

616.633:612.015.3:612.123

MIKROALBUMINURIE PŘI PORUŠE METABOLISMU LIPIDŮ¹Miroslav BRNDIAR, ²František MALÍŘ, ¹Jaroslav KAČEROVSKÝ, ³Jiří KNÍŽEK¹Katedra válečného vnitřního lékařství Vojenské lékařské akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové²Krajská hygienická stanice, Oddělení xenobiochemie, Hradec Králové³Ústav radiobiologie a imunologie Vojenské lékařské akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové**Souhrn**

V této pilotní studii autoři prokázali vztah mezi mikroalbuminurií a poruchou metabolismu lipidů. Hodnota mikroalbuminurie roste statisticky významně ($p < 0,001$) v závislosti na hodnotě celkového cholesterolu a také triglyceridů ($p < 0,01$). Naproti tomu hodnota HDL-cholesterolu nevykazuje velký signifikantní rozdíl ($p < 0,05$). Z toho vyplývá, že na stoupající hodnotě mikroalbuminurie se podílí hlavně nízkodenzitní cholesterol (LDL, VLDL), což lze považovat za natolik závažné z hlediska nefropatologického, aby tento nález byl i nadále sledován na rozsáhlejších souboru.

Klíčová slova: Mikroalbuminurie; Celkový cholesterol; HDL-cholesterol; Triglyceridy.

Microalbuminuria in Lipid Metabolism Disorder**Summary**

In this pilot study the authors proved the relation between microalbuminuria and lipid metabolism disorder. The value of microalbuminuria is increasing statistically significantly ($p < 0.001$) depending on the value of total cholesterol and also triglycerides ($p < 0.01$). On the contrary, the value of HDL-cholesterol does not show significant difference ($p < 0.05$). It follows from it that mostly a low-density lipoprotein cholesterol (LDL, VLDL) takes part in the increasing value of microalbuminuria. This can be considered so serious from nephropathological point of view that we must continue to monitor this finding in a larger group.

Key words: Microalbuminuria; Total Cholesterol; HDL- Cholesterol; Triglycerides.

Úvod

Mikroalbuminurie (dále Ma) je jednou z izolovaných forem proteinurie (dále P), a to formou relativně přesně definovanou.

Bílkoviny v definitivní moči pocházejí, až na výjimky, z primární moči. Do této pronikly z plazmy složitým procesem ultrafiltrace. Za fyziologických podmínek jsou většinou resorbovány zpět tubulárními buňkami. Proteiny v moči definitivní jsou tedy tvořeny v převážné míře řadou typů proteinů plazmatických.

Z nejobecnějšího patofyziologického pohledu je každá P (a tedy i jedna z jejích forem - Ma) projevem porušené glomerulo-tubulární rovnováhy dané: glomerulární filtrací (dále GF) plazmatických bílkovin do primární moči a schopností tubulárních buněk tyto proteiny v potřebné míře zpracovat do definitivní podoby.

Celkové množství profiltrovaného albuminu u zdravého člověka se pohybuje kolem 2500 mg/24 h. To se prakticky - až na nepatrná rezidua („normoalbuminurie“) - vstřebá zpět tubulárními buňkami (12).

V současné době se nejčastěji užívá následující dělení albuminurii:

- normoalbuminurie: 2,5-25 mg/24 h (fyziologická albuminurie),
- makroalbuminurie: nad 200-250 mg/24 h,
- mikroalbuminurie: 26-150 mg/24 h (11).

Příznak Ma je v současné době intenzivně studován. Jeho přítomnost lze předpokládat při narušení glomerulární bariéry či dalších částí nefronu, a to již na molekulární úrovni. Mezi tyto stavy patří především: porušení náboje glomerulární membrány (dále GM), hyperperfuze glomerulů, intraglomerulární hypertenze, iniciální penetrace GM různými makromolekulárními atypickými komplexy, isché-

mie tubulárních buněk apod. (5, 6, 7, 18, 19).

Nejdříve a nejpodrobněji byla rozpracována problematika Ma u nemocných s dg. diabetes mellitus (dále DM). Její přítomnost u tohoto onemocnění signalizuje poškození ledvin nejdříve na úrovni funkční (hyperperfuzí glomerulů), později na úrovni ultra-mikroskopické (zvýšená depozice glykovaného albuminu do GM) (2).

Později byly tyto skutečnosti ověřovány také u řady dalších chorob, u nichž se v patogenezi změny uplatňují poruchy mikrocirkulace, permeability cévní stěny, možnost ukládání atypických molekulárních komplexů do cévní stěny, podobné metabolické odchylky a další analogické faktory jako u DM (8).

