

# Πρέπει η αντιπρωτεϊνουρική δράση να αποτελεί στόχο της αντιϋπερτασικής αγωγής;

Ρίγας Γ. Καλαϊτζίδης ■ Νεφρολόγος, Επιμελητής Α' ΕΣΥ,  
Νεφρολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου  
Ιωαννίνων

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το λεύκωμα των ούρων σε φυσιολογικές συνθήκες, αποτελείται από 20% χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεΐνη, 40% Tamm-Horsfall πρωτεΐνη, που προέρχεται από την αγκύλη του Henle και 40% αλβουμίνη. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία η συνηθισμένη απώλεια είναι λιγότερο από 30 mg/day αλβουμίνης. Παροδική απώλεια αλβουμίνης μεγαλύτερης από 30 mg/day έχει παρατηρηθεί σε αρκετές περιπτώσεις, ανάμεσα στις οποίες περιλαμβάνονται η ορθοστασία, ο πυρετός από οποιαδήποτε αιτία, διάφορες φλεγμονώδεις καταστάσεις όπως αρθρίτιδες, λοιμώξεις, κάπνισμα ή άσκηση. Έχουν περιγραφεί αρκετές μέθοδοι για τον υπολογισμό της πρωτεϊνουρίας. Ένας γρήγορος και ακριβής τρόπος για τη μέτρηση της είναι ο υπολογισμός του λόγου αλβουμίνης προς κρεατινίνη σε δείγμα πρωινών ούρων με τον ασθενή να βρίσκεται σε νηστεία. Ο έλεγχος για την ύπαρξη λευκώματος συνιστάται στους υπερτασικούς ασθενείς και ειδικότερα σε αυτούς με συνυπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη και πρώιμη νεφρική νόσο.

Ως μικροαλβουμιουρία ορίζεται η απέκκριση λευκώματος στα ούρα με ρυθμό ανάμεσα στα 30 και 300 mg/day (0.03 και 0.3 g/day) όταν η μέτρηση γίνεται σε συλλογή ούρων 24ώρου, 20 και 200 μg/min όταν η μέτρηση γίνεται στη διάρκεια του χρόνου, ή 30-300 mg/g (0.03 και 0.3 g/g) όταν η μέτρηση γίνεται με τη χρήση του λόγου αλβουμίνης προς κρεατινίνη.

Η ύπαρξη μικροαλβουμιουρίας είναι ένδειξη αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Η μικροαλβουμιουρία είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νοσηρότητα

και θνητότητα σε άτομα με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη. Εμφανίζεται στο 30% των ατόμων μέσης ηλικίας με σακχαρώδη διαβήτη και στο 10-15% των ατόμων χωρίς διαβήτη. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν την παρουσία της μικροαλβουμιουρίας ως δείκτη νεφρικής δυσλειτουργίας. Η αύξηση της όμως στη διάρκεια του χρόνου, όταν συνυπάρχει ικανοποιητική ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), υποδηλώνει επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.

Υπαρξη λευκώματος σε μεγαλύτερες από τις προαναφερθείσες τιμές (>300 mg/day) ονομάζεται κλινική λευκωματουρία ή μακροαλβουμιουρία. Η συχνότητα της είναι περίπου 1.3% στον γενικό πληθυσμό. Είναι συχνότερη με την αύξηση της ηλικίας και πολύ πιο συχνή στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και υπέρταση. Περίπου το 80% των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και το 20-40% των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και μικροαλβουμιουρία όταν αφεθούν χωρίς θεραπεία, θα εξελιχθούν σε άτομα με κλινική λευκωματουρία σε χρονικό διάστημα 10-15 έτη.

Η παρουσία λευκωματουρίας είναι δείκτης νεφρικής βλάβης, με αυξημένη πιθανότητα απώλειας της νεφρικής λειτουργίας ακόμη και σε άτομα με αρχικά φυσιολογική νεφρική σπειραματική διήθηση (GFR). Η ύπαρξη λευκωματουρίας σχετίζεται με μεγαλύτερη και πιο ταχεία απώλεια του GFR σε σύγκριση με την ύπαρξη λίγο ή καθόλου λευκώματος στα ούρα. Πρόσφατα δεδομένα από μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη έδειξαν ότι για τα ίδια επίπεδα GFR,

η βαρύτητα της πρωτεϊνουρίας αυξάνει τον κίνδυνο θνητότητας, εμφράγματος μυοκαρδίου αλλά και την εξέλιξη σε τελικό στάδιο νεφρικής νόσου. Επίσης φαίνεται πως η κλινική σχετική διαβάθμιση ή διαστρωμάτωση του κινδύνου με βάση μόνο του GFR είναι μη ουσιώδης. Η κύρια ερώτηση είναι αν όντως η πρωτεϊνουρία είναι ένας ανεξάρτητος θεραπευτικός στόχος για την ελαχιστοποίηση της εξέλιξης της νεφρικής βλάβης.

Υπάρχει μια άμεση συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της πρωτεϊνουρίας και τον αριθμό των σκευασμάτων της αντιυπερτασικής αγωγής για την επίτευξη του στόχου της ΑΠ. Έχει δειχθεί ότι η παρουσία μικροαλβουμιουρίας ή μακροαλβουμιουρίας μειώνει την ανταπόκριση στη μείωση της ΑΠ με πολλαπλή αντιυπερτασική αγωγή. Η ύπαρξη λευκωματουρίας έχει ως αποτέλεσμα την επίτευξη του στόχου της ΑΠ σε μικρότερα ποσοστά όπως επίσης και την ανάγκη μεγαλύτερης χρονικής περιόδου για την επίτευξη του στόχου της ΑΠ.

Η ύπαρξη λευκωματουρίας και η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας οδηγούν σε πραγματική αντίσταση στη δράση της αντιυπερτασικής αγωγής. Αυτά τα δεδομένα υποστηρίζουν την άποψη, πως η παρουσία λευκωματουρίας απαιτεί πιο επιθετική θεραπεία για την επίτευξη του προτεινόμενου στόχου της ΑΠ και την επιβράδυνση της νεφρικής βλάβης. Αρκετοί ερευνητές πιστεύουν ότι, οι μεταβολές του λευκώματος στα ούρα βρίσκονται σε απόλυτη συσχέτιση με τα επίπεδα της μείωσης της ΑΠ. Δεδομένα δείχνουν πως τα επίπεδα της λευκωματουρίας και



όχι ο υπάρχων GFR είναι η πιο αντιπροσωπευτική παράμετρος για να προβλέψει κανείς την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) σε άτομα με GFR μεγαλύτερη από 30 ml/min.

---

## Αρκετοί ερευνητές πιστεύουν ότι, οι μεταβολές του λευκώματος στα ούρα βρίσκονται σε απόλυτη συσχέτιση με τα επίπεδα της μείωσης της ΑΠ

---

Επιπρόσθετα, υποστηρίζεται πως η εξέλιξη της XNN συνδέεται με τον βαθμό μείωσης της αλβουμιουρίας ακόμη και σε άτομα στα οποία ο στόχος της ΑΠ έχει επιτευχθεί.

## ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Δεν υπάρχουν προοπτικές μελέτες που να υποστηρίζουν την υπόθεση ότι, η μεγαλύτερη μείωση της λευκωματουρίας με σταθερά επίπεδα ΑΠ, θα οδηγήσει σε μεγαλύτερη μείωση και στην εξέλιξη της νεφροπάθειας. Post-hoc αναλύσεις μελετών που περιλαμβάνουν ασθενείς με νεφροπάθεια, έδειξαν ότι, με επίπεδα συστολικής ΑΠ ανάμεσα σε 136 και 140 mmHg, μία κατά

### Η πρώτη μελέτη που αξιολόγησε τις μεταβολές στη λευκωματουρία στη βάση των αποτελεσμάτων της νεφροπάθειας ήταν η μελέτη MDRD

30-35% μεγαλύτερη μείωση της λευκωματουρίας σχετιζόταν και με μεγαλύτερη επιβράδυνση της εξέλιξης της νεφρικής βλάβης.

Θα πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι, σε όλες αυτές τις μελέτες οι ασθενείς είχαν λεύκωμα

ούρων μεγαλύτερο από 300 mg/day και GFR μικρότερο από 50 ml/min και ήταν υπερτασικοί. Οι παρατηρήσεις αυτές δεν πρέπει να γενικεύονται για ασθενείς με μικρότερα επίπεδα ή και καθόλου λευκωματουρία, καθώς επίσης και για ασθενείς που συμμετείχαν σε μελέτες με πρωτογενή στόχο τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, στις οποίες η μεταβολή της λευκωματουρίας σχετιζόταν με μεγάλο εύρος νεφρικής λειτουργίας όπως για παράδειγμα στη μελέτη ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial).

