zvýšeným rizikem renální insuficience.

Ve studii PREVEND autoři sledovali rovněž vztah albuminurie a renální funkce. Definovali čtyři skupiny (normoalbuminurie: do 15 mg/24 h, 5 608 osob; vysoká normální albuminurie: 15–30 mg/24 h, 1 106 osob; mikroalbuminurie: 30–300 mg/24 h, 932 osob; makroalbuminurie: více než 300 mg/24 h, 82 osob). Clearance kreatininu byla vyšší u osob s vysokou normální albuminurií, u pacientů s mikroalbuminurií se již významně nelišila od osob s normální albuminurií a byla významně snížena u nemocných s makroalbuminurií. V této průřezové studii byl tedy naznačen u populace normotenzních nediabetiků podobný trend k přechodné hyperfiltraci se zvýšenou albuminurií jako u diabetiků. Vysoká normální albuminurie byla ve studii PREVEND spojena s vyšším rizikem hyperfiltrace i po standardizaci k věku, pohlaví, BMI, glykémii, krevnímu tlaku a kuřáctví. Vztah mezi vysokou normální albuminurií a mikroalbuminurií a glomerulární hyperfiltrací byl prokázán také u pacientů s esenciální hypertenzí (Cerasola et al, 1996). Proteinurie (makroalbuminurie) byla spojena se zvýšeným rizikem snížené glomerulární filtrace (Pinto-Sietsma, Janssen et al, 2000).

Data týkající se vlivu mikroalbuminurie na vývoj renální funkce v obecné populaci ze studie PREVEND zatím nejsou k dispozici. Osoby z obecné populace (normotenzní nediabetici) se zvýšenou albuminurií ale mají zhruba dvakrát vyšší celkovou i kardiovaskulární mortalitu, a to i po standardizaci k věku, pohlaví, krevnímu tlaku a glykémii.

Autoři tedy ve studii PREVEND prokázali, že mikroalbuminurie se vyskytuje zhruba u 6 % obecné populace, a to i u normotenzních nediabetiků. Zvýšená albuminurie zvyšuje i u normotenzních nediabetiků kardiovaskulární riziko. Dle autorů by tak screening obecné populace na mikroalbuminurii mohl společně se screeningem hypertenze a hypercholesterolemie identifikovat osoby se zvýšeným rizikem vývoje progresivní chronické renální insuficience. Tento postup je dle autorů efektivní i vzhledem k vynaloženým nákladům.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Počet nemocných léčených některou z forem nábrady funkce ledvin celosvětově dlouhodobě roste. Mění se však příčiny terminálního selhání ledvin. Zatímco absolutní počet ne-

mocných s některým typem glomerulonefritidy, kteří dospějí do stadia selhání ledvin, se v posledních letech nemění nebo dokonce klesá, mezi příčinami terminálního selhání ledvin dramaticky roste zastoupení diabetické nefropatie na podkladě diabetu 2. typu a hypertenze a vaskulárního onemocnění ledvin. Tato druhá skupina je nepřesně definována, většinu však pravděpodobně tvoří ischemická nefropatie aterosklerotické etiologie a vaskulární nefroskleróza. Důvodem rostoucího zastoupení diabetické nefropatie a vaskulárních nefropatií je vedle stárnutí populace pravděpodobně také lepší prognóza pacientů s diabetem a aterosklerózou, kteří dnes méně často umírají na akutní kardiovaskulární příhody, a mohou se tak dožít dalších – i renálních – komplikací.

Jako rizikové faktory progresu chronické renální insuficience do terminálního selhání ledvin jsou nejlépe doloženy hypertenze a proteinurie, méně dokladů existuje např. pro význam hyperlipidémie či pro genetické faktory (např. ACE polymorfismus). Vzhledem k tomu, že některé rizikové faktory (zejména hypertenzi a proteinurii) lze terapeuticky ovlivnit s příznivým vlivem na rychlost progresu chronické renální insuficience, je jistě velmi důležitá časná identifikace osob s rizikem progresivní ztráty renální funkce. U těchto osob by měla být zahájena antihypertenzní (a event. i hypolipidemická) léčba s nižšími cílovými hodnotami krevního tlaku a sérových lipidů než u obecné populace vzhledem k jejich vyššímu renálnímu i kardiovaskulárnímu riziku.