Zájem se soustředil zvláště na Ma a následující chorobné stavy:

- chronickou glomerulonefritidu a jiné nefropatie (5),
- hypertenzi (1),
- poruchy lipidového metabolismu (15),
- obezitu (15, 21),
- vystavení organismu námaze, chladu či jiné záteži (16),
- ischemickou chorobu srdeční, zvláště dekompenzovanou (8),
- systémové choroby pojiva (4).

V poslední době je kladen velký důraz na vyšetřování Ma také v rámci primární prevence ischemické nemoci srdeční. Jedním z jejích rizikových faktorů je i zvýšená hladina krevních lipidů.

Většinou však byla sledována Ma u poruchy metabolismu lipidů spolu s dalšími rizikovými faktory ICHS. Rozhodli jsme se proto zjistit, zda také izolovaná hyperlipoproteinémie (HLP) vede ke zvýšenému vylučování albuminu do moči.

Materiál a metodika

Do sestavy bylo zařazeno 28 vyšetřovaných (z toho 5 kontrol), 14 mužů a 14 žen, průměrného věku 49 let (38-61 let). Kontrolní skupina měla hodnotu Ma < 20 mg/24 h (tj. Ma negativní). U všech vyšetřovaných byla sledována hodnota Ma, celkového cholesterolu (Ch), HDL-cholesterolu a triglyceridů (TG) (podle standardizovaných metodik biochemické laboratoře FN Hradec Králové). Všichni sledovaní byli normotenzní, neměli diabetes mellitus ani ischemickou nemoc srdeční. Část nemocných s hyperlipoproteinémií byla sledována v poradně pro po-

ruchy lipidového metabolismu a další část ve všeobecné ambulanci při II. interní klinice FN Hradec Králové. Základní údaje o sestavě a jejím rozdělení jsou uvedeny v následující tabulce.

Tabulka 1

Rozdělení souboru vyšetřených podle hodnot Ma

Skupina	Ma (mg/24 h)	Počet	Ženy	Muži
Kontroly	< 20	5	2	3
1	20-49	8	4	4
2	50-99	7	4	3
3	100-140	8	4	4

Moč byla sbírána 12 hodin (nebo 24 hodin). Do laboratoře byl dodáván celý objem sebrané moči a doba sběru uvedená na minuty přesně. Objem moči byl změřen s přesností na 1 ml a byl odebrán vzorek 10 ml. Tento vzorek moči byl zcentrifugován a v případě negativity bílkoviny papírkem byl nativní, nezředěný použit ke stanovení mikroalbuminurie za použití soupravy „Microalbuminuria assay“ firmy Orion Diagnostica (Finsko).

Pracovní postup: 200 µl moči bylo inkubováno s 800 µl naředěného antiséra proti albuminu. Vzniklý zákal byl měřen proti slepému vzorku (pro každý vzorek moči je připravena slepá kontrola) na fotometru Vitatron IFP při vlnové délce 405 nm v 1 cm kyvetě. Procedura sběru moči byla opakována v intervalu 10 dnů u každého nemocného a poté byl stanoven průměr ze dvou měření. U nemocných s nejistou spoluprací byl sběr moči opakován třikrát.

Výsledky byly vyhodnoceny párovým t-testem a pomocí polynomicke regrese analýzy. Párovým t-testem byly porovnávány stejné veličiny (Ma, Ch, HDL, TG) v jednotlivých skupinách. Závislosti mezi Ma a Ch, Ma a TG, Ma a HDL byly vyšetřovány polynomicke regrese analýzou. Statistická těsnost regrese závislosti byla kvantifikována pomocí odhadu výběrového koeficientu mnohonásobné korelace R. Regrese závislosti, u nichž $R \geq 0,850$, lze používat pro predikování náhodné veličiny y (9, 10, 13, 17).

Výsledky

Následující tabulky podávají přehled o výsledcích měření sledovaných hodnot v jednotlivých skupinách pacientů.

Tabulka 2

Kontrolní skupina vyšetřovaných s Ma < 20 mg/24 h

Pohlaví	Věk	Ma mg/24 h	Ch mmol/l	HDL mmol/l	TG mmol/l
muž	39	16,5	5,20	1,20	1,35
muž	41	19,1	4,80	1,00	1,66
muž	48	13,8	4,10	1,10	1,15
žena	52	20,0	5,10	0,90	1,50
žena	38	11,2	5,00	0,90	1,44
Průměr	43,6	16,12	4,84	1,02	1,42

Ma - mikroalbuminurie

Ch - celkový cholesterol

HDL - HDL-cholesterol

TG - triglyceridy

Tabulka 3

Skupina s hyperlipoproteinémií s Ma 20-49 mg/24 h

Pohlaví	Věk	Ma mg/24 h	Ch mmol/l	HDL mmol/l	TG mmol/l
muž	42	27,3	5,28	1,25	1,62
muž	51	38,1	5,91	1,33	1,33
muž	53	29,2	4,88	1,01	2,01
muž	60	45,5	6,12	0,90	1,75
žena	39	21,1	5,01	0,77	1,88
žena	43	48,4	5,85	1,11	2,31
žena	41	36,1	5,71	1,08	1,99
žena	41	29,9	5,11	1,33	1,61
Průměr	46,25	34,45	5,48	1,097	1,81

Použité zkratky viz tabulka 2

Tabulka 4

Skupina hyperlipoproteinémií s Ma 50-99 mg/24 h

Pohlaví	Věk	Ma mg/24 h	Ch mmol/l	HDL mmol/l	TG mmol/l
muž	41	81,5	6,75	1,15	2,91
muž	51	71,9	6,13	1,77	1,99
muž	57	56,6	5,83	1,21	2,25
žena	44	93,1	7,12	1,44	4,15
žena	49	88,8	6,62	0,91	4,01
žena	48	64,7	6,01	0,73	3,10
žena	53	58,3	5,91	1,31	2,11
Průměr	49	73,557	6,338	1,217	2,931

Použité zkratky viz tabulka 2

Tabulka 5

Skupina hyperlipoproteinémií s Ma 100-140 mg/24 h

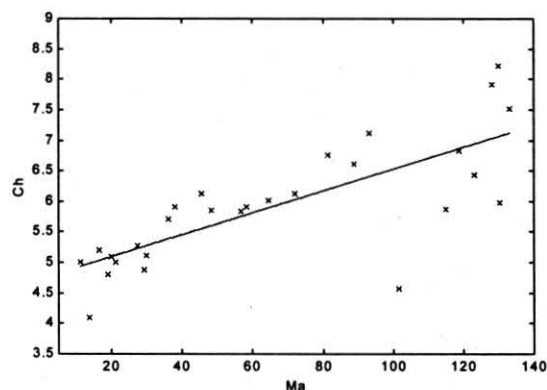
Pohlaví	Věk	Ma mg/24 h	Ch mmol/l	HDL mmol/l	TG mmol/l
žena	60	123,1	6,43	1,71	1,88
žena	51	115,0	5,87	1,22	1,36
žena	47	130,0	8,22	1,44	3,77
žena	58	101,7	4,56	0,91	2,91
muž	43	133,2	7,51	1,58	2,09
muž	54	130,4	5,98	1,11	1,88
muž	51	128,2	7,91	1,58	3,91
muž	50	118,9	6,82	1,44	3,82
Průměr	51,75	122,56	6,66	1,373	2,702

Použité zkratky viz tabulka 2

Mikroalbuminurie se ve skupině s průměrným celkovým cholesterolem 5,48 mmol/l zvýšila oproti kontrole na hladině významnosti ($p < 0,01$). V dalších dvou skupinách (průměrný Ch 6,338 mmol/l a Ch 6,66 mmol/l) již došlo k dalšímu vzestupu významnosti oproti kontrole ($p < 0,001$).

Celkový cholesterol se ve skupině s mikroalbuminurií 20-49 mg/24 h zvýšil oproti kontrole (Ma < 20 mg/24 h) jen málo významně ($p < 0,05$). V dalších skupinách (Ma 50-99 mg/24 h a Ma 100-140 mg/24 h) se významnost nárůstu celkového cholesterolu zvýšila ($p < 0,001$, resp. $p < 0,01$).

Při testování závislosti Ma na Ch pomocí odhadu výběrového koeficientu mnohonásobné korelace R (viz graf 1) je tento na hranici významnosti ($R = 0,763$).



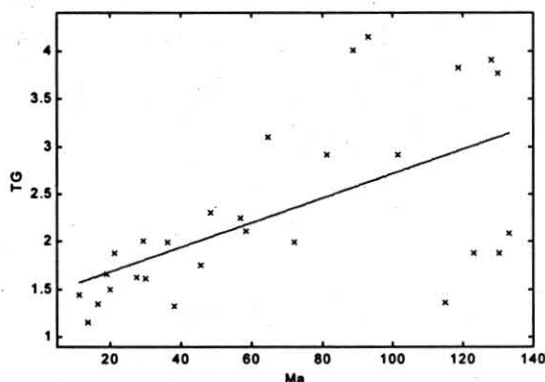
$$m_{opt.} = 1$$

$$R = 0,763$$

Graf 1: Testování závislosti celkového cholesterolu (Ch) a mikroalbuminurie (Ma)

Triglyceridy se ve skupině s Ma 20-49 mg/24 h zvýšili oproti kontrolní skupině na hladině významnosti ($p < 0,05$). Avšak v dalších dvou skupinách (Ma 50-99 mg/24 h a Ma 100-140 mg/24 h) se významnost růstu triglyceridů zvyšuje ($p < 0,01$).

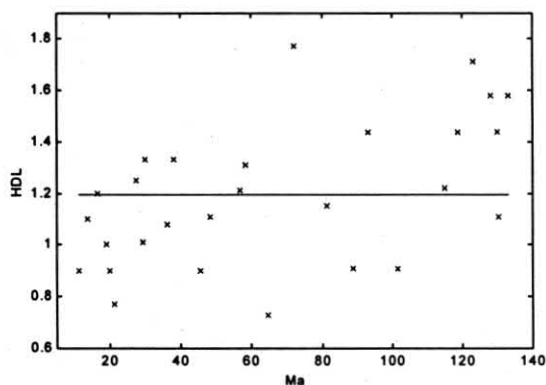
Při testování závislosti Ma na TG pomocí odhadu výběrového koeficientu mnohonásobné korelace R (viz graf 2) je tento opět na hranici významnosti ($R = 0,598$).



$m_{opt.} = 1$
 $R = 0,598$

Graf 2: Testování závislosti triglyceridů (TG) a mikroalbuminurie (Ma)

Růst HDL-cholesterolu je v jednotlivých skupinách oproti kontrole prakticky nevýznamný, jen ve skupině s Ma 100-140 mg/24 h došlo k mírnému růstu HDL-cholesterolu oproti kontrole ($p < 0,05$). Tuto skutečnost dokumentuje také graf 3, kde byla testována závislost Ma na HDL-cholesterolu pomocí odhadu výběrového koeficientu mnohonásobné korelace R . Tento koeficient má v následujícím grafu hodnotu 0,000.



$m_{opt.} = 0$
 $R = 0,000$

Graf 3: Testování závislosti HDL-cholesterolu (HDL) a mikroalbuminurie (Ma)

Diskuse

V naší práci jsme prokázali signifikantně významný vzestup Ma v závislosti na vzestupu hodnot celkového cholesterolu. Tento růst byl vysoce významný ve všech sledovaných skupinách oproti kontrole, přičemž i numericky bylo zjištěno, že při stoupající cholesterolemii stoupá i množství vyloučeného albuminu do moči za 24 hodin. Podobný ráz změn je při porovnání hladiny triglyceridů a mikroalbuminurie u kontrol a v jednotlivých sledovaných skupinách. Naše nálezy jsou do značné míry analogické jako literární údaje (3).

Hladina HDL-cholesterolu stoupá v jednotlivých skupinách jen málo a statisticky nevýznamně. Nekompenzuje statisticky významné zvyšování celkového cholesterolu v jednotlivých skupinách. Z toho vyplývá, že na růstu celkového cholesterolu se zřejmě více uplatňují nízkomolekulární frakce (LDL, VLDL). Ty jsme však standardně z kapacitních důvodů nemohli sledovat.

Naše nálezy v podstatě podporují publikované představy, proč dochází k poškození ledvin u poruch lipidového metabolismu. Nízkodenzitní frakce cholesterolu mohou porušit permeabilitu GM pravděpodobně tím, že snáze pronikají její stěnou a mohou narušit její molekulární strukturu (14, 20).

Závěr

Z našich nálezů - v podstatě v souladu s literárními údaji - vyplývá, že výrazné poruchy lipidového metabolismu mají nepříznivý vliv na cirkulaci ledvin. Zřejmě jak na úrovni makrocirkulace (podpora aterogenních mechanismů ve stěnách cév), tak na úrovni mikrocirkulace (vlastní ledvinový glomerulus, vas afferens i vas efferens).

Přítomnost Ma je tím výraznější, čím výraznější jsou poruchy lipidového metabolismu. Mnohé detailní a jednoznačně prokázané mechanismy negativního působení jednotlivých frakcí zvýšených lipidů známy ale nejsou.

Literatura

1. AGEWALL, S. - FAGERBERG, B. - ATTVALL, S., et al.: Microalbuminuria, insulin sensitivity and haemostatic factors in non-diabetic treated hypertensive men. J. Intern. Med., 1995, vol. 237, p. 195-203.

2. ALZAID, AA.: Microalbuminuria in patients with NIDDM: an overview. *Diabetes Care*, 1996, vol. 19, p. 79-89.
3. BIGAZZI, R. - BIANCHI, S.: Microalbuminuria as a marker of cardiovascular and renal disease in essential hypertension. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1995, vol. 10, suppl. 6, p. S10-S14.
4. BRADNA, P. - PALIČKA, V. - PODZIMKOVÁ, J., et al.: Proteinurie u nemocných systémovými chorobami pojiva. *Rheumatologia*, 1993, roč. 7, s. 79-83.
5. COPPO, R. - PORCELLINI, MG. - GIANOGLIO, B., et al.: Glomerular permselectivity to macromolecules in reflux nephropathy: microalbuminuria during acute hyperfiltration due to aminoacid infusion. *Clin. Nephrol.*, 1993, vol. 40, p. 299-307.
6. DECKERT, T. - KOFOED-ENEVOLDSEN, A. - NORGAARD, K., et al.: Microalbuminuria. Implications for micro- and macrovascular disease. *Diabetes Care*, 1992, vol. 15, p. 1181-1191.
7. ERLEY, CM. - RISLER, T.: Microalbuminuria in primary hypertension: is it a marker of glomerular damage? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1994, vol. 9, p. 1713-1715.
8. GOSLING, P.: Microalbuminuria: a marker of systemic disease. *Brit. J. Hosp. Med.*, 1995, vol. 54, p. 285-290.
9. HÁTLE, J. - LIKEŠ, J.: Základy počtu pravděpodobnosti a matematické statistiky. Praha, SNTL, Bratislava, ALFA, 1972. 463 s.
10. HEBÁK, P. - HUSTOPECKÝ, J.: Vícerozměrné statistické metody. Praha, SNTL, Bratislava, ALFA, 1987. 452 s.
11. HINDMARSH, JT.: Microalbuminuria. *Clin. Lab. Med.*, 1988, vol. 8, p. 611-616.
12. KAČEROVSKÝ, J. - BRNDIAR, M. - TICHÝ, M.: Mikroalbuminurie v současné klinické praxi. *Voj. zdrav. Listy*, 1997, roč. 66, č. 2, s. 29-32.
13. KNÍŽEK, J. - ÖSTERREICHER, J. - MACELA, A.: Pravděpodobnost v t-testu v excelu. [The probability in the Excel t-Test]. *Voj. zdrav. Listy*, 2000, roč. 69, č. 5, s. 206-213.
14. KOMPENDIUM KLINICKÉ MEDICÍNY. 1. vyd. Praha, X-Egem, 1996. 2798 s.
15. LOKKEGAARD, N. - HAUPTER, I. - KRISTENSEN, TB.: Microalbuminuria in obesity. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 1992, vol. 26, p. 275-278.
16. MÁLKOVÁ, J. - KIMLOVÁ, I. - FENCLOVÁ, Z.: Mikroalbuminurie v klidu a po zátěži v primární prevenci ischemické choroby srdeční. *Prakt. Lék.*, 1991, roč. 71, s. 409-412.
17. MELOUN, M. - MILITKÝ, J.: Statistické zpracování experimentálních dat. Praha, PLUS, 1994. 839 s.
18. OSTERBY, R.: Microalbuminuria in diabetes mellitus - is there a structural basis? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1995, vol. 10, p. 12-14.
19. PANAYIOTOU, BN.: Microalbuminuria: pathogenesis, prognosis and management. *J. Int. Med. Res.*, 1994, vol. 22, p. 181-201.
20. SHEARMAN, CP. - GOSLING, P.: Microalbuminuria and vascular permeability (letter). *Lancet*, 1988, vol. 2, p. 906-907.
21. VALENSI, P. - BUSBY, M. - COMBES, ME., et al.: Microalbuminurie et hypertension artérielle chez les obèses. *Arch. Mal. Coeur*, 1992, vol. 85, p. 1193-1195.

Korespondence: Pplk. MUDr. Miroslav Brndiar, CSc.
Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně
PS 35/KVVV
500 01 Hradec Králové

Do redakce došlo 20. 2. 2001