Η πρώτη μελέτη που αξιολόγησε τις μεταβολές στη λευκωματουρία στη βάση των αποτελεσμάτων της νεφροπάθειας ήταν η μελέτη MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Σε αυτή τη μελέτη όσοι είχαν λευκωματουρία μεγαλύτερη από 1g και είχαν συμπεριληφθεί στην

ομάδα με τον χαμηλότερο στόχο της ΑΠ (μέση ΑΠ 92 mmHg) είχαν μετά από παρακολούθηση 12 ετών, μια σημαντική ελάττωση της λευκωματουρίας και του ρυθμού εξέλιξης της νεφρικής νόσου. Αυτή η συσχέτιση ήταν πιο εμφανής στα άτομα με απέκκριση λευκώματος μεγαλύτερης από 3 g/day. Τα δεδομένα αυτά ενισχύονται και από τη μελέτη AASK (African-American Study of Kidney Disease).

Σε αυτήν τη μελέτη, η υποομάδα με λεύκωμα μεγαλύτερο από 1g και μέση ΑΠ μικρότερη από 92 mmHg, είχε μικρότερη απώλεια νεφρικής λειτουργίας και μεγαλύτερη από 30% μείωση της λευκωματουρίας σε σύγκριση με την αρχική. Πρέπει να σημειωθεί ότι και οι δύο μελέτες, δεν έδειξαν μείωση της εξέλιξης της νεφρικής λειτουργίας εκεί που η λευκωματουρία δεν μειώθηκε.



## ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑ

Σε ασθενείς με λευκωματουρία, η αγωγή με σκευάσματα που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) φαίνεται να είναι η θεραπεία εκλογής. Η αντιυπερτασική αγωγή που δεν επιδρά στο ΣΡΑΑ μπορεί να μειώνει την ΑΠ στον ίδιο βαθμό, αλλά δεν μειώνει τη λευκωματουρία ή την εξέλιξη της νεφρικής νόσου πέραν από ότι προβλέπεται από τη μείωση των επιπέδων της ΑΠ.

Οι πρώτες μελέτες που έδειξαν την ευεργετική δράση στη μείωση της λευκωματουρίας ακόμη και σε σοβαρού βαθμού νεφροπάθεια ήταν με τη χρήση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου (ACEIs). Δεν συμφωνούν όμως όλες οι μελέτες στη μεγαλύτερη ευεργετική επίδραση των ACEIs. Η αντιπρωτεϊνουρική δράση του αποκλεισμού του ΣΡΑΑ επιβεβαιώθηκε αργότερα με τους αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης (ARBs). Πρόσφατη μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών υποστηρίζει ότι, η δράση των δύο κατηγοριών είναι ισοδύναμη.

Από τις άλλες κατηγορίες φαρμάκων, οι ανταγωνιστές ασβεστίου είναι γνωστά αποτελεσματικά αντιυπερτασικά φάρμακα στους ασθενείς με ΧΝΝ. Έχει ωστόσο υποστηριχθεί η χρήση των μη διϋδροπιριδινών ως εναλλακτική λύση για τη μείωση της λευκωματουρίας σε ασθενείς που δεν ανέχονται τους αποκλειστές του ΣΡΑΑ. Οι μη διϋδροπιριδίνες (βεραπαμίλη και διλτιαζέμη) μειώνουν τη λευκωματουρία σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού νεφροπά-

θεια. Για τις άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών που δεν αναφέρονται, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη μείωση της λευκωματουρίας σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο.

Ο συνδυασμός ACEI και ARB για τη νεφρική προστασία δεν έχει μελετηθεί ευρέως. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση υποστηρίζεται η επιπρόσθετη μείωση της λευκωματουρίας κατά 20% με τον συνδυασμό. Τέλος, η προσθήκη ενός αναστολέα της ρενίνης σε έναν ARB που λαμβάνεται στις μέγιστες δόσεις σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 μπορεί επιπρόσθετα να μειώσει τη λευκωματουρία κατά 20-22%.

Είναι προφανές ότι, η επιπρόσθετη μείωση της λευκωματουρίας με τον συνδυασμό ενός ACEI και ενός ARB θα μπορούσε να μεταφρασθεί σε επιπλέον μείωση στην εξέλιξη της νεφροπάθειας. Δυστυχώς δεν υπάρχουν προοπτικά σχεδιασμένες μελέτες, ενώ παλαιότερη μελέτη που ασχολήθηκε με το θέμα αυτό έχει κατακριθεί. Στη μελέτη ONTARGET, ο συνδυασμός ενός ACEI με έναν ARB είχε ένα επιπρόσθετο αποτέλεσμα στη μείωση της ΑΠ και μικρότερη αύξηση της λευκωματουρίας στη διάρκεια του χρόνου, ωστόσο δεν μπορεί να υποστηριχθεί η θετική επίδραση του, στη νεφρική λειτουργία. Η μελέτη δεν μπορεί να συγκριθεί με άλλες που ασχολούνται με σοβαρού βαθμού νεφροπάθεια και αυτό γιατί μόνο 300 από τα 25.000 άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν λευκωματουρία μεγαλύτερη από 1 g/day ενώ στην πλειονότητα τους οι ασθενείς είχαν



τιμές GFR μεγαλύτερες από 50 ml/min. Δεν υπάρχουν μελέτες που να αξιολογούν στρατηγικές άλλων διπλών συνδυασμών, όπως για παράδειγμα της χορήγησης ανταγωνιστών της αλδοστερόνης σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη ACEI ή ARB. Ωστόσο και αυτός ο συνδυασμός μειώνει επιπρόσθετα τη λευκωματουρία.

Συμπερασματικά, η λευκωματουρία είναι γνωστός δείκτης της εξέλιξης της νεφρικής νόσου και της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Απαιτείται επιθετική θεραπεία όταν συνυπάρχει λευκωματουρία. Τα δεδομένα δείχνουν ότι, πρέπει να υποστηρίζεται η μείωση της ΑΠ σε επίπεδα συστολικής ΑΠ

130 mmHg ή και χαμηλότερα στα άτομα με λευκωματουρία για την επίτευξη του μέγιστου θεραπευτικού αποτελέσματος της μείωσης της εξέλιξης της νεφρικής νόσου και μάλιστα ανεξάρτητα από το αν η νεφροπάθεια σχετίζεται με την ύπαρξη ή όχι σακχαρώδη διαβήτη. Σε πιο πρακτικό επίπεδο, η μείωση της λευκωματουρίας απαιτεί μια πολυπαραγοντική προσέγγιση με εξατομικευμένη θεραπεία έτσι ώστε να οδηγήσει στη μείωση της εξέλιξης της νεφρικής νόσου. Για το καλύτερο επιθυμητό αποτέλεσμα ο κάθε ιατρός θα πρέπει μέσα στη ρουτίνα των ιατρικών εξετάσεων να έχει και τη μέτρηση του λευκώματος των ούρων, με ένα δείγμα αλβουμίνης προς κρεατινίνη τουλάχιστον μια φορά τον χρόνο, για μπορεί να εκτιμήσει την ύπαρξη αλλά και την αλλαγή των επιπέδων του λευκώματος. ■



## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Carroll MF, Temte JL: Proteinuria in adults: a diagnostic approach. *Am Fam Physician* 2000;62:1333-1340.
2. Khosla N, Bakris G: Lessons learned from recent hypertension trials about kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:229-235.
3. Mancia G, De BG, Dominiczak A, Cifkova R, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-1187.
4. American Diabetes Association. Nephropathy in Diabetes. 2009 *Diabetes Care* 27:S79-S84: 2009.
5. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease: *Am J Kidney Dis* 2004;43:S1-290.
6. Wachtell K, Olsen MH: Is it time to change the definition of normal urinary albumin excretion? *Nat Clin Pract Nephrol* 2008.
7. Rossi MC, Nicolucci A, Pellegriani F, et al.: Identifying patients with type 2 diabetes at high risk of microalbuminuria: results of the DEMAND (Developing Education on Microalbuminuria for Awareness of reNal and cardiovascular risk in Diabetes) Study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1278-1284.
8. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA, Hostetter TH: Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:180-188.
9. Atkins RC, Polkinghorne KR, Briganti EM, Shaw JE, Zimmet PZ, Chadban SJ: Prevalence of albuminuria in Australia: the AusDiab Kidney Study. *Kidney Int Suppl* 2004;S22-S24.
10. 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.
11. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. : Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995;123:754-762.
12. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, Wiebe N, Tonelli M: Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010;303:423-429.
13. de ZD: Targeting proteinuria as a valid surrogate for individualized kidney protective therapy. *Am J Kidney Dis* 2008;51:713-716.
14. Flack JM, Duncan K, Ohmit SE, et al.: Influence of albuminuria and glomerular filtration rate on blood pressure response to antihypertensive drug therapy. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3:1029-1037.
15. Oliveras A, Armario P, Hernandez-Del RR, Arroyo JA, Poch E, Larrousse M, Roca-Cusachs A, de la Sierra A: Urinary albumin excretion is associated with true resistant hypertension. *J Hum Hypertens* 2010;24:27-33.
16. de Jong PE, Navis G: Proteinuria lowering needs a multifactorial and individualized approach to halt progression of renal disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:654-655.
17. Lea J, Greene T, Hebert L, Lipkowitz M, Massry S, Middleton J, Rostand SG, Miller E, Smith W, Bakris GL: The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension *Arch Intern Med* 2005;165:947-953.