

Mikroalbuminuuria – südame- ja veresoonehaiguse riski näitaja

Mai Rosenberg, Ülle Pechter – TÜ sisekliinik

mikroalbuminuuria, südame- ja veresoonehaiguste riskitegurid

Mikroalbuminuuria on diabeetilise nefropaatia varajane riski näitaja. Essentsiaalse hüpertensiooniga haigetel on mikroalbuminuuria ilmumine märgiks, et veresoonekonna olukord halveneb progresseeruvalt ning võib areneda nefroskleroos. Hiljuti tehtud uuringutel on leitud, et mikroalbuminuuria on sage ka üldrahvastikus. Seetõttu on soovitatav suure kardiovaskulaarse riskiga inimestel mikroalbuminuuria sõeluurimine ja vasoprotektiivse ravi määramine.

Mikroalbuminuuria tähtsus on üldteada diabeedi (1) ja essentsiaalse hüpertensiooni (2) varajase näitajana, igapäevases praktikas ei ole aga uriinanalüüsi tegemine kahjuks sageli kasutusel isegi nendel haigetel, kellel on diagnoos ammu teada. Seetõttu areneb vaskulaar- ja neerukahjustus märkamatult ning alles väljakujunenud neerupuudulikkuse staadiumis satub haige tõsiste ureemianähtudega nefroloogi juurde ja sageli on kohe vaja alustada ka neeruasendusravi (NAR). Muidugi ei ole võimalik siis enam kroonilise neerupuudulikkuse (KNP) ennetavat ravi teha, vaid ravida tekkinud tüsistusi. NAR-haigeid on maailmas ca 1,5 miljonit, ja kui arvestada iga-aastast haigete juurdekasvu tempot, siis võib see arv kahekordistuda järgneva 10 aasta jooksul, juhul kui ei võeta ette ennetavaid meetmeid. Sellise praktikaga seoses tõusevad tohutult ravikulud ning muidugi halveneb haigete elukvaliteet. NAR-haigete arv ja kulude kasv on aasta-aastalt suurenenud, seetõttu on Rahvusvaheline Nefroloogide Selts (*International Society of Nephrology*, ISN) teinud üleskutse, mis käsitleb progresseeruva neeru- ja südamehaiguse primaarset ennetamist.

Kroonilise neeruhaiguse ennetamine

Viimase dekaadi saavutusteks on olnud suured edusammud KNP sekundaarses preventtsioonis: suured, mahukad uuringud on näidanud reniin-angiotensiinsüsteemi (RAS) blokeerivate ravimite

mitte ainult antihüpertensiivset efekti, vaid ka protektiivset toimet neerukoole, hoides halvenenud neerufunktsiooni stabiilsena ja aeglustades KNP progresseerumist (3). Lisaks on välja töötatud uusi ravimeid, nt endoteliini retseptori antagonistid jt (4), mis võivad anda lisaefekti vererõhu langetamise ja potentsiaalselt ka intrarenaalsete fibroosiprotsesside blokeerimises. Rõhutatakse üha enam, et neerupuudulikkuse progresseerumise ennetamises mängivad olulist osa ka mittemedikamentoossed meetodid integreerituna kompleksravi soovitusena patsiendi elustiilimuutustesse. Regulaarne kehaline aktiivsus, valguvaese dieedi soovitamine aeglustab kroonilise neerupuudulikkuse süvenemist (5). Nõustamine hõlmab lisaks dieedisoovitustele ka kindlasti suitsetamisest loobumise ja liigse kehakaalu vähendamise toetamist. On näidatud, et regulaarselt nõustatud patsiendid vajavad oluliselt harvem erakorralise dialüüsi alustamist (6).

Mikroalbuminuuria – südamehaiguse tekke näitaja

Mittemedikamentoosse ennetava meetodina saab vaadelda ka mikroalbuminuuria skriinimist. Mikroalbuminuriaks peetakse albumiini eritust 30–300 mg / 24 t. Mikroalbuminuuria on tuntud kui diabeetilise nefropaatia varajane näitaja (1). Essentsiaalse hüpertensiooniga haigetel on mikroalbuminuuria ilmumine märgiks, et veresoonekonna olukord halveneb progresseeruvalt (2).

Näiteks Kopenhaageni III südameuuringus 1992–1994, kus oli ligi 2000 uuritavat, näidati, et südame isheemiatõve esinemine ja sagedasem mikroalbuminuuria patsientidel (7). Järeldati, et mikroalbuminuuria peaks olema üks komponent ka hüpertooniahaigete riskitegurite hulgas ning seda peaks rutiinselt kõrge vererõhuga haigetel skriinima. Ka mahuka HOPE-Study analüüsimine on näidanud, et mikroalbuminuuria viitab suurenenud kardiovaskulaarsele riskile (8). Mikroalbuminuuria tähtsusest südamehaiguse markerina on siiani arstkonna hulgas vähe räägitud, kuigi viimastel aastatel on avaldatud mitmeid uuringuid mikroalbuminuurias kui tähtsast südame- ja veresoonkonnahaiguste riski näitajast ka diabeeti mittepõdevate haigete jaoks (9, 10). PREVENT (*Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease*, lõppstaadiumi neeruhaiguse ennetamine) uuringus, kus osales üle 40 000 uuritava, leiti pärast diabeedi ja hüpertooniatõve haigete väljajätmist, et mikroalbuminuuria esines ikka 6,6%-l uuritustest (11). Andmete analüüsimisel järeldati, et mikroalbuminuuria on rahvastikus sage ja veelgi enam, mikroalbuminuuria inimestel esines usutavalt rohkem südame ja veresoonkonna riskitegureid ja tüsistusi (11). Teiste sõnadega, mikroalbuminuuria on neerukahjustuse näitaja ka veresoonkonna olukorra jaoks üldiselt, viidates endoteeli suurenenud permeablusele, põletikumediaatorite suurenenud aktiivsusele ja hemokoagulatsiooni suurenemisele, s.o kujunevale veresoonkonna endoteeli düsfunktsioonile (12, 13).

Kroonilise neeruhaiguse ja sellega kaasnevate ainevahetuse muutuste varajane diagnostika ja haiguse progresseerumise ennetamine võimaldab oluliselt parandada haige elukvaliteeti ja vähendada ravi maksumust. On hästi teada, et neeruhaigete suurem südame-veresoonkonnahaiguste tõttu ateroskleroosi foonil on ca 15 korda suurem kui üldrahvastikus (14, 15). Ateroskleroosi ja glomeruloskleroosi patomehhanismides on leitud palju sarnasusi. Mõlemad on oma olemuselt kroonilised põletikulised protsessid, mis on seotud

proinflammatoosete tsütokiinide ekspressiooniga, leukotsüütide infiltratsiooniga, skleroosi tekkega jm nähtudega (16). Südame- ja veresoonkonnahaiguse traditsiooniliste riskitegurite hulka kuuluvad arteriaalne hüpertensioon, adipoosus, diabeet, hüperlipideemia, suitsetamine (17), vähene kehaline aktiivsus ja muud. Nende riskitegurite kõrval peab krooniliste neeruhaigete puhul arvestama ka riskiteguritega, mis on seotud ureemiaga, nagu hüperfosfateemia, alatoitumus, sekundaarne aneemia, hüpoalbumineemia jm tegurid, ning seetõttu tuleb juba neeruhaiguse varajases staadiumis rakendada ateroskleroosi progresseerumist ennetavaid meetmeid. Tavaliselt kestab neeruhäigus aastakümneid, enne kui areneb välja selline lõppstaadiumi neerupuudulikkus, mille puhul on vältimatu neeruasendusravi. Kuna haigete arv suureneb kiiremini kui tervishoiu raharessursid ja kuna neeruhaiguse progresseerumise aeglustamine on võimalik, siis on nefroloogid kogu maailmas hakanud selgitama üldarstidele, kardioloogidele, endokrinoloogidele ja teistele spetsialistidele üha rohkem neerukahjustuse patogeneesimehhanisme ning võimalikke ennetusstrateegiaid.

