

VOJENSKÉ ZDRAVOTNICKÉ LISTY

ROČNÍK LXXV

ÚNOR 2006

ČÍSLO 1

OBEZITA A MIKROALBUMINURIE

¹Doc. MUDr. Miroslav BRNDIAR, CSc., ¹prof. MUDr. Jaroslav KAČEROVSKÝ, CSc., ²Jiří KNÍŽEK,
¹kpt. MUDr. Jan M. HORÁČEK, Ph.D., ¹nprap. Lucie CHADIMOVÁ, ¹prof. MUDr. Ladislav JEBAVÝ, CSc.
¹Univerzita obrany, katedra válečného vnitřního lékařství Fakulty vojenského zdravotnictví, Hradec Králové
²Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové

Souhrn

V práci autoři prokázali vztah mezi obezitou a mikroalbuminurií. Hodnota mikroalbuminurie roste statisticky významně v závislosti na hodnotě BMI (výběrový koeficient mnohonásobné korelace $R = 0,904$). Zároveň byla zjištěna přímá závislost intenzity mikroalbuminurie na růstu glomerulární filtrace ($R = 0,837$). Obézní nemocný je tedy rizikový nejen z hlediska rozvoje aterosklerózy, ale také z hlediska nefropatologického.

Klíčová slova: Mikroalbuminurie; Obezita; Body Mass Index; Ateroskleróza; Rizikové faktory.

Obesity and Microalbuminuria

Summary

A significant correlation ($R = 0,904$) between body mass index and microalbuminuria in 21 patients was investigated. A similar correlation between microalbuminuria and glomerular filtration $R = 0,837$ was found as well. Obesity as an indifferent risk factor of nephropathologic events is presented.

Key words: Microalbuminuria; Obesity; Body Mass Index; Atherosclerosis; Risk factors.

Úvod

Mikroalbuminurie (Ma) je jednou z izolovaných forem proteinurie (P), a to formou relativně přesně definovanou jak z hlediska kvalitativního, tak kvantitativního.

Bílkoviny v definitivní moči (až na některé makromolekulární bílkovinné komplexy) pocházejí z primární moči. Do ní pronikly z plazmy složitým procesem ultrafiltrace. Za fyziologických podmínek jsou – až na nepatrné množství – resorbovány zpět tubulárními buňkami. Proteiny v moči defini-

tivní 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 (GF) plazmatických bílkovin do primární moči a schopností tubulárních buněk tyto proteiny v potřebné míře zpracovat do definitivní podoby. Albuminurie je projevem narušené glomerulo-tubulární rovnováhy, pokud jde o GF a tubulární resorpci (TR) albuminu.

Celkové množství profiltrovaného albuminu se

u zdravého člověka pohybuje kolem 2500 mg/24 h. To se prakticky, až na nepatrná rezidua („normoalbuminurie“), vstřebá zpět tubulárními buňkami (19).

Počátkem 80. let minulého století bylo přijato rozdělení albuminurií, které se nejčastěji užívá dosud:

- normoalbuminurie: 2,5–25 mg/24 h (fyziologická albuminurie),
- makroalbuminurie: nad 200–250 mg/24 h,
- mikroalbuminurie: 26–150 mg/24 h (17).

Z takto pojatého rozdělení je patrné, že Ma znamená z kvalitativního hlediska přítomnost jen albuminu v moči, z kvantitativního hlediska pak jen určité, definované množství albuminu v moči.

Příznak Ma je v současné době velmi intenzívně studován jak z hlediska teoretického, tak z hlediska klinické praxe. Jeho přítomnost lze předpokládat – a dosavadní práce tomu nasvědčují – za všech okolností a stavů, kdy dochází k narušení glomerulární bariéry či dalších částí nefronu, a to již na molekulární úrovni, tj. za situace, kdy současnými morfologickými technikami nemohou být ještě zaregistrovány signifikantní strukturální změny. Mezi tyto situace patří především:

- porušení náboje glomerulární membrány (GM),
- hyperperfuze glomerulů,
- intraglomerulární hypertenze,
- iniciální penetrace GM různými makromolekulárními atypickými komplexy,
- ischemie tubulárních buněk apod. (7, 8, 10, 24, 25).