Identifikace mikroalbuminurie jako rizikového faktoru vývoje diabetické nefropatie měla pro terapeutické ovlivnění vývoje tohoto onemocnění zásadní význam. Podobný význam může mít průkaz mikroalbuminurie jako renálního i kardiovaskulárního rizikového faktoru i v obecné (nediabetické a normotenzní) populaci. Dosud publikovaná data ze studie PREVEND procházejí převážně z průřezové části a neumožňují posoudit vztah mezi mikroalbuminurií a rizikem vývoje chronické renální insuficience. Teprve dlouhodobé sledování kohort normotenzních nediabetických pacientů s normoalbuminurií a vysokou normální albuminurií a mikroalbuminurií umožní určit renální a kardiovaskulární riziko zvýšené albuminurie v této populaci.

Analýza dat ze studie PREVEND dále pokračuje. Nedávno byla publikována analýza sledující vliv pohlaví na mikroalbuminurii u nemocných s různými kardiovaskulárními rizikovými faktory (Verhove et al, 2003). Ukázalo se, že muži srovnatelného věku, tělesné hmotnosti (BMI) a glykémie mají vyšší hodnoty albuminurie než ženy, pravděpodobně v důsledku zvýšené citlivosti cév k rizikovým faktorům. Jednoznačně vysvětlení pro tyto rozdíly mezi oběma pohlavími zatím neexistuje. Např. užívání estrogenů (hormonální antikoncepce) riziko mikroalbuminurie zvyšuje (Ribstein et al, 1999). Nejvíce důkazů existuje pro ochranný vliv oxidu dusnatého, jebož je z endotelu uvolňováno větší množství u žen než u mužů. Ale i v této velmi důležité oblasti je zatím více otázek než odpovědí.

Studie PREVEND je první velkou studií, která ukazuje na relativně častý výskyt a potenciální renální a kardiovaskulární rizika mikroalbuminurie v běžné populaci. Další průřezové studie v jiných populacích a zejména dlouhodobé sledování kohort nemocných s definovanými rizikovými faktory mohou omezené dostupné informace výrazně zpřesnit.

Literatura

- Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, et al. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1325–1333.
- Cerasola G, Cottone S, Mulé G, et al. Microalbuminuria, renal dysfunction and cardiovascular complication in essential hypertension. *J Hypertens* 1996;14:915–920.
- Hillege HL, Janssen WMT, Bak AA, et al. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Int Med* 2001;249:519–526.
- Pinto-Sietsma SJ, Janssen WMT, 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.
- Pinto-Sietsma SJ, Mulder J, Janssen WMT, et al. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in a non-diabetic population. *Ann Intern Med* 2000;133:585–591.
- Pinto-Sietsma SJ, Navis GJ, Janssen WMT, et al. Not overall obesity, but a central body fat distribution is related to renal abnormalities. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:237A.
- Ribstein J, Halimi JM, Du CG, et al. Renal characteristics and effect of angiotensin suppression in oral contraceptive users. *Hypertension* 1999;33:90–95.
- Verhove JC, Hillege HL, Burgerhof JGM, et al. Cardiovascular risk factors are differently associated with urinary albumin excretion in men and women. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1330–1335.

Léčba kombinací inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonistu angiotenzinu u pacientů s nediabetickými nefropatiemi

Nakao N, Yoshimura A, Morit H, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:117–124.

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) zpomalují rychlost progresu chronické renální insuficience i u pacientů s nediabetickými onemocněními ledvin (The GISEN Group, 1997), odpověď na léčbu inhibitory ACE má ale výraznou interindividuální variabilitu a značná část pacientů (alespoň v prvních letech léčby) progreduje do terminálního selhání ledvin i navzdory léčbě inhibitory ACE. Blokáda vzniku angiotenzinu II je při léčbě inhibitory ACE nekompletní, angiotenzin II vzniká i alternativními cestami (chymáza, tonin); je např. známo, že plazmatické koncentrace angiotenzinu II se při léčbě inhibitory ACE po přechodném poklesu vracejí po několika měsících k normě. Léčba kombinací inhibitoru ACE a antagonistu angiotenzinu by tak mohla zajistit kompletnější blokádu systému renin-angiotenzin-aldosteron s výraznějším renoprotektivním účinkem.

Nakao a spol. původně zařadili do studie 336 pacientů s nediabetickým onemocněním ledvin, z nichž bylo po 18týdenní vstupní (run-in) fázi 263 randomizováno k léčbě antagonistou angiotenzinu losartanem v dávce 100 mg denně, inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu