

Λευκωματουρία: προγνωστικός δείκτης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και της εξέλιξης της νεφρικής νόσου; Ο ρόλος της αντιυπερτασικής αγωγής

Γ. Σπανός
Κ. Παππάς
Φ. Ζαρζουλάς
Ρ.Γ. Καλαϊτζίδης

Περίληψη

Αρκετοί παράγοντες επηρεάζουν την εμφάνιση του λευκώματος στα ούρα ενώ επίσης έχουν περιγραφεί αρκετές μέθοδοι για τον υπολογισμό της. Η ύπαρξη μικροαλβουμινουρίας είναι ένδειξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα, ενώ η αύξηση της αλβουμινουρίας έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας, και κίνδυνο εμφράγματος μυοκαρδίου. Η παρουσία κλινικής λευκωματουρίας είναι δείκτης νεφρικής βλάβης, με αυξημένη πιθανότητα επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας ακόμη και όταν υπάρχει φυσιολογική σπειραματική διήθηση. Επίσης, η παρουσία αλβουμινουρίας μειώνει την ανταπόκριση στην μείωση της αρτηριακής πίεσης με σκοπό τον περιορισμό της εξέλιξης της νεφρικής βλάβης.

Αρκετές παρεμβάσεις όπως η μείωση της αρτηριακής πίεσης, η μείωση του βάρους του σώματος σε υπέρβαρους και της κατανάλωσης νατρίου καθώς και ο έλεγχος του σακχάρου στα διαβητικά άτομα, συμβάλουν στην μείωση της αλβουμινουρίας και βελτιώνουν την πρόγνωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Δεν υπάρχουν μεγάλες προοπτικές μελέτες που να υποστηρίζουν ότι ανεξάρτητα από την μείωση της αρτηριακής πίεσης η μείωση της μικροαλβουμινουρίας οδηγεί στην μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Αναδρομικές μελέτες που περιλαμβάνουν ασθενείς με νεφροπάθεια, υποστηρίζουν ότι η μείωση της αλβουμινουρίας οδηγεί στην μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και έδειξαν ότι επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης ανάμεσα σε 136 και 140mmHg, και μία κατά 30-35% μείωση της λευκωματουρίας σχετιζόταν με επιβράδυνση της εξέλιξης της νεφρικής βλάβης ή της ένταξης στην εξωνεφρική κάθαρση. Η αγωγή με σκευάσματα που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης φαίνεται να είναι η θεραπεία εκλογής.

Λέξεις κλειδιά: καρδιαγγειακή νόσος, λευκωματουρία, υπέρταση, χρόνια νεφρική νόσος.

Εισαγωγή

Το λεύκωμα των ούρων σε φυσιολογικές συνθήκες, αποτελείται από 20% χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεΐνες, 40% Tamm-

Horsfall πρωτεΐνη, που προέρχεται από την αγκύλη του Henle και 40% αλβουμίνη¹. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία η συνηθισμένη απώλεια είναι λιγότερο από 30mg/24ωρο αλβουμίνης. Παροδική απώλεια αλβουμίνης μεγαλύτερης από 30mg/24ωρο έχει παρατηρηθεί σε αρκετές περιπτώσεις, ανάμεσα στις οποίες περιλαμβάνονται η ορθοστασία, ο πυρετός από οποιαδήποτε αιτία, διάφορες φλεγμονώδεις καταστάσεις όπως αρθρίτιδες, λοιμώξεις, το κάπνισμα και η άσκηση.

Παράγοντες που επηρεάζουν την εμφάνιση και τη μέτρηση της λευκωματουρίας

Αρκετές παρεμβάσεις όπως η μείωση της αρτηριακής πίεσης, η μείωση του βάρους του σώματος σε υπέρβαρους και της κατανάλωσης νατρίου καθώς και ο έλεγχος του σακχάρου στα διαβητικά άτομα, συμβάλουν στην μείωση της αλβουμινουρίας και βελτιώνουν την πρόγνωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Είναι αρκετοί οι παράγοντες που επηρεάζουν την εμφάνιση του λευκώματος στα ούρα (Πίνακας 1) ενώ υπάρχουν και αρκετοί παράγοντες που επηρεάζουν και τη μέτρηση του λόγου αλβουμίνης/κρεατινίνη (Πίνακας 2). Επίσης, έχουν περιγραφεί αρκετές μέθοδοι για τον υπολογισμό της λευκωματουρίας². Ο παραδοσιακός τρόπος απαιτεί την συλλογή των ούρων ενός εικοσιτετραώρου. Ένας γρήγορος και ακριβής τρόπος για την μέτρηση της, είναι ο υπολογισμός του λόγου αλβουμίνης προς κρεατινίνη, [urinary albumin to creatine ratio (UACR)] σε δείγμα πρωινών ούρων με τον ασθενή να βρίσκεται σε νηστεία. Με τον λόγο UACR μπορούμε εύκολα να εντοπίσουμε μικρές ποσότητες αλβουμίνης στα ούρα μεταξύ 30-299mg/g. Είναι όμως επίσης σημαντικό, όταν χρησιμοποιούμε αυτόν τον τρόπο μέτρησης, να γνωρίζουμε και τους παράγοντες που τον επηρεάζουν³. Ο ρυθμός αποβολής λευκώματος τη νύχτα είναι 25% μικρότερος σε σύγκριση με τον ρυθμό αποβολής όταν ο άνθρωπος δε κοιμάται. Μπορεί επίσης, να υπάρχει διακύμανση της αλβουμινουρίας κατά 40%-100% σε διάφορες καταστάσεις όπως για παράδειγμα, σε καταστάσεις που υπάρχει φλεγμονή και σε περιπτώσεις αυξημένης πρόσληψης νατρίου ή πρωτεΐνης. Άτομα με αυξημένη μυϊκή μάζα όπως οι άνδρες και οι Αφρικό-Αμερικανοί μπορεί να έχουν αυξημένα επίπεδα αποβολής κρεατινίνης και ο λόγος να υποεκτιμάται. Οι σύγχρονες οδηγίες συστήνουν τη μέτρηση του λόγου UACR αντί