V klinické praxi byla nejdříve nejpodrobněji rozpracována problematika Ma u nemocných s diagnózou diabetes mellitus (12). U nich její přítomnost signalizuje poškození ledvin nejdříve na úrovni funkční (hyperperfuzí glomerulů), později na úrovni ultramikroskopické (zvýšená depozice glykovaného albuminu do GM) (3).

Zkušenosti a podněty získané se studiem Ma u diabetické nefropatie byly ověřovány i u řady dalších chorob a chorobných stavů, kde se v patogenезi změn významnější měrou uplatňují poruchy mikrocirkulace, permeability cévní stěny, možnost ukládání atypických molekulárních komplexů do cévní stěny, podobné metabolické odchylky a další analogické faktory jako u diabetu (12).

Fenoménu Ma byla a je právě z těchto důvodů věnována široká pozornost. Zájem se soustřeďuje zvláště na Ma a následující chorobné stavy:

- chronickou glomerulonefritidu a jiné nefropatie (7),
- hypertenzi (2),
- poruchy lipidového metabolismu (21),
- obezitu (21, 28),
- vystavení organismu námaze, chladu či jiné zátěži (22),
- ischemickou chorobu srdeční, zvláště dekompenzovanou (12),
- systémové choroby pojiva (4),
- obecný rizikový faktor kardiovaskulárních chorob (1).

Vzhledem k tomu, že obezita je jedním prokázaných rizikových faktorů aterosklerózy a některé studie sledující výskyt Ma u obézních jsou rozporuplné, považovali jsme za racionální analyzovat případnou spojitost těchto dvou fenoménů, tj. obezity a Ma. Určujícím stupněm obezity byl body mass index (BMI).

Materiál a metodika

Do sestavy bylo zařazeno 21 sledovaných, 10 žen a 11 mužů průměrného věku 39,71 let (28–52). Šlo o pacienty vyšetřované nejdříve ambulantně, nemocní s BMI > 40 byli navíc hospitalizováni pro cílenou redukční dietu (absolutní hladovka, regulovaný příjem tekutin, základní suplementace minerálů a vitamínů). Ma byla vyšetřována níže popsanou metodikou. Mimo obezity netrpěli tito pacienti jiným onemocněním (arteriální hypertenzí, diabetem, ischemickou chorobou srdeční, dnou apod.). U všech nemocných byla dále vyšetřena clearance endogenního kreatininu (hodnoty GF) a kvantitativně stanovena i Ma. Základní údaje o sestavě a jejím rozdělení podle BMI jsou uvedeny v tabulce 1.

Moč byla sbírána 12 h (nebo 24 h). 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 negativy bílkoviny papírkem byl nativní, nezředěný použit ke stanovení mikroalbuminurie. Ke stanovení byly použity 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 1cm 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 hodnoceny párovým T-testem a pomocí polynomické regresní analýzy. T-testem byly porovnávány stejné veličiny (Ma, GF) v jednotlivých skupinách. Závislosti mezi Ma a BMI, GF a BMI, Ma a GF byly vyšetřovány polynomickou regresní analýzou. Statistická těsnost regresních závislostí byla kvantifikována pomocí odhadu výběrového koeficientu mnohonásobné korelace R. Regresní závislosti, u nichž $R = \geq 0,850$, lze používat pro predikování náhodné veličiny y (14, 15, 16, 20, 23).