Veelgi enam, eesmärgiks pole mitte ainult neeruhaiguse progresseerumise aeglustamine, aga ka primaarse neeruhaiguse ennetusvõtete rakendamise võimaluste teadvustamine ja strateegiate väljapakumine. Mikroalbuminuuria määramine peab olema rutiinne tegevus diabeetahaigetel ja kõrge vererõhuga haigetel. Aga mikroalbuminuuria kui südame- ja veresoonkonnahaiguse riskimarker on seni vähetatud ja seetõttu alahinnatud. Kuna paljudel vaskulaarkahjustusega haigetel on leitud haiguse varajases staadiumis uriinis mikroalbuminuuriat ning hilisem südame- ja veresoonkonnakahjustus on olnud sagedasem võrreldes nende haigetega, kel mikroalbuminuuriat ei olnud (11, 18), on ISN teinud üleskutse "*A Call to Action*" progresseeruva neeru- ja südamehaiguse ennetamise kohta, mis on esitatud ISN peakorteris Brüsselis 5. novembril 2004. aastal arenenud maade tervishoiuorganisatsioonidele. Üleskutse on koostanud juhtivad erialaspetsialistid, kes on

teinud teaduslikke töid ise või on refereerinud mikroalbuminuuria esinemise ja südame-veresoonkonnahaiguste tekke seoseid rahvastikus. Lisaks on ISN algatanud ülemaailmsete neerupäevade korraldamise, millega ka Eesti nefroloogid on ühinenud (19).

Progresseeruva neeru- ja südamehaiguse ennetamise üleskutse

Rahvusvahelise nefroloogia seltsi üleskutse järgi tuleb

- 1) süstemaatiliselt skriinida neeru- ja südamehaigusega inimesi – II tüüpi diabeedihäiged ja kõrge vererõhuga häiged – ning inimesi, kes on ülekaalulised, suitsetavad, kellel on perekonnaanamneesis südame- ja neeruhaigus või diabeet;
- 2) teises etapis tuleb alustada süstemaatilist mikroalbuminuuria sõeluuringut patsientidel, kes tulevad perearsti vastuvõtule. Selline skriinimine võiks sarnaneda praeguse praktikaga, kus perearsti juurde tulnud inimestel mõõdetakse vererõhku või kolesteroolisisaldust;

- 3) tulevikus tuleb leida lihtne võimalus, et inimesed saaksid ise endil mõõta albumiinisaldust uriinis;
- 4) positiivse albuminuuriatesti puhul tuleb alustada südame- ja neeruhaiguse ennetavat ravi reniin-angiotensiinsüsteemi (RAS) blokeerivate ravimitega.

Kokkuvõte

Mikroalbuminuuria on uus südame- ja veresoonkonnahaiguse riski näitaja. Rahvusvahelise nefroloogia seltsi üleskutset järgides tuleb kaaluda progresseeruva neeru- ja südamehaiguse ennetamiseks sõeluuringute tegemist, mis võimaldaksid üles leida inimesed, kellel on suurenenud neeru- ja südamehaiguse tekke risk ning alustada reno-, vaso- ja kardioprotektivat ravi.

Tänuavaldus

Täname Haridus- ja Teadusministeeriumi (sihtfinantseering TARSK 0472) ning Eesti Teadusfondi (grant nr 6806).

Kirjandus

1. Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995;346(8982):1080–4.
2. Redon J, Ruilope LM. Microalbuminuria as an intermediate endpoint in essential hypertension: evidence is coming. *J Hypertens* 2004;22(9):1679–81.
3. Lewis EJ. The role of angiotensin II receptor blockers in preventing the progression of renal disease in patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2002;15(10 Pt 2):123S–128S.
4. Gross ML, El-Shmak A, Szabo A, et al. ACE-inhibitors but not endothelin receptor blockers prevent podocyte loss in early diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2003;46(6):856–68.
5. Waugh NR, Robertson AM. Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD002181.
6. Golper T. Patient education: can it maximize the success of therapy? *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(Suppl 7):20–4.
7. Klausen K, Scharling H, Jensen G, et al. New definition of microalbuminuria in hypertensive subjects: association with incident coronary heart disease and death. *Hypertension* 2005;46(1):33–47.
8. Mann JF, Gerstein HC, Yi QL, et al. Development of renal disease in people at high cardiovascular risk: results of the HOPE randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(3):641–7.
9. De Zeeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH, et al. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. *J Am Soc Nephrol* 13(9):2415–6.
10. Agewall S, Wikstrand J, Ljungman S, et al. Usefulness of microalbuminuria in predicting cardiovascular mortality in treated hypertensive men with and without diabetes mellitus. Risk Factor Intervention Study Group. *Am J Cardiol* 1997;80(2):164–9.
11. Hillege HL, Janssen WM, Bak AA, et al. Microalbuminuria is common, also in nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Int Medicine* 2001;249:519–26.
12. Paisley KE, Beaman M, Tooke JE, et al. Endothelial dysfunction and inflammation in asymptomatic proteinuria. *Kidney Int* 2003;63(2):624–33.
13. Clausen P, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, et al. Endothelial haemostatic factors are associated with progression of urinary albumin excretion in clinically healthy subjects: a 4-year prospective study. *Clin Sci (Lond)* 1999;97(1):37–43.
14. Meyer KB, Levey AS. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: report

from the National Kidney Foundation Task Force on cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:12: S31–42.

15. Ots M, Pechter Ü. Kardiovaskulaarhaigus kroonilise neerupuudulikkuse korral. *Hippokrates* 2001;(24):161–3.
16. Diamond JR. Analogous pathobiologic mechanisms in glomerulosclerosis and atherosclerosis. *Kidney Int Suppl* 1991;31:S29–34.
17. Orth SR. Smoking – a risk factor for progression of renal disease. *Kidney Blood Press Res* 2000;23(3–5):202–4.
18. Ohmit SE, Flack JM, Peters RM, et al. Longitudinal Study of the National Kidney Foundation's (NKF) Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *J Am Soc Nephrol* 2003;14(7):S117–21.
19. Couser WG, Shah S, Kopple J, et al. A call to action on World Kidney Day, 8 March 2007. *Kidney Int* 2007;71:369–71.

Summary

Microalbuminuria – a risk factor for cardiovascular disease

Microalbuminuria is common among general population, particularly in patients with diabetes mellitus or arterial hypertension. Microalbuminuria (MA), conventionally defined as a urinary albumin excretion (UAE) of 30–300 mg/day, is recognised as a marker of endothelial dysfunction. Furthermore, it represents an established risk factor for cardiovascular morbidity and for end-stage renal disease in individuals with an adverse cardiovascular risk profile. There is growing evidence from prospective observational trials that UAE levels well below the current MA threshold (“lowgrade MA”) are also associated with an increased risk of incident cardiovascular disease

and all-cause mortality. Such association has even been shown in apparently healthy individuals (without diabetes or hypertension). As assays for albuminuria screening, reliable even for the lower ranges, are commercially available, disease screening may play an important clinical role in MA, comparable to the role of blood pressure and lipid screening. Because of its low cost and wide availability, measurement of albuminuria is an attractive and cost-effective screening test that is especially suitable as the first step in the large-scale diagnostic work-up of hypertensive patients.

Mai.Ots@kliinikum.ee