της μέτρησης της αλβουμινουρίας σε χρονομετρημένη συλλογή ούρων. Καλύτερος τρόπος για να αξιολογηθεί η αλβουμινουρία ενός ασθενούς είναι η μέτρηση του λόγου UACR τρεις φορές, στη διάρκεια δύο-τριών μηνών³. Με την μέθοδο του ραδιοανοσοπροσδιορισμού (RIA) μπορεί να υπάρχουν διακυμάνσεις 5-7% στα αποτελέσματα εκτός αν χρησιμοποιηθεί η χρωματογραφία τύπου HPLC (high performance liquid chromatography). Η τελευταία μέθοδος έχει μεγαλύτερη ειδικότητα και ευαισθησία σε σύγκριση με την RIA και απαιτεί μία μόνο μέτρηση. Οι μετρήσεις με HPLC πρέπει να γίνονται με τον ασθενή σε νηστεία και σε δείγμα πρώτης πρωινής ούρησης³. Τα τελευταία χρόνια, υπάρχουν μετρήσεις πολύ πιο οικονομικές που πιθανά θα μπορούσαν να ενταχθούν σε έλεγχο ρουτίνας και να γίνονται και σε υγιή πληθυσμό⁴. Οι μετρήσεις του λόγου UACR συσχετίζονται και με τις μετρήσεις του λόγου πρωτεΐνης προς κρεατινίνη (urinary protein to creatine ratio (UPr/C))⁵. Ωστόσο, συγκρίσεις σε επίπεδο προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών δεν υπάρχουν στη βιβλιογραφία. Η μέτρηση για την ύπαρξη λευκώματος στα ούρα συνιστάται στα υπερτασικά άτομα⁶ και ειδικότερα σε αυτά με συνυπάρχουσες παθήσεις όπως σακχαρώδη διαβήτη⁷ και πρώιμη νεφρική νόσο⁸.

Πίνακας 1. Καταστάσεις που αυξάνουν την απέκκριση της αλβουμίνης στα ούρα.

- Λοιμώξεις ουροποιητικού
- Παροδική υπεργλυκαιμία
- Μη ελεγχόμενη υπέρταση
- Αιματοουρία
- Καρδιακή ανεπάρκεια
- Οξεία εμφάνιση πυρετού
- Εξαντλητική άσκηση

Πίνακας 2. Παράγοντες που επηρεάζουν τη μέτρηση του λόγου αλβουμίνης / κρεατινίνης.

- Αρτηριακή Πίεση
- Πρόσληψη άλατος
- Ενδοαγγειακός όγκος
- Λήψη δείγματος σε συνθήκες νηστείας ή όχι
- Ώρα της ημέρας που συλλέγεται το δείγμα

Ορισμός

Η ορολογία 'νορμοαλβουμινουρία', 'μικροαλβουμινουρία', και 'μακροαλβουμινουρία' είναι μια αυθαίρετη ονομασία που αφορά την ποσότητα απέκκρισης της αλβουμίνης στα ούρα. Ως μικρο-

αλβουμινουρία ορίζεται η αποβολή λευκώματος με ρυθμό ανάμεσα στα 30 και 300 mg/24ωρο (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, και 30-300 mg/g (0.03 και 0.3g/g) όταν η μέτρηση γίνεται με την χρήση του λόγου UACR. Ύπαρξη λευκώματος σε ποσότητες μικρότερες από τις προ-αναφερθείσες ορίζονται ως *νορμοαλβουμινουρία* ενώ μεγαλύτερες τιμές (>300 mg/day) αφορούν την κλινική λευκωματουρία ή μακρο-αλβουμινουρία.

Επίπτωση

Η μικροαλβουμινουρία εμφανίζεται στο 30% των ατόμων μέσης ηλικίας με σακχαρώδη διαβήτη και στο 10-15% των ατόμων χωρίς διαβήτη⁹. Αντίθετα η συχνότητα της κλινικής λευκωματουρίας είναι περίπου 1.3% στον γενικό πληθυσμό¹⁰. Είναι συχνότερη με την αύξηση της ηλικίας¹⁰ και πολύ πιο συχνή στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και υπέρταση¹¹.

Η ύπαρξη μικροαλβουμινουρίας είναι ένδειξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας¹² και ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα σε άτομα με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη. Πρέπει να τονισθεί ότι δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν πως η παρουσία της μικροαλβουμινουρίας αποτελεί δείκτη νεφρικής δυσλειτουργίας. Ωστόσο, η αύξησή της στην διάρκεια του χρόνου, ενώ η ΑΠ ρυθμίζεται ικανοποιητικά, υποδηλώνει επιδείνωση της νεφρικής νόσου¹³. Παλαιότερα δεδομένα έδειξαν ότι το 80% των ατόμων με ΣΔ τύπου 1 και 20-40% αυτών με τύπο 2 και μικροαλβουμινουρία, χωρίς θεραπεία εξελίσσονται σε κλινική λευκωματουρία σε 10-15 έτη. Σήμερα είναι γνωστό ότι η μικροαλβουμινουρία μπορεί να υποστρέψει σε νορμοαλβουμινουρικό επίπεδο (σε ποσοστό 50-60%) στους τύπου 1 διαβητικούς, ενώ η εξέλιξη σε νεφρική νόσο δεν απαιτεί πάντοτε αύξηση της πρωτεϊνουρίας⁷.

Η παρουσία κλινικής λευκωματουρίας είναι δείκτης νεφρικής βλάβης, με αυξημένη πιθανότητα επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας ακόμη και όταν αρχικά τα άτομα αυτά έχουν φυσιολογικό ρυθμό σπειραματικής διήθησης(GFR)¹³. Η ύπαρξη λευκωματουρίας σχετίζεται με μεγαλύτερη και πιο ταχεία μείωση του GFR σε σύγκριση με την μικροαλβουμινουρία ή την εντός φυσιολογικών ορίων ύπαρξης λευκώματος στα ούρα^{14,15}.

Λευκωματουρία και δυσλειτουργία οργάνων στόχων

Έχουν κατά καιρούς προταθεί διάφορες υποθέσεις για το πώς η μικροαλβουμινουρία εξελίσσεται σε λευκωματουρία. Επίσης, τα τελευταία χρόνια υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον στη βιβλιογραφία να κατανοηθούν οι συνέπειες της αλβουμινουρίας στο σπειραματικό φραγμό και το σωληνάριο. Οι Remmuzzi και συν. υποστηρίζουν ότι η αυξημένη και συνεχής διήθηση της αλβουμίνης, έχει βλαπτική επίδραση στο φραγμό διήθησης στο επίπεδο των ποδοκυττάρων, και τοξική δράση στα σωληναριακά κύτταρα. Προκαλεί αύξηση της διάμεσης φλεγμονής και της ίνωσης που οδηγούν στην βλάβη του σωληναρίου¹⁶.

Υποστηρίζεται επίσης σθεναρά ότι η μικροαλβουμινουρία είναι αποτέλεσμα δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου. Έτσι θεωρητικά, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου μπορεί να συμμετέχει στην αποβολή λευκώματος επειδή αυξάνει την ενδοσπειραματική πίεση και με τον τρόπο αυτόν επηρεάζει τη διαπερατότητα¹⁷.

Σύμφωνα επίσης με την υπόθεση της μελέτης Steno (Steno Hypothesis) η αλβουμινουρία αντανακλά συστηματική διαρροή αλβουμίνης από τα αγγεία, η οποία προδιαθέτει σε διεύδυση λιποπρωτεϊνών στο τοίχωμα των αγγείων που προάγουν την αθηροσκλήρωση¹⁸. Το ερώτημα όμως που προκύπτει για το εάν η μικροαλβουμινουρία συσχετίζεται με μια συγκεκριμένη φάση της αθηροθρομβωτικής διαδικασίας, όπως έχει υπαινιχθεί από μελετητές που ανέλυσαν τη χρονική συσχέτιση μεταξύ μικροαλβουμινουρίας και καρδιαγγειακών συμβαμάτων¹⁷, δεν έχει ακόμη απαντηθεί. Υπάρχουν επίσης δεδομένα που δείχνουν πως, η μικροαλβουμινουρία στα πέντε πρώτα έτη και όχι μετά από αυτά συσχετίζεται με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα ενώ συμμετέχει και στην αθηροθρομβωτική διεργασία¹⁹.

Σε μελέτη που συμπεριέλαβε περισσότερους από 3000 ασθενείς άνω των 65 ετών, φάνηκε πως η μικροαλβουμινουρία συσχετίστηκε με καρδιαγγειακά συμβάματα αλλά όχι και με την υποκλινική αθηροσκλήρωση και την πάχυνση του μέσου και έσω χιτώνα των καρωτίδων²⁰. Τα ευρήματα αυτά, οδήγησαν τους συγγραφείς στο συμπέρασμα ότι η μικροαλβουμινουρία θα μπορούσε να σχετίζεται με την αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας παρά με τη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης καθεαυτής. Η συνολική προσπάθεια να αποσαφην-

νισθούν οι επιπλοκές των μεταβολικών διαταραχών και της υπέρτασης σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς που παρουσιάζουν μικροαλβουμινουρία είναι από την φύση της προβληματική²¹. Δεν είναι ξεκάθαρο αν η μικροαλβουμινουρία είναι αναπόσπαστο κομμάτι του παθοφυσιολογικού μηχανισμού της καρδιαγγειακής νόσου ή απλά ένα επιφαινόμενο.

Αλβουμινουρία και συν-νοσηρότητα

Υπέρταση

Υπάρχει μια άμεση συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της λευκωματουρίας και τον αριθμό των σκευασμάτων της αντι-υπερτασικής αγωγής για την επίτευξη του στόχου της ΑΠ. Έχει δειχθεί ότι η παρουσία μικροαλβουμινουρίας ή μακρο-αλβουμινουρίας μειώνει την ανταπόκριση στην μείωση της ΑΠ παρά την πολλαπλή αντι-υπερτασική αγωγή²². Η ύπαρξη λευκωματουρίας έχει ως αποτέλεσμα την επίτευξη του στόχου της ΑΠ σε μικρότερα ποσοστά²² και την ανάγκη μεγαλύτερης χρονικής περιόδου για την επίτευξη του στόχου της ΑΠ. Από την άλλη μεριά, όταν συνυπάρχει λευκωματουρία και έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας οδηγούμαστε σε πραγματική αντίσταση στην δράση της αντι-υπερτασικής αγωγής^{22,23}. Τα υπάρχοντα δεδομένα υποστηρίζουν την άποψη πως η παρουσία λευκωματουρίας απαιτεί πιο επιθετική θεραπεία για την επίτευξη του προτεινόμενου στόχου της ΑΠ για την επιβράδυνση της νεφρικής βλάβης²⁴. Αρκετοί ερευνητές πιστεύουν ότι οι μεταβολές του λευκώματος στα ούρα βρίσκονται σε απόλυτη συσχέτιση με τα επίπεδα της μείωσης της ΑΠ. Έχει επίσης υποστηριχθεί και η άποψη ότι τα επίπεδα της λευκωματουρίας και όχι το επίπεδο του GFR είναι πιο αντιπροσωπευτική παράμετρος για να προβλέψει την εξέλιξη της ΧΝΝ, σε Αφρο-Αμερικανούς, με GFR > 30 ml/min/1.73 m^{2,25}. Επιπρόσθετα, υποστηρίζεται πως η εξέλιξη της ΧΝΝ συνδέεται με το βαθμό μείωσης της αλβουμινουρίας ακόμη και σε άτομα στα οποία ο στόχος της ΑΠ έχει επιτευχθεί²⁶.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Η εμφάνιση αλβουμινουρίας έχει συσχετισθεί με την ύπαρξη καρδιακής ανεπάρκειας^{27,28} και μάλιστα θεωρείται προγνωστικός παράγοντας για την εξέλιξη της νόσου. Για παράδειγμα, στη μελέτη CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assess-

ment of Reduction in Mortality and Morbidity) σχεδόν το ένα τρίτο των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια παρουσίαζαν αλβουμινουρία, το 30% των ασθενών μικρο- και το 11% μακρο-αλβουμινουρία. Στην ίδια μελέτη, ποσοστό μεγαλύτερο από το ένα τρίτο των μη διαβητικών ασθενών παρουσίαζαν μικρο- ή μακροαλβουμινουρία ενώ επίσης ποσοστό πάνω από το ένα τρίτο των ασθενών χωρίς υπέρταση και χωρίς νεφρική νόσο είχε αυξημένο UACR, ένα αποτέλεσμα που δε μπορεί να εξηγηθεί με την υπάρχουσα συν-νοσηρότητα από διαβήτη, υπέρταση ή ΧΝΝ²⁹. Με βάση αυτά τα δεδομένα, η αλβουμινουρία θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης της καρδιακής ανεπάρκειας.

Έμφραγμα Μυοκαρδίου

Πρόσφατα δεδομένα σε μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη έδειξαν ότι για τα ίδια επίπεδα GFR η βαρύτητα της πρωτεϊνουρίας αυξάνει τον κίνδυνο ολικής θνητότητας, την εξέλιξη σε τελικό στάδιο νεφρικής νόσου αλλά και το κίνδυνο εμφράγματος μυοκαρδίου³⁰. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται σε προοπτική μελέτη με τρία χρόνια παρακολούθησης, που περιλάμβανε ασθενείς που είχαν υποστεί οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου. Στην μελέτη αυτή φάνηκε πως τα ποσοστά θνητότητας αυξάνονταν δραματικά στους εμφραγματίες ασθενείς που εμφάνιζαν μικροαλβουμινουρία στην τρίτη ημέρα της νοσηλείας τους με υψηλότερα ποσοστά (68% στους διαβητικούς, 74.3% στους μη διαβητικούς ασθενείς) συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν εμφάνιζαν παθολογικού βαθμού UACR (33.8% στους διαβητικούς, 11.6% στους μη διαβητικούς ασθενείς)³¹. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν και όταν χρησιμοποιήθηκε ο λόγος UACR της πρώτης ή έβδομης ημέρας νοσηλείας.

Η αλβουμινουρία ως δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου

Αυτό που έχει σημασία να κατανοήσουμε είναι ότι, η αύξηση της μικροαλβουμινουρίας στη διάρκεια του χρόνου είναι δείκτης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που συσχετίζεται με την επιδείνωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας και των αγγείων του νεφρού με δεδομένο ότι είναι ένα από τα όργανα του σώματος με αυξημένη αγγείωση.

Σε διαβητικούς ασθενείς, η μικροαλβουμινουρία έχει αναγνωριστεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για καρδιαγγειακή νόσο. Σε μία ανα-

σκοπήση μελετών με συνολικά 2138 ασθενείς και χρόνο παρακολούθησης 6,4 έτη, φάνηκε πως η μικροαλβουμινουρία σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 συσχετίζεται με 2,4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιαγγειακό θάνατο σε σύγκριση με διαβητικούς ασθενείς χωρίς μικροαλβουμινουρία³².

Σε υπερτασικούς ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη, υπάρχουν παρόμοιοι συσχετισμοί. Ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά συμβάματα σε υπερτασικούς ασθενείς με μικροαλβουμινουρία σε σύγκριση με υπερτασικούς ασθενείς χωρίς μικροαλβουμινουρία φάνηκε να είναι αυξημένος κατά 3,5 με 4 φορές^{33,34}. Η συσχέτιση μεταξύ αποβολής της αλβουμίνης στα ούρα και της καρδιαγγειακής νόσου ισχύει και όταν η λευκωματουρία ξεπερνάει το ποσό των 300mg/24ωρο³⁵. Η παρατήρηση ότι η αυξημένη αποβολή αλβουμίνης στα ούρα σχετίζεται με τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα επιβεβαιώθηκε και στη μελέτη RENAAL (Reduction in Endpoints in Non-insulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan)³⁶. Ασθενείς με αυξημένη αρχική τιμή λευκωματουρίας (UACR>3g/g) είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιαγγειακό σύμβαμα ως τελικό σημείο, σε σύγκριση με ασθενείς με χαμηλή τιμή λευκωματουρίας (UACR<1.5g/g). Η πιο ισχυρή ένδειξη πως η αλβουμινουρία είναι προγνωστικός παράγοντας για καρδιακό σύμβαμα σε διαβητικούς και μη ασθενείς προέρχεται από το μελέτη HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation). Η μελέτη συμπεριέλαβε περισσότερους από 9000 ασθενείς και έδειξε ότι, η παρουσία μικροαλβουμινουρίας αύξανε τον κίνδυνο για τελικό καρδιαγγειακό σημείο (έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιαγγειακό θάνατο) τόσο στους διαβητικούς όσο και στους μη διαβητικούς ασθενείς³⁷.

Είναι επίσης ενδιαφέρον να τονίσουμε πως η συσχέτιση μεταξύ αλβουμίνης ούρων και κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο δεν αρχίζει στα παραδοσιακά όρια των 30mg/g αλλά σε πολύ μικρότερα όρια, αρχίζοντας από τιμές κάτω του 10mg/g^{38,39}. Παράλληλα, σε ασθενείς με διαβήτη, η εξέλιξη της μικροαλβουμινουρίας φαίνεται να σχετίζεται με περαιτέρω αύξηση του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο σε βαθμό που είναι ανεξάρτητη από τον αρχικό ρυθμό αποβολής της αλβουμίνης στα ούρα^{40,41}. Στα πέντε έτη παρακολούθησης της μελέτης LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) οποιαδήποτε μείωση της αποβολής της αλβουμίνης στα ούρα κατά τη

διάρκεια της θεραπείας, συσχετίστηκε με ανάλογη μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακό σύμβαμα (έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιαγγειακό θάνατο) ανεξάρτητα από τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης⁴².

Η συσχέτιση αυτή φαίνεται να υπάρχει και στο γενικό πληθυσμό. (Πίνακας 3) Σε δύο μελέτες, που έγιναν η μια στην περιοχή Gubbio της Ιταλίας⁴³ και η άλλη στην Κοπεγχάγη⁴⁴ η μικροαλβουμινουρία αναγνωρίστηκε ως σημαντικός προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε υγιείς ενήλικες. Ο κίνδυνος σε άτομα με μικροαλβουμινουρία σε σύγκριση με άτομα χωρίς μικροαλβουμινουρία, ήταν 2,15 και 3,1 φορές μεγαλύτερος αντίστοιχα. Στη πληθυσμιακή μελέτη PREVENT (Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease) η ύπαρξη μικροαλβουμινουρίας συσχετίστηκε με αύξηση κατά 4,7% της καρδιαγγειακής θνησιμότητας στα δέκα χρόνια⁴⁵. Επίσης στη μελέτη Framingham άτομα μη υπερτασικά, μη διαβητικά, με τιμή μικροαλβουμινουρίας άνω του μέσου όρου παρουσίασαν καρδιαγγειακά συμβάματα σε ποσοστό 8,8% ενώ άτομα με τιμή μικροαλβουμινουρίας κάτω του μέσου όρου παρουσίασαν καρδιαγγειακά συμβάματα σε ποσοστό 2,9% στα 10 χρόνια³⁹. Μετα-ανάλυση από τον οργανισμό KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 21 μελετών σε γενικό πληθυσμό με περισσότερα από ένα εκατομμύριο άτομα έδειξε ότι ο λόγος UACR συσχετίστηκε με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε λογαριθμική κλίμακα χωρίς την ύπαρξη ενός κατώτερου σημείου (cut-off)⁴⁶.

Ο ρόλος της αλβουμινουρίας στην εξέλιξη της ΧΝΝ

Είναι ήδη γνωστό ότι η σχετική διαβάθμιση ή διαστρωμάτωση του κινδύνου για πιθανή εξέλιξη της ΧΝΝ που γίνεται με βάση μόνο το GFR είναι μη επαρκής³⁰. Έτσι η ερώτηση που προκύπτει είναι αν όντως η λευκωματουρία παίζει έναν πρωτεύοντα ρόλο ή αν μπορεί να θεωρηθεί ένας ανεξάρτητος θεραπευτικός στόχος για την ελαχιστοποίηση της εξέλιξης της νεφρικής βλάβης⁴⁷.

Ενδείξεις κλινικών μελετών

Δεν υπάρχουν προοπτικές μελέτες που να υποστηρίζουν την υπόθεση ότι, η μεγαλύτερη μείωση της λευκωματουρίας όταν τα επίπεδα της ΑΠ διατηρούνται σταθερά θα οδηγήσει σε μεγαλύτερη μείωση της εξέλιξης της νεφροπάθειας. Αναλύσεις

Πίνακας 3. Συσχέτιση λευκωματουρίας και καρδιαγγειακού κινδύνου.

Μελέτη	Διάρκεια	Ασθενείς	Καταληκτικά Σημεία	Λευκωματουρία
Rossing et al	10 έτη	939 ασθενείς με ΣΔ τύπου	Καρδιαγγειακή και ολική θνητότητα	RR 1.87 (1.03, 3.40) P<0.05 MA διαβητική νεφροπάθεια RR 2.97 (1.68, 5.24) P<0.01
PEACE study	4,8 έτη	2977 ασθενείς με στεφανιαία νόσο	Επίδραση της θεραπείας με τραντολαπρίλη Καρδιαγγειακός θάνατος Θνητότητα από όλα τα αιτία	ACR>17μg/mg A, ACR>25μg/mg Γ Υψηλή MA και μακρολευκωματινουρία έναντι της χαμηλότερης φυσιολογικής HR 1.68 (0.72, 3.93) P=0.01 HR 1.99 (1.08, 3.70) P<0.001
NORDIC study	4,5 έτη	10881 ασθενείς με ΑΥ & 4949 με MA Ηλικία: 61.2±7.1 έτη	διπταζέμη ή διουρητικό και/ή β-αποκλειστής Θανατηφόρο ή όχι έμφραγμα μυοκαρδίου, εγκεφαλικό και άλλα καρδιαγγειακά συμβάματα	MA και πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία MA HR 1.35 (1.06,1.71) P<0.014
NHANES Study	13 έτη	14586 άτομα άνω των 20 ετών	Κίνδυνος καρδιαγγειακής θνησιμότητας	ACR >300 mg RR 2.42 (0.99, 5.93) P<0.001
Gubbio Study	13 έτη	1665 άτομα ηλικίας 45-64 έτη	Επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων	UAER 18.6μg/min A UAER 15.7 μg/min Γ HR 2.15(1.33, 3.49)
Irie et al	10 έτη	96000 άτομα ηλικίας 40-79 έτη	Θνησιμότητα από καρδιαγγειακές νόσους	+ σε δείγμα ούρων (με ταινίες εμβάπτισης) RR 1.39(1,03, 1.88) A RR 2.02(1.44, 2.83) Γ
HUNT II study	8.3 έτη	9709 άτομα > 70 ετών	Κίνδυνος καρδιαγγειακής θνησιμότητας	GFR >75 mL/min/1.73 m ² και MA IRR 1.98(0.67, 5.86)

ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης, MA: μικρολευκωματινουρία, RR: αναλογία κινδύνου, ACR: λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη σε δείγμα ούρων, HR: αναλογία κινδύνου ΑΥ: αρτηριακή υπέρταση, UAER: έκκριση λευκώματος στα ούρα, GFR: ρυθμός σπειραματικής διήθησης IRR: σχετική επίπτωση κινδύνου, PEACE: Promoting Effective Advance Care for Elders; NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey; HUNT:Nord-Tr ndelag health study

(post hoc) μελετών που περιλαμβάνουν ασθενείς με νεφροπάθεια, έδειξαν ότι επίπεδα συστολικής ΑΠ ανάμεσα σε 136 και 140 mmHg, και μία κατά 30-35% μείωση της λευκωματουρίας σχετιζόταν με επιβράδυνση της εξέλιξης της νεφρικής βλάβης^{2,48}. (Πίνακας 4) Θα πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι, σε αυτές τις μελέτες συμμετείχαν υπερτασικοί ασθενείς με λεύκωμα ούρων μεγαλύτερο από 300 mg/day και GFR μικρότερο από 50ml/min/1.73m².

Οι παρατηρήσεις αυτές δεν πρέπει να γενικεύονται για ασθενείς με μικρο- ή και καθόλου λευκωματουρία, καθώς επίσης και για ασθενείς που συμμετείχαν σε μελέτες με πρωτογενή στόχο τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως για παράδειγμα η μελέτη ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)⁴⁹.

Η μελέτη MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) ήταν η πρώτη που αξιολόγησε τις

Πίνακας 4. Μελέτες με πρωτεύον καταληκτικό σημείο την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου.

Μελέτη	Θεραπευτικές Ομάδες	Διάρκεια Παρακολούθησης (έτη)	ΑΠ που επιτεύχθηκε (mmHg)	Μεταβολή Πρωτεϊνουρίας	Αποτελέσματα
Cartopril trial	Καπτοπρίλη ή εικονικό φάρμακο	3	ΜΑΠ 96 ΜΑΠ 100	-30%	Η χορήγηση καπτοπρίλης καθυστερεί την εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας
AASK	Μετοπρολόλη ραμπρίλη, ή αμιλοδιπίνη στόχος αρτηριακής πίεσης με συμβατική ή εντατική θεραπεία	4	128/78 για την ομάδα της εντατικής θεραπείας 141/85 για την ομάδα της συμβατικής θεραπείας	-14% για τη μετοπρολόλη 20% για τη ramipril +58% για την αμιλοδιπίνη στους 6 μήνες	Στην ομάδα της ραμπρίλης επιβραδύνθηκε η εξέλιξη της νεφρικής νόσου σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες
RENAAL	Λοσαρτάνη ή εικονικό φάρμακο	3,4	140/74 142/74	-35%	Η λοσαρτάνη καθυστέρησε την ανάγκη για αιμοκάθαρση κατά 2 χρόνια, συγκρινόμενη με το εικονικό φάρμακο
IDNT	Ιρμπεσαρτάνη ή Αμιλοδιπίνη ή εικονικό φάρμακο	2.6	140/77 141/77 144/80	-33% -6% -10%	Η ιρμπεσαρτάνη μείωσε την πρωτεϊνουρία σε μεγαλύτερο βαθμό και οδήγησε σε πιο αργή εξέλιξη της νεφρικής νόσου συγκρινόμενη με τις άλλες ομάδες

ΑΠ: Αρτηριακή πίεση, ΜΑΠ: μέση αρτηριακή πίεση. Μελέτες όπου η post hoc ανάλυση δείχνει σημαντική μείωση του κινδύνου για εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου όταν μειώνεται η πρωτεϊνουρία περισσότερο από 30% στους 6 μήνες. AASK: African American Study of Kidney Disease; IDNT; Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trail; RENAAL: Reduction of Endpoints in Non-insulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan.;

μεταβολές στη λευκωματουρία με βάση την εξέλιξη της νεφροπάθειας και τα επίπεδα της ΑΠ. Σε αυτή τη μελέτη, όσοι είχαν λευκωματουρία μεγαλύτερη από 1gr/24ωρο και είχαν συμπεριληφθεί στην ομάδα με τον χαμηλότερο στόχο της ΑΠ (μέση ΑΠ (ΜΑΠ)=92mmHg) είχαν, μετά από παρακολούθηση 12 ετών, μια σημαντική ελάττωση της λευκωματουρίας και του ρυθμού εξέλιξης της νεφρικής νόσου σε σύγκριση με τους ασθενείς με τον υψηλό στόχο της ΑΠ (ΜΑΠ=107mmg)⁵⁰. Αυτή η συσχέτιση ήταν πιο εμφανής στα άτομα με αποβολή λευκώματος μεγαλύτερη από 3gr/24ωρο¹⁵. Τα δεδομένα αυτά ενισχύονται και από την μελέτη AASK (African-American Study of Kidney Disease). Η ομάδα με λόγο UPr/C>0.22 που αντιστοιχεί περίπου σε 300 mg/24ωρο, και ΜΑΠ<92 mmHg

είχε στους 6 μήνες μια μείωση το λόγου UPr/C της τάξεως του 58%^{13,51}.

Αντιυπερτασική αγωγή και λευκωματουρία

Σε ασθενείς με λευκωματουρία, η αγωγή με σκευάσματα που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) φαίνεται να είναι η θεραπεία εκλογής^{8,15,24,48,51-55}. Η αντιυπερτασική αγωγή που δεν επιδρά στο RAAS μπορεί να μειώνει την ΑΠ στον ίδιο βαθμό, αλλά δεν μειώνει τη λευκωματουρία ή την εξέλιξη της νεφρικής νόσου πέραν από ό,τι προβλέπεται από την μείωση των επιπέδων της ΑΠ^{56,57}.

Οι πρώτες μελέτες που έδειξαν την ευεργετι-

κή δράση στην μείωση της λευκωματουρίας ακόμη και σε σοβαρού βαθμού νεφροπάθεια ήταν με την χρήση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου (ACEIs)^{48,50,54,58}. Δεν συμφωνούν, όμως, όλες οι μελέτες για την ευεργετική επίδραση των ACEIs^{59,60}. Η αντιπρωτεϊνουρική δράση του αποκλεισμού του RAAS επιβεβαιώθηκε αργότερα και με τους αναστολείς των υποδοχέων AT1 της αγγειοτενσίνης II (ARBs)^{52,61}. Επιπρόσθετα, μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών υποστηρίζει ότι, η δράση των δύο κατηγοριών σκευασμάτων είναι ισοδύναμη⁶².

Από τις άλλες κατηγορίες φαρμάκων, οι ανταγωνιστές ασβεστίου είναι γνωστά αποτελεσματικά αντιυπερτασικά φάρμακα στους ασθενείς με ΧΝΝ. Έχει ωστόσο υποστηριχθεί η χρήση μόνο των μη διυδροπυριδινών (βεραπαμίλη και διλτιαζέμη) ως εναλλακτική λύση για την μείωση της λευκωματουρίας σε ασθενείς, ακόμη και με σοβαρού βαθμού νεφροπάθεια, που δεν ανέχονται τα σκευάσματα που αναστέλλουν το RAAS^{8,63-66}. Για τις άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων που δεν αναφέρονται, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη μείωση της λευκωματουρίας σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο.

Ο συνδυασμός των ACEIs και ARBs στην νεφρική προστασία έχει επίσης προταθεί. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση υποστηρίζεται η επιπρόσθετη μείωση της λευκωματουρίας κατά 20% με το συνδυασμό των 2 σκευασμάτων⁶². Επίσης, η προσθήκη ενός αναστολέα της ρενίνης (αλισκιρένη) σε έναν ARB που λαμβάνεται στις μέγιστες δόσεις μπορεί επιπρόσθετα να μειώσει τη λευκωματουρία κατά 20-22%⁵⁵. Η χρήση όμως αλισκιρένης, του μοναδικού αναστολέα της ρενίνης μαζί με ένα φάρμακο που αναστέλλει τον άξονα RAAS σε διαβητικούς ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο δεν συνιστάται μετά την διακοπή της μελέτης ALTITUDE (Aliskiren trial in type 2 diabetes using cardio-renal endpoints). 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 και αποσυρθεί από την βιβλιογραφία^{62,67}. Στην μελέτη ONTARGET, ο συνδυασμός ενός ACEI με έναν ARB είχε ένα επιπρόσθετο αποτέλεσμα στην μείωση της ΑΠ και μικρότερη αύξηση της λευκωματουρίας στην διάρκεια του χρόνου, ωστό-

σο δεν μπορεί να υποστηριχθεί η θετική επίδρασή του, στην νεφρική λειτουργία⁶⁸. Η μελέτη είχε ως πρωτογενή στόχο τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και δεν μπορεί να συγκριθεί με άλλες που ασχολούνται με σοβαρού βαθμού νεφροπάθεια και αυτό γιατί μόνο 300 από τα 25.000 άτομα που συμμετείχαν στην μελέτη είχαν λευκωματουρία μεγαλύτερη από 1 gr/24ωρο ενώ στην πλειονότητα τους οι ασθενείς είχαν τιμές GFR μεγαλύτερες από 50ml/min.

Δεν υπάρχουν μεγάλες 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 την λευκωματουρία⁶⁹⁻⁷¹ παρά το γεγονός ότι απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή λόγω της πιθανότητας εμφάνισης υπερχοληλαιμίας.

Συμπέρασμα

Η λευκωματουρία είναι γνωστός δείκτης της εξέλιξης της νεφρικής νόσου. Η μικροαλβουμινουρία είναι δείκτης της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Απαιτείται επιθετική θεραπεία όταν συνυπάρχει λευκωματουρία. Δεδομένα post hoc αναλύσεων δείχνουν ότι, πρέπει να υποστηρίζεται η μείωση της ΑΠ σε επίπεδα συστολικής ΑΠ <130mmHg 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 εάν η νεφροπάθεια σχετίζεται με την ύπαρξη ή όχι σακχαρώδη διαβήτη².

Σε πιο πρακτικό επίπεδο, η μείωση της λευκωματουρίας απαιτεί μια πολυπαραγοντική προσέγγιση με εξατομικευμένη θεραπεία έτσι ώστε να οδηγήσει στην μείωση της εξέλιξης της νεφρικής νόσου.

Summary

Albuminuria: predictor of cardiovascular risk and progression of chronic kidney disease? The role of the antihypertensive treatment. G. Spanos, K. Pappas, F. Zarzoulas, RG. Kalaitzidis. Department of Nephrology, University Hospital of Ioannina, Ioannina, Greece. *Hellenic Nephrology* 2012; 24 (4): 229-240.

Various factors influence the appearance of albumin in the urine and there are different methods to

assess urine albumin excretion. Microalbuminuria is a marker of endothelial dysfunction and a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. The presence of clinical proteinuria is an indicator of kidney disease with an increased probability of progressive kidney loss even in a setting of relatively normal glomerular filtration rate. Presence of proteinuria requires more aggressive treatment to achieve the recommended blood pressure goals to halt chronic kidney disease progression. Increased albuminuria has been associated with new onset heart failure and myocardial infarction.

Therapeutic interventions such as blood pressure reduction, body weight and salt intake reduction as well as glycemic control in diabetics contribute to decreases in albuminuria and improvements in cardiovascular prognosis. There are no large-scale, prospective studies to show that, independent of blood pressure control, a reduction in microalbuminuria results in a lower incidence of cardiovascular events. There are retrospective data to support the hypothesis that targeting albuminuria reduces the risk of subsequent cardiovascular events. Studies demonstrated that a reduction in proteinuria of more than 30% resulted in a 39% to 72% of the reduction risk for dialysis at 3 to 5 years. Strong consideration should be given to using agents that block the renin angiotensin system as part of the regimen because they reduce albumin excretion to a greater extent than just lowering blood pressure.

Key words: cardiovascular disease, chronic kidney disease, hypertension, proteinuria.

Βιβλιογραφία

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. Bakris GL. Microalbuminuria. Marker of kidney and cardiovascular disease. London:Current medicine group; 2007.
4. Tugirimana PL, Delanghe JR. Development of an affordable dye-stained microalbuminuria screening test. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 1485-1490
5. Collier G, Greenan MC, Brady JJ, Murray B, Cunningham SK. A study of the relationship between albuminuria, proteinuria and urinary reagent strips. *Ann Clin Biochem* 2009 May; 46(Pt 3): 247-9.
6. Mancia G, De BG, Dominiczak A 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.
7. American Diabetes Association. Nephropathy in Diabetes. 2009 *Diabetes Care* 27: S79-S84. 2009.
8. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: S1-290.
9. Rossi MC, Nicolucci A, Pellegrini 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.
10. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 180-188.
11. 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.
12. Wachtell K, Olsen MH. Is it time to change the definition of normal urinary albumin excretion? *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 650-651
13. Kalaitzidis RG, Bakris GL. Should proteinuria reduction be the criterion for antihypertensive drug selection for patients with kidney disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18: 386-391.
14. 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.
15. 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.
16. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339: 1448-1456.
17. Stehouwer CD, Smulders YM. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: Analysis of potential mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2106-2111.
18. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32: 219-226.
19. Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Morgensen CE. Prognostic value of urinary albumin excretion rate and other risk factors in elderly diabetic patients and non-diabetic control subjects surviving the first 5 years after assessment. *Diabetologia* 1993; 36: 1030-1036.
20. Cao JJ, Barzilay JJ, Peterson D et al. The association of mi-

- croalbuminuria with clinical cardiovascular disease and subclinical atherosclerosis in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis* 2006; 187: 372-377.
21. Kalaitzidis RG, Bakris GL. Serum creatinine vs. albuminuria as biomarkers for the estimation of cardiovascular risk. *Curr Vasc Pharmacol* 2010; 8: 604-611.
 22. 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.
 23. Oliveras A, Armario P, Hernandez-Del RR et al. Urinary albumin excretion is associated with true resistant hypertension. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 27-33.
 24. 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.
 25. Lea J, Greene T, Hebert L et al. 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.
 26. Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G et al. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1540-1546.
 27. Arnold JM, Yusuf S, Young J et al. Prevention of Heart Failure in Patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation* 2003; 107: 1284-1290.
 28. Okin PM, Wachtell K, Kjeldsen SE et al. Incidence of atrial fibrillation in relation to changing heart rate over time in hypertensive patients: the LIFE study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008; 1: 337-343.
 29. Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet* 2009; 374: 543-550.
 30. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010; 303: 423-429.
 31. Berton G, Cordiano R, Palmieri R, De TR, Guarnieri GL, Palatini P. Albumin excretion in diabetic patients in the setting of acute myocardial infarction: association with 3-year mortality. *Diabetologia* 2004; 47: 1511-1518.
 32. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1413-1418.
 33. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 617-624.
 34. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35: 898-903.
 35. Samuelsson O, Wilhelmsen L, Elmfeldt D et al. Predictors of cardiovascular morbidity in treated hypertension: results from the primary preventive trial in Göteborg, Sweden. *J Hypertens* 1985; 3: 167-176.
 36. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004; 110: 921-927.
 37. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421-426.
 38. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 2004; 110: 32-35.
 39. Arnlöv J, Evans JC, Meigs JB et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in non-hypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 969-975.
 40. Yuyun MF, Dinneen SF, Edwards OM, Wood E, Wareham NJ. Absolute level and rate of change of albuminuria over 1 year independently predict mortality and cardiovascular events in patients with diabetic nephropathy. *Diabet Med* 2003; 20: 277-282.
 41. Spoelstra-de Man AM BCSCSYM. Rapid progression of albumin excretion is an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes Care* 2001; 24: 2097-2101.
 42. Ibsen H, Wachtell K, Olsen MH et al. Does albuminuria predict cardiovascular outcome on treatment with losartan versus atenolol in hypertension with left ventricular hypertrophy? A LIFE substudy. *J Hypertens* 2004; 22: 1805-1811.
 43. Cirillo M, Lanti MP, Menotti A et al. Definition of kidney dysfunction as a cardiovascular risk factor: use of urinary albumin excretion and estimated glomerular filtration rate. *Arch Intern Med* 2008; 168: 617-624.
 44. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW et al. Which markers

- of subclinical organ damage to measure in individuals with high normal blood pressure? *J Hypertens* 2009; 27: 1165-1171.
45. *Hillege HL, Fidler V, Diercks GF et al.* Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106: 1777-1782.
 46. *Matsushita K, van d, V, Astor BC et al.* 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.
 47. *de Zeeuw D.* Targeting proteinuria as a valid surrogate for individualized kidney protective therapy. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 713-716.
 48. *Hou FF, Zhang X, Zhang GH et al.* Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006; 354: 131-140.
 49. *Sarafidis PA, Bakris GL.* Renin-angiotensin blockade and kidney disease. *Lancet* 2008; 372: 511-512.
 50. *Sarnak MJ, Greene T, Wang X et al.* The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005; 142: 342-351.
 51. *Wright JT, Jr., Bakris G, Greene T et al.* Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421-2431.
 52. *Brenner BM, Cooper ME, de ZD et al.* Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
 53. *Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al.* Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252.
 54. *Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD.* The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-1462.
 55. *Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK.* Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433-2446.
 56. *Samuelsson O, Wilhelmsen L, Pennert K, Berglund G.* Prognostic factors in treated hypertension. *J Hypertens Suppl* 1985; 3: S497-S500.
 57. *Sato A, Saruta T, Funder JW.* Combination therapy with aldosterone blockade and renin-angiotensin inhibitors confers organ protection. *Hypertens Res* 2006; 29: 211-216.
 58. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia) *Lancet* 1997; 349: 1857-1863.
 59. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2000; 283: 1967-1975.
 60. *Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S et al.* Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 2026-2033.
 61. *Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al.* Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860.
 62. *Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF.* Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease *Ann Intern Med* 2008; 148: 30-48.
 63. *Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE et al.* Differential effects of beta-blockers on albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Hypertension* 2005; 46: 1309-1315.
 64. *Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL.* Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 12-26.
 65. *Bakris GL, Weir MR, Shanifar S et al.* Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1555-1565.
 66. *Smith AC, Toto R, Bakris GL.* Differential effects of calcium channel blockers on size selectivity of proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Kidney Int* 1998; 54: 889-896.
 67. *Bidani A.* Controversy about COOPERATE ABPM trial data. *Am J Nephrol* 2006; 26: 629, 632.
 68. *Mann JF, Schmieder RE, McQueen M et al.* Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547-553.
 69. *Chrysostomou A, Becker G.* Spironolactone in addition to ACE inhibition to reduce proteinuria in patients with chronic renal disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 925-926.
 70. *Epstein M, Williams GH, Weinberger M et al.* Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 940-951.

71. Rossing K, Schjoedt KJ, Smidt UM, Boomsma F, Parving HH. Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: a randomized, double-masked, cross-over study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2106-2112.

* Παρελήφθη στις 10/6/2012

Έγινε αποδεκτή μετά από τροποποιήσεις στις 15/7/2012

* Received for publication 10/6/2012

Accepted in revised from 15/7/2012

Αλληλογραφία

Ρήγας Γ. Καλαϊτζίδης

Νεφρολογική Κλινική Πανεπιστημιακού

Νοσοκομείου Ιωαννίνων

451 10 Ιωάννινα

Τηλ.: 26510 2653

Fax: 26510 85035

e-mail: rigaska@gmail.com