Tabulka 1

Rozdělení souboru vyšetřených nemocných podle BMI

Skupina	BMI	Počet	Ženy	Muži
1	< 24,9	4	2	2
2	25–29,9	5	3	2
3	30–39,9	7	2	5
4	> 40,0	5	3	2

Pozn.: BMI = kg/m^2

BMI do 25 norma

BMI 25–30 nadváha mírná

BMI 30–35 obezita střední

BMI nad 35 obezita těžká

BMI nad 40 obezita monstrózní

Výsledky

V tabulce 2 je skupina vyšetřených s BMI < 24,9 (n = 4) a v tabulce 3 skupina vyšetřených s nadváhou (BMI 25–29,9) (n = 5). V tabulce 4 jsou nemocní se středně těžkou a těžkou obezitou (BMI 30 až 39,9) (n = 7). V tabulce 5 je skupina hospitalizovaných nemocných s morbidní obezitou (BMI > 40) (n = 5).

Ma ve skupině s BMI 25–29,9 byla vyšší oproti kontrolní skupině (BMI < 24,9) na hladině významnosti $p < 0,05$. Ve skupině s BMI 30–39,9 bylo zjištěno zvýšení Ma oproti kontrolám na hladině významnosti $p < 0,01$. Ve skupině s nejvyšším BMI (> 40) byla prokázána zvýšená významnost vstupu Ma oproti kontrole ($p < 0,001$).

GF vzrostla ve skupině s BMI 25–29,9 proti kontrolní skupině (BMI < 24,9) významně ($p < 0,01$). Na ještě vyšší hladinu významnosti ($p < 0,001$) vzrostla GF v dalších dvou skupinách (BMI 30–39,9 a BMI > 40) proti kontrole.

Tabulka 2

Vyšetření Ma a GF u BMI < 24,9 (M = muži, Ž = ženy)

Pohlaví	Věk	BMI	Ma (mg/24 h)	GF (ml/s)
Ž	29	23,1	21,6	1,66
Ž	31	24,2	19,1	1,83
M	40	24,5	23,8	2,08
M	28	22,8	16,0	1,75
Ø	32	23,65	20,125	1,83

Tabulka 3

Vyšetření Ma a GF u BMI 25–29,9 (M = muži, Ž = ženy)

Pohlaví	Věk	BMI	Ma (mg/24 h)	GF (ml/s)
Ž	36	28,6	25,4	2,50
Ž	29	29,4	27,3	2,40
Ž	50	27,1	29,1	2,30
M	41	25,4	19,8	2,28
M	43	29,0	26,7	2,65
Ø	39,8	27,9	25,66	2,426

Tabulka 4

Vyšetření Ma a GF u BMI 30–39,9 (M = muži, Ž = ženy)

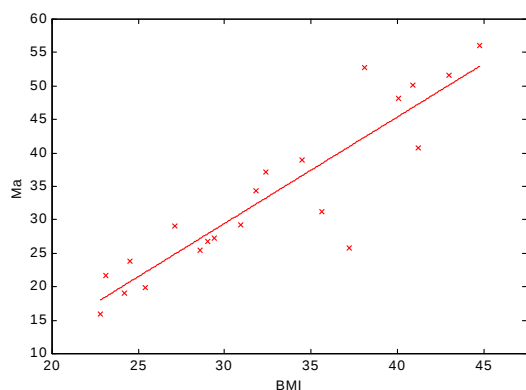
Pohlaví	Věk	BMI	Ma (mg/24 h)	GF (ml/s)
Ž	39	35,6	31,2	2,95
Ž	31	37,2	25,8	2,76
M	51	31,8	34,4	2,81
M	52	34,5	39,0	3,01
M	44	30,9	29,3	2,56
M	46	38,1	52,8	3,13
M	33	32,4	37,1	2,68
Ø	42,28	34,357	35,657	2,842

Tabulka 5

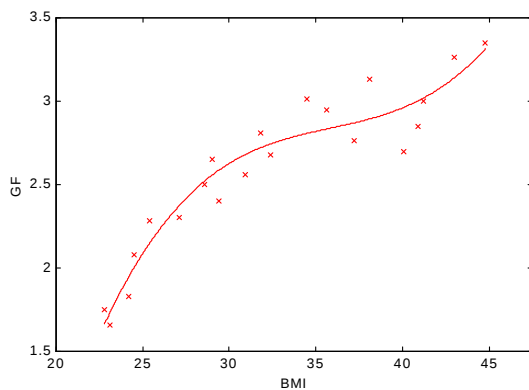
Vyšetření Ma a GF u BMI > 40,0 (M = muži, Ž = ženy)

Pohlaví	Věk	BMI	Ma (mg/24 h)	GF (ml/s)
Ž	43	44,8	56,1	3,35
Ž	29	43,0	51,6	3,26
Ž	38	40,9	50,2	2,85
M	50	40,1	48,2	2,70
M	51	41,2	40,7	3,00
Ø	42,2	42,0	49,36	3,032

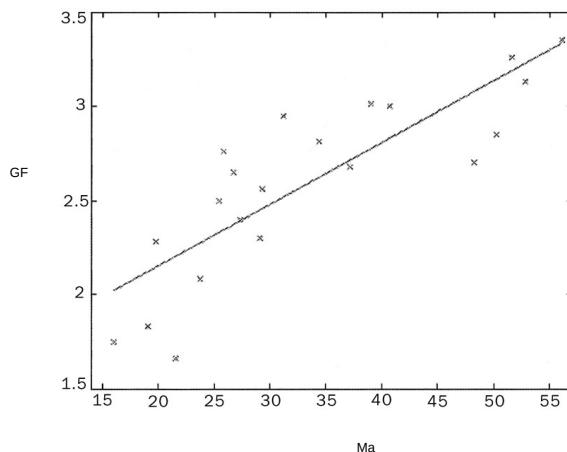
Při testování závislosti Ma na BMI pomocí odhadu výběrového koeficientu mnohonásobné korelace R (graf 1) je tento statisticky významný ($R = 0,904$). Podobně statisticky významná závislost byla zjištěna při testování GF na BMI ($R = 0,960$) (graf 2). Statistická těsnost regresních závislostí Ma (BMI) na GF (BMI) byla na dolní hranici významnosti ($R = 0,837$) (graf 3).


 $m_{opt} = 1; R = 0,904$

Graf 1: Testování závislosti Ma (BMI)


 $m_{opt} = 3; R = 0,960$

Graf 2: Testování závislosti GF (BMI)


 $m_{opt} = 2; R = 0,837222329232095$

Graf 3: Testování závislosti Ma (GF)

Diskuse

Obezita podobně jako poruchy lipidového metabolismu představuje známý rizikový faktor aterosklerózy (9). Závažným dalším akcelerujícím a nežádoucím faktorem je i kouření.

Ačkoli obezita nemusí být vždy provázána poruchami lipidového metabolismu (a naopak), mají tyto dvě poruchy mnoho společného – i ohledně Ma. Navíc pak mají také úzké metabolické i klinické vazby k hypertenzi (např. vzestup exkrece albuminu v moči může být časnou známkou dalších metabolických komplikací u obezity).

Vyšetřování proteinurie u obézních má dlouhou historii. Již v roce 1923 byla publikována práce o studii 1000 obézních, u kterých byla prokázána P ve 40 %. Nebyl však sledován stupeň P, a navíc toto pozorování nebylo opakovaně potvrzeno (26). Jiná studie skupiny 19 obézních nemocných s průměrem BMI nad 33,4 prokázala výskyt Ma u všech ze sestavy oproti negativním nálezům u stejné skupiny kontrolní (27). Naproti tomu jiná práce našla P pouze ve 4 % souboru 257 obézních. Nebyly zde však blíže specifikovány ani BMI, ani Ma. Šlo dále o nediabetické nemocné a většina z nich (77 %) byla normotenzní (11). Také jiní autoři zaznamenali vzestup sekrece P v moči jen v nízkém procentu obézních. Zmínka o Ma však v těchto pracích chybí (29, 30, 31). Podle nedávných studií je prevalence Ma u obézních nemocných od 7 % do 25 % (5, 6, 28).

Různorodost nálezů P i Ma u obézních je dána četnými faktory: výběrem nemocných, případnými dalšími metabolickými nebo oběhovými odchylka-

mi, ale také použitými metodikami a jejich citlivostí. Existuje ale i studie prokazující pozitivní korelaci mezi BMI a stupněm vylučování albuminu do moči. Nebyla však prokázána korelace mezi BMI a stupněm glomerulární filtrace u obézních nemocných (13). Z patofyziologického hlediska se podle některých prací na poškození ledvin podílejí změny charakteru fokální glomerulosklerózy (18).

Je zřejmé, že v celé problematice z této oblasti je ještě řada nejasností, neúplných a eventuálně i rozporných poznatků.

V naší práci jsme zjistili postupný, statisticky významný růst hodnoty Ma v závislosti na zvyšující se hodnotě BMI, což je v souladu s literárními zkušenostmi (21). Na rozdíl od jiných sdělení jsme prokázali i zvyšující se hodnotu GF v závislosti na růstu BMI i Ma. Nikdo z našich vyšetřovaných, jak zdůrazněno, netrpěl dalším jiným onemocněním.

Různost nálezů P i Ma u obézních podle literárních sdělení jsme se snažili eliminovat přísným výběrem nemocných do sestavy a jejich logickým seřazením podle stoupající hodnoty BMI. Proto považujeme naše nálezy za podnětné také z hlediska preventivních zásahů. Akcentují rovněž význam sledování Ma ve vztahu k dalším parametrům – Ma kvantitativně a GF. Tímto směrem by se měl zřejmě ubírat další výzkum fenoménu Ma.

Závěry

V naší sestavě jsme prokázali statisticky významný růst hodnoty Ma v závislosti na hodnotě BMI. Tento aspekt v dostupném písemnictví nebyl blíže sledován. Byl prokázán také statisticky významný růst hodnoty GF v závislosti na BMI, což je v souladu s úlohou ledvin při udržování homeostázy vnitřního prostředí organismu. Současně jsme v naší sestavě zjistili přímou závislost intenzity Ma na růstu GF.

Z praktického hlediska lze tedy i obézního nemocného považovat za rizikového nejen z hlediska rozvoje arteriosklerózy a jejích komplikací, ale také z hlediska nefropatologického. Tyto poznatky jsou v souladu se současnými znalostmi o Ma jako takové.

Literatura

1. AGEWALL, S., et al. Does microalbuminuria predict cardiovascular events in nondiabetic men with treated hypertension? *Amer. J. Hypertens.*, 1995, vol. 8, p. 337–342.
2. AGEWALL, S., et al. Microalbuminuria, insulin sensitivity and haemostatic factors in non-diabetic treated hypertensive men. *J. Intern. Med.*, 1995, vol. 237, p. 195–203.
3. ALZAID, AA. Microalbuminuria in patients with NIDDM: an overview. *Diabetes Care*, 1996, vol. 19, p. 79–89.
4. BRADNA, P. – PALÍČKA, V. – PODZIMKOVÁ, J., aj. Proteinurie u nemocných systémovými chorobami pojiva. *Rheumatologia*, 1993, roč. 7, s. 79–83.
5. CAMPBELL, FM. Microalbuminuria and nephropathy in insulin dependent diabetes mellitus. *Arch. Dis. Child.*, 1995, vol. 73, p. 4–7.
6. CASSUTO, D., et al. Microalbuminuria in obese subjects. *Horm. Metab. Res.*, 1992, vol. 24, p. 302–303.
7. COPPO, R., 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.
8. DECKERT, T., et al. Microalbuminuria Implications for micro – and macrovascular disease. *Diabetes Care*, 1992, vol. 15, p. 1181–1191.
9. DRENICK, EJ., et al. Excessive mortality and causes of death in morbidity obese men. *JAMA*, 1980, vol. 243, p. 443–445.
10. ERLEY, CM. – RISLER, T. Microalbuminuria in primary hypertension: is it a marker of glomerular damage? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1994, vol. 9, p. 1713–1715.
11. GOLDSZER, R., et al. Renal findings in obese humans (Abstract). *Kidney Int.*, 1984, vol. 24, p. 165.
12. GOSLING, P. Microalbuminuria: a marker of systemic disease. *Brit. J. Hosp. Med.*, 1995, vol. 54, p. 285–290.
13. HALLAB, M., et al. Comparison of reduction in microalbuminuria by enalapril and hydrochlorothiazide in normotensive patients with insulin dependent diabetes. *Brit. Med. J.*, 1993, vol. 306, p. 175–182.
14. HÁTLE, J. – LIKEŠ, J. *A First Course in Probability Theory and Mathematical Statistics*. Praha, SNTL, Bratislava, ALFA, 1972.
15. HEBÁK, P. – HUSTOPECKÝ, J. *Multidimensional Statistical Methods*. Praha, SNTL, Bratislava, ALFA, 1987.
16. HEBÁK, P. – HUSTOPECKÝ, J. *Multidimensional Statistical Methods*. Praha, SNTL, Bratislava, ALFA, 1987. 273 p.
17. HINDMARSH, JT. Microalbuminuria. *Clin. Lab. Med.*, 1988, vol. 8, p. 611–616.
18. JENNETTE, JC. – CHARLES, L. – GRUBB, W. Glomerulomegaly and focal segmental glomerulosclerosis associated with obesity and sleep-apnoea syndrome. *Amer. J. Kidney Dis.*, 1987, vol. 10, p. 470–472.
19. KAČEROVSKÝ, J. – BRNDIAR, M. – TICHÝ, M. Mikroalbuminurie v současné klinické praxi. *Voj. zdrav. Listy*, 1997, roč. 66, č. 2, s. 29–32.
20. KNÍŽEK, J. – ÖSTERREICHER, J. – MACELA, A. The probability in the Excel t-Test. *Voj. zdrav. Listy*, 2000, roč. 69, č. 5, s. 206–213.
21. LOKKEGAARD, N. – HAUPTER, I. – KRISTENSEN, TB. Microalbuminuria in obesity. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 1992, vol. 26, p. 275–278.
22. MÁLKOVÁ, J. – KIMLOVÁ, I. – FENCLOVÁ, Z. Mikroalbuminurie v klidu a po zátěži v primární prevenci ischemické choroby srdeční. *Prakt. Léč.*, 1991, roč. 71, s. 409–412.

23. MELOUN, M. – MILITKÝ, J. *Statistical Processing of Experimental Data*. Praha, PLUS, 1994. 347 p.
24. OSTERBY, R. Microalbuminuria in diabetes mellitus – is there a structural basis? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1995, vol. 10, p. 12–14.
25. PANAYIOTOU, BN. Microalbuminuria: pathogenesis, prognosis and management. *J. Int. Med. Res.*, 1994, vol. 22, p. 181–201.
26. PREBBLE, WE. Obesity: Observation on one thousand cases. *Boston Med. Surg. J.*, 1923, vol. 188, p. 617–621.
27. STEIJAERT, MMC. – GAAL, LF. van – LEEUW, IH. de: Microalbuminuria in human obesity. Role of body composition, hyperinsulinaemia and hyperglycaemia. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 1997, vol. 7, p. 285–291.
28. VALENSI, P., et al. Microalbuminurie et hypertension artérielle chez les obèses. *Arch. Mal. Coeur*, 1992, vol. 85, p. 1193–1195.
29. WARNKE, RA. – KEMPSON, RL. The nephrotic syndrome in massive obesity. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1978, vol. 102, p. 431–438.
30. WEISINGER, JR. – KEMPSON, RL. – ELDRIDGE, FL. The nephrotic syndrome: A complication of massive obesity. *Ann. Intern. Med.*, 1974, vol. 81, p. 440–447.
31. WESSON, DE. – KURTZMAN, NA. – FROMMER, JP. Massive obesity and nephrotic proteinuria with a normal renal biopsy. *Nephron*, 1985, vol. 40, p. 235–237.

Korespondence: Doc. MUDr. Miroslav Brndiar, CSc.
Univerzita obrany
Fakulta vojenského zdravotnictví
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
e-mail: miroslav.brndiar@seznam.cz

Do redakce došlo 18. 1. 2006